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

2 – 2025
ТОМ 71 VOL. 71

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

БЕЛЫЕ НОЧИ
Петербургский международный онкологический форум

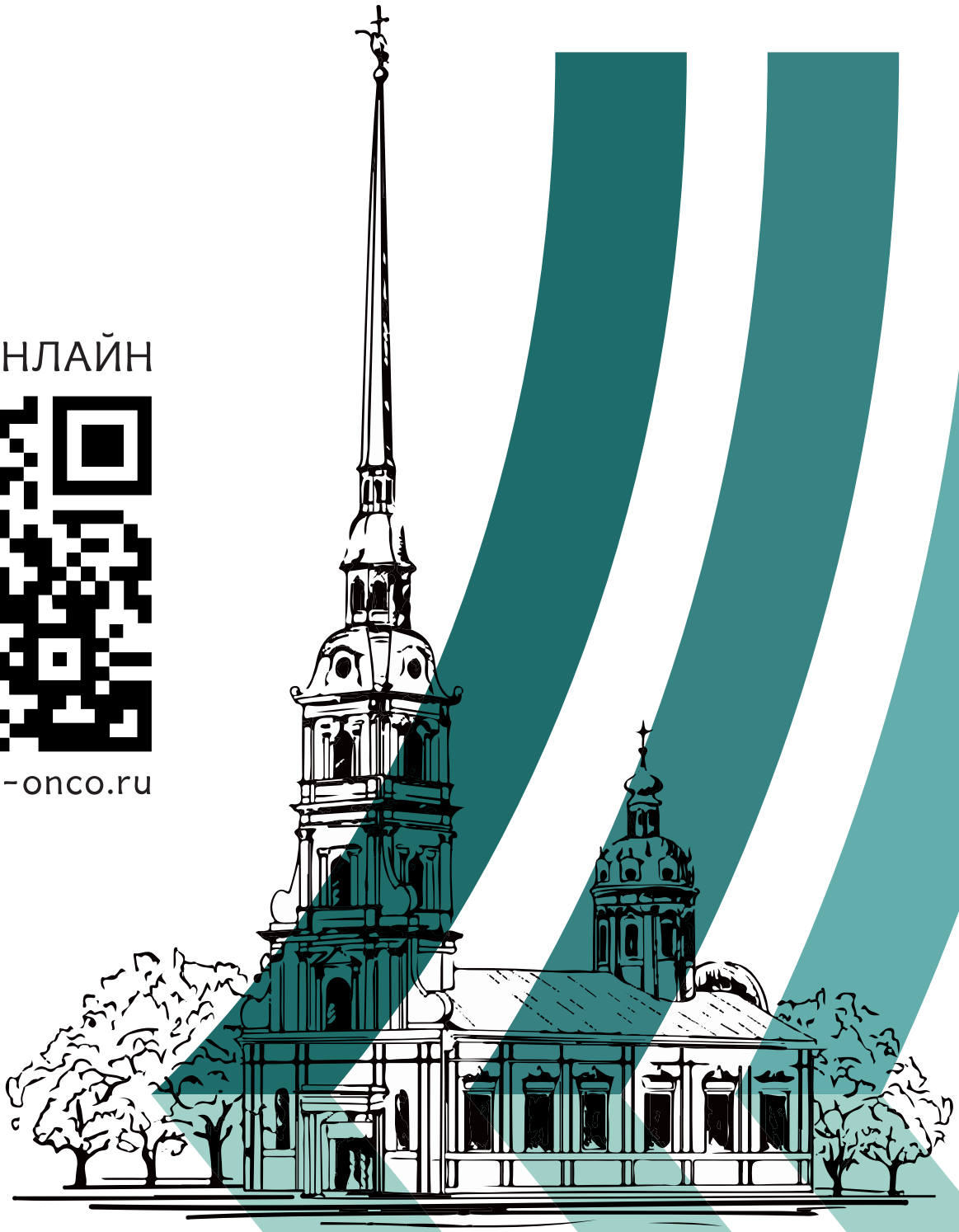
НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА
Минздрава России

АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА

2-5 ИЮЛЯ 2025 ГОДА
XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2025»

ОЧНО И ОНЛАЙН

www.forum-onco.ru



Мероприятие входит в план мероприятий Минздрава России на 2025 согласно приказу №756 от 28.12.2024

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

2
ТОМ 71
2025

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 К1), 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)

АННМО «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2025

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

Артемьева 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. Фанарджяна, (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

Урманчеева 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/0000-002-7472-4613

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

Aliev 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

Urmancheeva A.F., 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/0000-002-7472-4613

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/0000-0003-306I -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

Криворотько 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 КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Омельяновский В.В., д.м.н., проф., ЦЭККМП, (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

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., СЗОНКЦ 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., РНЦРР, (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

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

Чойнзонов 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/000-0002-2119-476X

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

Gafton 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/0000-0003-306I -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, TNRMC, (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

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 L.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

Choynzonov E.L., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNRMC, (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); 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: 634. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 29.04.2025
Дата выхода в свет: 30.04.2025

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; 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: 634. The circulation is 100 copies
Signed to print: 29.04.2025
Published by: 30.04.2025

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

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., Устимов Н.С., Филковская М.Н., Семиглазова Т.Ю.
Институт онкологии в годы Великой Отечественной войны. Посвящается 80-летию Великой Победы **232**

ОБЗОРЫ

Панченко А.В., Попович И.Г., Федорос Е.И., Пигарев С.Е.
Канцерогенный риск у потомства млекопитающих, перенесших преконцептивное облучение. Систематический обзор **256**

Петрова А.А., Сукорцева Н.С., Шевалгин А.А., Небежев А.А., Решетов И.В.
Выбор метода оперативного доступа к средней зоне лицевого скелета при лечении злокачественных опухолей **269**

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 **280**

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 **289**

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 **297**

СТАТИСТИКА

Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Городнова Т.В., Ульрих Е.А., Беляева А.В., Сафронова К.В, Берлев И.В., Беляев А.М.
Состояние онкологической помощи в России: рак яичников, распространенность, качество учета, выживаемость больных (клинико-популяционное исследование **306**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Федорос Е.И., Панченко А.В., Вон Ю.Д., Попович И.Г.
Влияние применения полифенольной композиции BP-C2 у облученных рыб Danio rerio на индуцированный канцерогенез печени у потомства второго поколения **318**

HISTORY OF ONCOLOGY

Belyaev AM, Semiglazov VF, Bagnenko SS, Kirichuk SV, Stukov AN, Gulyaev AV, Novikov SN, Bakhidze EV, Kudaibergenova AG, Semiglazov VV, Ustimov NS, Filkovskaia MN, Kobysheva MS, Semiglazova TYu.
Institute of Oncology during the Great Patriotic War. Dedicated to the 80th anniversary of the Great Victory

REVIEWS

Panchenko AV, Popovich IG, Fedoros EI, Pigarev SE.
Carcinogenic risk in the offspring of preconceptionally irradiated mammals: a systematic review

Petrova AA, Sukortseva NS, Shevalgin AA, Nebezhev AA, Reshetov IV.
Choice of the surgical access for malignant tumors of the central zone of the facial skeleton (suppl., online)

Kuligina ESh, Gorgul YuA, Yanus GA, Baskina SV, Belogubova EV, Venina AR, Belyaev AM, Togo AV, Imyanitov EN, Sokolenko AP.
Hereditary breast and ovarian cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets

Teletaeva GM, Degtiareva EA, Semiglazova TYu, Baboshkina LS, Imyanitov EN.
Current treatment approaches for KRAS-mutant metastatic colorectal cancer: a literature review

Yanus GA, Iyevleva AG, Martynenko DE, Ershova AN, Perevalova AA, Aleksakhina SN, Imyanitov EN.
Current trends in the search for biomarkers of the immune response checkpoint blockers efficacy in colorectal cancer

STATISTICS

Merabishvili VM, Bakhidze EV, Urmancheeva AF, Gorodnova TV, Ulrich EA, Belyaeva AV, Safronova KV, Berlev IV, Belyaev AM.
Cancer care in Russia: ovarian cancer, prevalence, registration quality, survival (clinical and population study)

ORIGINAL ARTICLES
Experimental research

Anisimov VN, Mizgirev IV, Fedoros E.I., Panchenko AV, Von YuD, Popovich IG.
Effect of BP-C2 polyphenolic composition administration in irradiated Danio rerio fish on induced liver carcinogenesis in second generation offspring

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 **325**

Samkovich EV, Boiko EV, Panova IE, Vorobiev SL, Bikhovsky AA, Masian EA
Experimental and morphological justification of approaches to hybrid photodynamic therapy of uveal melanoma

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., Мартьянов А.С., Терина Д.М., Шестакова А.Д., Имянитов Е.Н.
ALK, ROS1, RET и NTRK1-3 транслокации в опухолях с микросателлитной нестабильностью **334**

Saitova ES, Zagrebin FA, Mulkidjan RS, Preobrazhenskaya EV, Simonova ME, Hamangaba A, Otradnova EA, Bubnov MG, Asadulaeva KA, Martynenko DE, Tyurin VI, Martianov AS, Terina DM, Shestakova AD, Imyanitov EN.
ALK, ROS1, RET and NTRK1-3 gene fusions in microsatellite unstable cancers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES
Clinical research

Дирикан О., Хусейни А.А., Хусейни Ф., Огузтузюн С.
Прогностическое моделирование выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга с помощью передовых подходов к классификации на основе контролируемого машинного обучения (на английском языке) **344**

Dirican O, Husseini AA, Husseini F, Oğuztüzün S.
Prognostic Modeling for Brain Cancer Patient Survival using Advanced Supervised Machine Learning Classification Approaches

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 **353**

Bragina OD, Tashireva LA, Chernov VI, Loos DM, Romanova AA, Garbukov EYu, Vostrikova MA, Patalyak SV, Nesynov AA.
HER2 detection in metastatic axillary lymph nodes using the scaffold protein-based radiopharmaceutical ADAPT6 in breast cancer patients

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 **360**

Egorov VI, Kotelnikov AG, Patyutko YuI, Akhmetzyanov FSh, Polyakov AN, Kudashkin NE, Podluzhny DV.
Pancreatoduodenalectomy in elderly people: immediate and long-term outcomes

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 **373**

Perminova AA, Khanevich MD, Kokhanenko NYu, Manikhas GM, Vorobyev SL, Shestopalova TM.
Use of Zinc-alpha-2-glycoprotein for the differential diagnosis of chronic pseudotumour pancreatitis and pancreatic cancer

Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е., Янус Г.А., Кулигина Е.Ш., Мартьянов А.С., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н.
Детекция и молекулярная характеристика POLE-ассоциированных опухолей толстой кишки **381**

Ershova AN, Martynenko DE, Yanus GA, Kuligina ES, Martianov AS, Iyevleva AG, Suspitsin EN, Aleksakhina SN, Imyanitov EN.
Detection and molecular features of POLE-associated colorectal tumors

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

EXPERT OPINION

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» **389**

Semiglazova TYu, Araviiskaia ER, Filonenko EV, Bogatenkov AI, Gintovt EA, Koroleva IA, Kruglova LS, Obukhova OA, Samtsov AV, Semiglazova DV, Stepanova AM, Tkachenko EV.
I St. Petersburg international consensus on cosmetology in cancer patients "White Nights 2024"

ДИСКУССИИ		DISCUSSIONS
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?»**	**398**	Fedyanin MYu, Tsukanov AS. **Letter to the editor regarding the article by the authors: I.N. Fomin and S.P. Kovalenko "Which minor KRAS gene should be analyzed in colorectal cancer?"**
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ		**PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS**
Жабина А.С., Абдулоева 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 (онкологический) имени Н.П. Напалкова**	**402**	Zhabina AZh, Abduloeva NKh, Moiseenko FV, Volkov NM, Egorenkov VV, Ryanzhina RA, Moiseenko VM. **Ten years of experience at St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov**
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**	**409**	Krylyshkin MI, Chernyshova AL, Chernyakov AA, Dil OS, Truschuk YuM, Marchenko ES. **Radical trachelectomy: oncological and reproductive results. Fifteen years of experience**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		**CLINICAL CASE**
Хама Ю., Татэ Э. **Адаптивная высокодозная лучевая терапия для лечения местнораспространенного рака молочной железы с вовлечением аксиллярных лимфатических узлов после неудачной неоадъювантной химиотерапии (на английском языке)**	**417**	Hama Yu, Tate E. **Salvage adaptive radiotherapy for locally advanced breast cancer with axillary lymph node involvement after failure of neoadjuvant chemotherapy**
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**	**421**	Maslova DA, Kvashnin AV, Latipova DKh, Novik AV, Teletaeva GM. **Acute neurotoxicity as adverse event after oxaliplatine therapy in cancer patients: A case report**
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**	**427**	Strokova LA, Bagrey KV, Grishchenkov AS, Bekhtereva IA, Bikbov IZ. **The rare case of metastatic lesion of the seminal vesicle in non-muscle invasive bladder cancer**
ЮБИЛЕИ		**ANNIVERSARIES**
Профессор Георгий Иванович Гафтон (к 75-летию со для рождения)	**433**	**Professor Georgy Ivanovich Gafton (for the 75th anniversary of his birth)**
Академик Мамед Джавадович Алиев (к 70-летию со дня рождения)	**435**	**Academician Mammad Javadovich Aliyev (for the 70th anniversary of his birth)**

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 614.2:616-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2350

© *А.М. Беляев[1,2], В.Ф. Семиглазов[1], С.С. Багненко[1,3], С.В. Киричук[1], А.Н. Стуков[1], А.В. Гуляев[1], С.Н. Новиков[1], Е.В. Бахидзе[1], А.Г. Кудайбергенова[1], В.В. Семиглазов[1,4], Н.С. Устимов[1], М.Н. Филковская[2], М.С. Кобышева[1], Т.Ю. Семиглазова[1,2]*

Институт онкологии в годы Великой Отечественной войны. Посвящается 80-летию Великой Победы

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Alexey M. Belyaev[1,2], Vladimir F. Semiglazov[1], Sergey S. Bagnenko[1,3], Sergey V. Kirichuk[1], Alexander N. Stukov[1], Aleksei V. Gulyaev[1], Sergey N. Novikov[1], Elena V. Bakhidze[1], Asel G. Kudaibergenova[1], Vladislav V. Semiglazov[1,4], Nickolay S. Ustimov[1], Mariia N. Filkovskaia[2], Maria S. Kobysheva[1], Tatiana Yu. Semiglazova[1,2]*

Institute of Oncology during the Great Patriotic War. Dedicated to the 80th Anniversary of the Great Victory

[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation
[3]St. Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation
[4]First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Сотрудники Научно-практического института онкологии Народного Комиссариата здравоохранения СССР в годы Великой Отечественной войны (1941–1945) и блокады Ленинграда не только исполняли свой врачебный долг по оказанию помощи раненым мирным жителям и защитникам города, но и занимались непосредственной онкологической помощью населению.

20 врачей находились на Ленинградском фронте будучи ведущими хирургами госпиталей и крупных армейских подразделений. С глубокой скорбью встречали сотрудники известия о гибели своих товарищей. В 1942 г. погиб Арсений Савельевич Федореев, один из талантливых учеников Николая Николаевича Петрова, защитивший накануне войны докторскую диссертацию. Был ранен верный помощник Н.Н. Петрова Семен Абрамович Холдин. Заведующий патологоанатомическим отделением Михаил Федорович Глазунов, Главный патологоанатом Северо-Западного фронта (1941–1942), Главный патологоанатом Красной армии (1942–1944), был тяжело ранен. После демобилизации в 1945 г. он продолжил работу в Институте онкологии.

Оставшихся непризванными в армию врачей перевели на казарменное положение. На базе института было раз-

During the Great Patriotic War and the Siege of Leningrad, the staff of the Scientific and Practical Institute of Oncology of the People's Commissariat of Health of the USSR not only performed their medical duties for the wounded civilians and defenders of the city, but also provided direct oncological assistance to the population.

20 doctors were at the Leningrad Front as senior surgeons of hospitals and large army units. Employees were deeply saddened by the news of their comrades' deaths. In 1942, Arseniy Savelyevich Fedoreyev, one of N.N. Petrov's talented assistants, who had defended his doctoral thesis on the eve of the war, died. N.N. Petrov's faithful assistant Semyon Abramovich Kholdin was wounded. Glazunov Mikhail Fedorovich, head of the Department of Pathological Anatomy, chief pathologist of the North-West Front (1941–1942), chief pathologist of the Red Army (1942–1944), was seriously wounded and continued to work at the Institute of Oncology after demobilization in 1945.

The doctors who remained unrecruited to the army were transferred to barracks. The Institute used 275 beds to treat

вернуто 275 коек для лечения раненых. Круглосуточно действовали две операционные и две перевязочные. За 1941 г. было изучено 384 случая биопсийного и операционного материала и срочных гистологических исследований, в 1942 г. — 233, в 1943-м — 449, в 1944-м — 897, и в 1945-м — 1134.

В институте проводились научные мероприятия и защиты диссертаций, разрабатывались новые методы диагностики и лечения злокачественных опухолей. В 1942 г. прошли две научные конференции: работы А.И. Сереброва, В.В. Татарского и А.Г. Шанина были посвящены онкологической тематике, а А.И. Раков, С.А. Холдин, К.Н. Полисадова докладывали о методах лечения ранений. 30 января 1943 г. состоялась первая годичная конференция института, на которой было заслушано 12 докладов (восемь — на онкологические темы). Телеграмму из Алма-Аты прислал Николай Николаевич Петров: «Пламенный привет устроителям конференции, да здравствует наш институт — залог небывалого расцвета советской онкологии. Петров».

В год 80-летия Великой Победы над фашизмом мы, современные последователи и ученики, преемственно связаны с нашими Учителями, бережно храня и изучая их опыт, разрабатываем новые методы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями на новом этапе развития НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Ключевые слова: Институт онкологии в Великую Отечественную войну; Петров Н.Н.; Серебров А.И.; лечение раненых; онкологические больные; научно-практическая работа; конференции

Для цитирования: Беляев А.М., Семиглазов В.Ф., Багненко С.С., Киричук С.В., Стуков А.Н., Гуляев А.В., Новиков С.Н., Бахидзе Е.В., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.В., Устимов Н.С., Филковская М.Н., Кобышева М.С., Семиглазова Т.Ю. Институт онкологии в годы Великой Отечественной войны. Посвящается 80-летию Великой Победы. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 232-255.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2350

the wounded. Two operating rooms and two dressing rooms operated around the clock. In 1941, 384 cases of biopsy and surgical material and urgent histological studies were examined, in 1942 — 233, in 1943 — 449, in 1944 — 897 and in 1945 — 1134.

The Institute hosted scientific conferences and dissertation defenses, and developed new methods for diagnosing and treating malignant tumors. In 1942, the Institute hosted two scientific conferences, where reports by Serebrov A.I., Tatarsky V.V. and Shanin A.G. were devoted to oncological topics, and Rakov A.I., Kholdin S.A. and Polisadova K.N. reported on methods for treating wounds. On 30 January 1943, the first annual conference of the Leningrad Oncology Institute was held, at which 12 reports were heard, 8 of them on oncological topics. N.N. Petrov sent a telegram from Alma-Ata: “Heartfelt greetings to the organizers of the conference, long live our institute — the guarantee of unprecedented prosperity of Soviet oncology. Petrov”.

In the year of the 80th anniversary of the Great Victory over Fascism, we, modern followers and students, in continuity with our Teachers, carefully preserving and studying their experience, are developing new methods of diagnosis and treatment of patients with malignant neoplasms at a new stage of development of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Keywords: Institute of Oncology during the Great Patriotic War; Petrov N.N.; Serebrov A.I.; treatment of the wounded; cancer patients; scientific and practical work; conferences

For Citation: Alexey M. Belyaev, Vladimir F. Semiglazov, Sergey S. Bagnenko, Sergey V. Kirichuk, Alexander N. Stukov, Aleksei V. Gulyaev, Sergey N. Novikov, Elena V. Bakhidze, Asel G. Kudaibergenova, Vladislav V. Semiglazov, Nickolay S. Ustimov, Mariia N. Filkovskaia, Maria S. Kobysheva, Tatiana Yu. Semiglazova. 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): 232-255. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2350

✉ Контакты: Семиглазова Татьяна Юрьевна, tsemiglazova@mail.ru

Об истории Института онкологии

Мысль о выделении онкологии в самостоятельную дисциплину Николай Николаевич Петров (1876–1964) вынашивал много лет. В 1910 г. появилось его первое руководство по онкологии «Общее учение об опухолях (патология и клиника)» [1], за которым последовала и вторая, не менее важная книга — «Химические и биологические способы распознавания раковой болезни» (1914) [2]; тем самым был заложен фундамент научно-практической работы онкологической службы нашей страны. Лозунгом прозвучали слова Николая Николаевича во «Врачебной газете»: «Предупреждение опухолей — область, целиком относящаяся к задачам будущего и почти не имеющая за собой прошлого и настоящего» (1911) [3, 4].

Успехи в восстановлении народного хозяйства нашей страны после окончания гражданской войны и целый ряд мероприятий Советского правительства по народному здравоохранению позволили Н.Н. Петрову поставить вопрос об организации специализированного онкологического учреждения, в задачу которого входило бы не только лечение опухолевых больных, но и широкое изучение проблемы в целом, включая такие важные разделы, как организация противораковой борьбы и вопросы профилактики опухолей [5].

15 марта 1927 г. на базе онкологического отделения на 100 коек больницы им. И.И. Мечникова (бывшая больница Петра Великого) по инициативе основоположника отечественной онкологии профессора Петрова Николая Николаевича организован Научно-практический институт Ленинградского городского отдела здравоохранения (рис. 1) [6]. При этом вновь созданному институту в добавление к первоначально предоставленному 9-му павильону больницы был передан еще третий этаж 11-го павильона, что позволило увеличить количество коек до 150.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2350

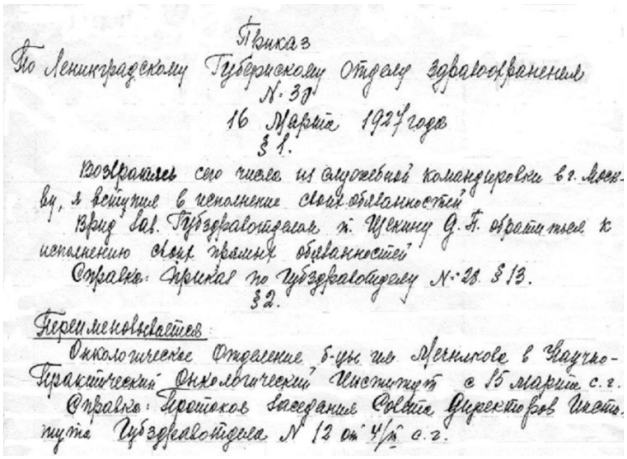


Рис. 1. Приказ по Ленинградскому Губернскому Отделу Здравоохранения № 30 16 марта 1927 г.
Fig. 1. Order of the Leningrad Provincial Health Department No. 30, 16 March 1927

Штат Института онкологии в первые годы своего существования состоял из 25 сотрудников (рис. 2):

1. Петров Николай Николаевич — директор института;
2. Верещинский Александр Оскарович — заместитель директора и заведующий клиническим отделом института;
3. Шанин Александр Протасьевич — заведующий мужским отделением института;
4. Холдин Семен Абрамович — заведующий женским отделением института;
5. Никольский Иван Николаевич — заведующий гинекологическим отделением института;
6. Перумова Нина Даниловна — ассистент клинического отдела;
7. Надеждин Александр Павлович — ассистент клинического отдела;
8. Грабченко Иван Митрофанович — заведующий амбулаторией института;
9. Коломенский Сергей Григорьевич — заведующий рентгеновским отделением института;
10. Боннер Раиса Лазаревна — врач-рентгенолог;
11. Дурдин Лев Николаевич — интерн рентгеновского отделения;
12. Якобашвили Павел Иванович — физик-радиолог;
13. Кроткина Нина Александровна — заведующая экспериментальным отделением;
14. Южакова София Петровна — лаборант экспериментального отделения;
15. Глазунов Михаил Федорович — заведующий патологоанатомическим отделением;
16. Позоева Надежда Григорьевна — ассистент патологоанатомического отделения;
17. Хлопин Николай Григорьевич — заведующий цитологическим отделением;
18. Цымбал Владимир Емельянович — ассистент цитологического отделения;
19. Окунев Николай Всеволодович — заведующий физико-химическим отделением;
20. Чистович Ольга Федоровна — ассистент физико-химического отделения;
21. Манькин Захарий Вениаминович — аспирант института;
22. Эпштейн Аркадий Абрамович — аспирант института;
23. Федореев Арсений Савельевич — аспирант института;
24. Ветвинов Михаил Степанович — консультант-отоларинголог;
25. Кузьмина Евгения Максимовна — заведующая диагностической станцией и диспансером института.

Клинический отдел института (заместитель директора и заведующий отделом — А.О. Верещинский) с самого начала был разделен на три отделения: мужское (заведующий — А.П. Шанин), женское (заведующий — С.А. Холдин) и гинекологическое (заведующий — И.Н. Никольский, а с 1936 г. — А.И. Серебров). Рентгеновское отделение (заведующий — С.Г. Коломенский) начало функционировать с октября 1926 г. Для глубокой терапии сперва был установлен аппарат «Стабиливольт» фирмы Сименс и Гальске с двумя трубками, а в 1928 г. в распоряжении института появился новый для того времени универсальный аппарат «Радиотрасвертер», не требующий сложной защиты персонала и позволяющий проводить манипуляции еще более эффективно [3]. Постепенно открывались лабораторные отделения. Первоначально были оборудованы и начали работать патологоанатомическое отделение (заведующий — М.Ф. Глазунов) и экспериментальное отделение (заведующая — Н.А. Кроткина). В 1928 г. было открыто цитологическое отделение (заведующий — Н.Г. Хлопин), в 1930 г. — физико-химическое отделение (заведующий — Н.В. Окунев).

В течение 1931–1933 гг. институт развернул городскую сеть онкологических пунктов. Помимо консультативной помощи и диспансеризации населения, здесь проводилась организационная и просветительная работа. Благодаря успехам лечебной и профилактической деятельности, выходящей за рамки города, в 1935 г. было принято правительственное решение о переводе института из системы Ленинградского городского отдела здравоохранения в ведение Народного Комиссариата здравоохранения СССР [4, 7].

Рис. 2. Сотрудники Института онкологии в первые годы его работы.
Первый ряд, слева направо: М.Ф. Глазунов, С.А. Холдин, Н.В. Окунев, З.В. Манкин, Н.Н. Петров, П.И. Якобашвили, Н.Г. Хлопин, С.Г. Коломенский, А.П. Шанин, И.П. Никольский
Второй ряд, слева направо: А.И. Раков (1), А.С. Федореев (2), В.П. Тобилевич (3), Т.В. Шемякина (4), А.А. Эпштейн (7), А.Г. Касабов (9), В.Е. Цымбал (10)*
Fig. 2. Employees of the Institute of Oncology in the early years of its operation.
First row, from left to right: Glazunov M.F., Kholdin S.A., Okunev N.V., Mankin Z.V., Petrov N.N., Yakobashvili P.I., Khlopin N.G., Kolomensky S.G., Shanin A.P., and Nikolsky I.P.
Second row, from left to right: Rakov A.I. (1), Fedoreev A.S. (2), Tobilevich V.P. (3), Shemyakina T.V. (4), Epstein A.A. (7), Kasabov A.G. (9), Tsymbal V.E. (10)**

Научная и клиническая работа в годы Великой Отечественной войны (1941–1945)

В 1941 г. с началом Великой Отечественной войны институт стал работать и как госпиталь для лечения бойцов. На базе учреждения было развернуто 275 коек для раненых. 20 врачей были направлены на Ленинградский фронт в качестве ведущих хирургов госпиталей и крупных армейских подразделений.

С глубокой скорбью встречали сотрудники известия о гибели своих товарищей. В 1942 г. погиб Арсений Савельевич Федореев, один из талантливых учеников Н.Н. Петрова, защитивший накануне войны докторскую диссертацию. Был ранен верный помощник Николая Николаевича Семен Абрамович Холдин.

Оставшихся непризванными в армию сотрудников института перевели на казарменное положение. Круглосуточно действовали две операционные и две перевязочные (рис. 3). Самоотверженно трудились работники научных лабораторий.

Вместе с коллективом работал директор института Николай Николаевич Петров, но с наступлением суровой зимы его здоровье значительно ухудшилось, и, несмотря на активность и авторитет как консультанта госпиталей города, распоряжением командования Ленинградского фронта 8 января 1942 г. он был эвакуирован на «Большую землю». Прощаясь, Николай Николаевич сказал: «Я верю, что все будет хорошо, не сомневаюсь в нашей победе. Жалею, что не могу остаться с вами, но верю, что вернусь снова». По предложению Н.Н. Петрова, пост директора в эти трудные годы занял профессор Александр Иванович Серебров.

Рис. 3. Сотрудники Института онкологии в 1941–1942 гг.
Слева направо: В.П. Тобилевич, В.В. Татарский, Г.Г. Иванов, К.И. Полисадова, А.И. Раков, А.П. Шанин, А.И. Серебров, Т.А. Майкапар-Холдина, Н.Д. Перумова, О.А. Шанина, Т.В. Шемякина, Т.К. Костомарова
Fig. 3. Employees of the Institute of Oncology in 1941–1942.
From left to right: Tobilevich V.P., Tatarsky V.V., Ivanov G.G., Polisadova K.I., Rakov A.I., Shanin A.P., Serebrov A.I., Maikapar-Kholdina T.A., Perumova N.D., Shanina O.A., Shemyakina T.V., Kostomarova T.K.

* В подписи после фамилии указано место в ряду.
** In the signature, after the last name, a place in the row is indicated.

Ранние холода 1941 г. осложнили условия работы института. Вышли из строя водопровод и канализация. Из-за отсутствия топлива прекратила работу электростанция больницы. Сотрудники складывали из кирпича времянки, бригадами ходили ломать деревянные здания, чтобы было чем топить кустарные печи и согревать раненых, но температуру в огромных палатах трудно было поднять выше 8–10 ºС. В связи с нарастающей опасностью возгорания лечебных корпусов при сбросе противником фугасно-зажигательных бомб были разработаны обязанности дежурного по институту, утвержденные приказом директора Александра Ивановича Сереброва.

Драматическим стал вопрос питания. К ноябрю 1941 г. норма выдачи хлеба в Ленинграде снизилась до 125–200 г. При этом, согласно исследованиям профессора Владимира Георгиевича Гаршина, трудившегося в городе всю блокаду, ленинградцы страдали глубокой дистрофией и могли погибнуть от разрыва желудка, так как его стенка «становилась толщиной с пергаментную бумагу и при первой серьезной нагрузке расползалась» [8].

Несмотря на экстремальные условия, наряду с помощью раненым, в Институте онкологии продолжалось лечение онкологических больных, осуществлялись хирургические операции; сотрудниками лаборатории патологической анатомии исследовался биопсийный и операционный материал, проводились срочные гистологические исследования. За 1941 г. было изучено 384 случая биопсийного, операционного материала и срочных гистологических исследований, в 1942 г. — 233, в 1943-м — 449, в 1944-м — 897 и в 1945-м — 1134 [9].

В 1941–1945 гг. сотрудниками института опубликован ряд ключевых работ по онкологии [10]:

– Петров Н.Н. «Краткий очерк сравнительной патологии опухолей у животных и человека» (1941) [11];

– Петров Н.Н. «Современные представления о причинах и способах возникновения злокачественного роста» (1941) [12];

– Петров Н.Н. «Развитие онкологии в Советском Союзе за 25 лет Советской власти» (1942) [13];

– Раков А.И. «Рабдомиобластомы скелетной мускулатуры (Гистология, гистогенез и клиника)» (1944) [14];

– Прокофьева О.Г. «Экспериментальные исследования бластомогенного действия тетраметилдиаминобензофенола (кетон Михлера)» (1944) [15];

– Шабад Л.М., Клейненберг Г.Э. «Экспериментальное исследование бластомогенного действия некоторых производных 1,2-бензантрацена» (1944) [16];

– Шабад Л.М. «О роли воспаления в генезе опухолей, вызываемых бластомогенными веществами» (1944) [17];

– Петров Н.Н. Развитие онкологии. В кн. «Успехи биологических наук в СССР за 25 лет 1917–1942» (1945) [18];

– Петров Н.Н. «Вопросы хирургической деонтологии» (1945) [19];

– Петров Н.Н., Куприянов П.А. «Лечение военных ранений» (1945) [20].

Сотрудники Института онкологии в годы Великой Отечественной войны

Гинекологическое отделение

Серебров Александр Иванович (1895–1980) (рис. 4) — профессор, доктор медицинских наук, с 1936 г. заведовал гинекологическим отделением. С 1942 г. по предложению Н.Н. Петрова занял пост директора Института онкологии. Был удостоен медалей «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945», «За оборону Ленинграда».

Являясь хирургом-виртуозом, А.И. Серебров учил своих сотрудников бережному обращению с тканями, оперировать «не масляными красками, а акварельным туше» [21]. Научная деятельность Александра Ивановича была посвящена онкологическим заболеваниям женской репродуктивной системы [22–25].

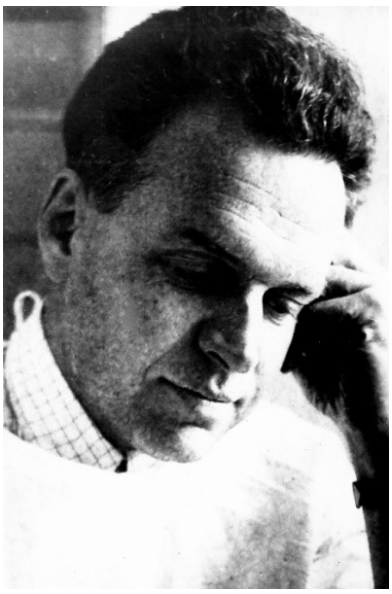


Рис. 4. Александр Иванович Серебров, 1941 г.
Fig. 4. Alexander Ivanovich Serebrov, 1941

Тобилевич Владимир Павлович (1900–1980) — в 1935 г. был приглашен на работу в институт Н.Н. Петровым, который заметил талантливого врача на курсах возглавляемой им кафедры хирургии ГИДУВа. У него была не-

простая судьба. В архивном деле, хранящемся в институте, указано: «доктора Тобилевич В.П. с 05.10.1939 восстановить в должности ассистента гинекологического отделения ввиду освобождения его из-под стражи и прекращения его дела; с 20.10.1939 зачислить врачом поликлиники; зачислен врачом-рентгенологом в поликлинику на полоклада». В 1943 г. получил звание кандидата медицинских наук. С 1935 по 1945 г. был ассистентом гинекологического отделения Института онкологии, а затем, с 1945 г. — старшим научным сотрудником. В 1952 г. был уволен и репрессирован в связи с «Делом врачей». Полностью реабилитирован в 1953 г., через год восстановлен в должности старшего научного сотрудника и в 1958 г. был утвержден в должности заведующего онкогинекологическим отделением [26]. Награжден медалью «За оборону Ленинграда».

Николаевская Зинаида Павловна (1899–1946) — с 1939 г. являлась врачом поликлиники, в 1941 г. была принята на работу в гинекологическое отделение временно исполняющей обязанности заведующей отделением. 23.06.1941 призвана в ряды РККА, служила майором медицинской службы в разных госпиталях. Умерла от болезни 24.03.1946. (захоронена на русском военном кладбище польского города Легница).

Роговенко Серафим Сергеевич (1904–1970) — онколог-гинеколог, был принят на работу в Институт онкологии в 1939 г. В 1941 г. призван в ряды РККА, военврач 3-го ранга, служил ведущим хирургом полевых госпиталей армии до 1945 г. Награжден орденом Отечественной войны II степени, орденом Красной Звезды, медалями «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». После войны продолжил работу в отделении, проявил себя как талантливый клиницист и изобретатель; автор монографий, содержащих подробные исследования по различным проблемам онкогинекологии. Защитил докторскую диссертацию на тему «Конусовидная диатермоэксцизия как метод лечения патологических процессов шейки матки, возникших в результате родовой травмы: (Эксперим.-клинич. исследование)» (1949) [27, 28].

Ольшанецкий Абрам Семенович (1904–1967) — с ноября 1934 г. работал врачом-экстерном в Институте онкологии. В 1938-м окончил аспирантуру, с 01.01.1939 временно зачислен научным сотрудником в гинекологическое отделение. В 1940 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Ленинградском Институте усовершенствования врачей. 12.08.1941 мобилизован в ряды РККА (место призыва — Владивостокский ГВК, Приморский край, г. Владивосток). Завершил службу 28.09.1945. Награжден орденом Красной Звезды и медалью «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». После войны вернулся в Институт онкологии, где проработал старшим научным сотрудником в научно-поликлиническом отделении до конца жизни.

Голубицкая Мэри Бенционовна (1911–1959) — поступила в аспирантуру в 1939 г. Переведена на должность ординатора гинекологического отделения согласно приказу 01.12.1942 в связи с прекращением финансирования аспирантуры. Приказ по Институту онкологии от 03.06.1945: «Перевести врача Голубицкую на 4-часовой рабочий день в связи с радиевой вредностью и зачислить на 1,5 ставки / по совместит. в гинеколог. отд. и женск. хирургич. / с 1/VI-45». 13.07.1943 награждена медалью «За оборону Ленинграда»; согласно приказу о награждении: «с начала войны активно работала по обслуживанию операционных коек и гражданских больных» [29, 30].

Лобова Лидия Николаевна (1907–неизв.) — аспирант института с 01.06.1939. До утверждения аспирантом временно была зачислена ординатором гинекологического отделения. Мобилизована в ряды РККА в сентябре 1939 г. Капитан медицинской службы в госпиталях Ленинградского и Украинского фронтов. Дата завершения службы — 25.07.1945. Награждена орденом Красной Звезды, медалями «За боевые заслуги», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

Нечаева Ирина Дмитриевна (1914–2000) — 26.09.1939 временно принята на должность ассистента врача, с 01.01.1940 зачислена аспирантом. 26.06.1941 была призвана в ряды РККА старшим ординатором на Карельский фронт, в ноябре 1941 г. демобилизована и эвакуирована в Пермь, где работала начальником хирургического отделения и ведущим хирургом госпиталя. В конце 1944 г. вернулась в Ленинград, успешно завершила прерванную аспирантуру и защитила кандидатскую диссертацию. По окончании аспирантуры Ирину Дмитриевну оставляют в Институте онкологии в должности научного сотрудника онкогинекологического отделения, где вскоре она защищает докторскую диссертацию и получает должность старшего научного сотрудника. Свободно владея английским языком, в 1964 г. по путевке ВОЗ была командирована в Швецию, где в течение трех месяцев работала в клинике профессора Г.Л. Котмеера. И уже в 1965 г. на базе Института онкологии ВОЗ организовала Международный центр по клиническому изучению опухолей яичников. В 1988 г. Ирина Дмитриевна награждена орденом Отечественной войны II степени [31–34].

Майкапар-Холдина Тамара Абрамовна (1898–неизв.) — в 1942 г. принята на должность научного сотрудника и ординатора гинекологического отделения. Уволилась после защиты кандидатской диссертации в 1948 г. Награждена медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», медалью «За оборону Ленинграда» [35, 36].

Костина Лидия Ивановна (1904–неизв.) — работала в институте с 1931 г., с 1937 по 1941 г. — в должности научного сотрудника. В 1941 г. мобилизована в ряды Красной армии. Служила капитаном медицинской службы как патологоанатом и хирург в различных госпиталях Ленинградского фронта до демобилизации в 25.01.1946. С 31.01.1946 — научный сотрудник патологоанатомического отделения. Награждена медалью «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» [37].

Женское отделение (1-е отделение)

Холдин Семен Абрамович (1896–1975) — профессор, доктор медицинских наук, один из близких помощников, а позже — соратников Н.Н. Петрова. Работал с открытия Института онкологии сначала в должности ординатора, затем заведующего женским отделением (1-м хирургическим отделением). В ноябре 1935 г. утвержден Высшей Квалификационной Комиссией НКЗ в ученой степени кандидата медицинских наук без защиты диссертации. В апреле 1940 г. Всесоюзным Комитетом по делам Высшей школы утвержден в звании доцента онкологии. 16.10.1940 защитил докторскую диссертацию и утвержден в указанной степени в феврале 1941 г. [38]. С 23.06.1941 — заведующий женским отделением, заведующий отделением оперкоек, врач-консультант поликлиники. С 1945 г. являлся ответственным хранителем радия. Был удостоен медалей «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» и «За оборону Ленинграда».

Семен Абрамович активно участвовал в научной деятельности института, выступал на научных конференциях. Его работы в годы ВОВ были посвящены изучению огнестрельных ранений крупных суставов и вопросам лечения злокачественных опухолей [38–42].

Война и блокада Ленинграда не остановили прогресс в решении сложной задачи лечения больных опухолями ЖКТ. Через два года после начала войны С.А. Холдин опубликовал статью, посвященную результатам лечения рака желудка [39]. Особенно значимыми явились изменения в отношении выбора способа хирургического лечения больных колоректальным раком и сама методика его осуществления. Наибольшее развитие получило хирургическое лечение злокачественных опухолей прямой кишки, что наглядно представлено в работах С.А. Холдина [41] (рис. 5).

Семен Абрамович пророчески подчеркивал важность «изучения направленных изменений в гормональном балансе с целью профилактики рецидивов и метастазов и задержки их развития и роста после комбинированного или оперативного лечения быстрорастущих раков молочной

Рис. 5. Эволюция типов вмешательств при раке прямой кишки за 1922–1946 гг.
Fig. 5. Evolution of types of surgery for rectal cancer 1922–1946 [43]

железы у молодых женщин, особенно при высокой активности половых желез и в пременопаузальном возрасте с целью замедления течения процесса и удлинения жизни больных». Профессор обращал внимание на необходимость использовать весь «арсенал имеющихся средств от лечения предопухолевых заболеваний до комплекса оперативного, лучевого и гормонального лечения при развитых раках молочной железы» [10].

Татарский Владимир Викторович (1904–неизв.) — с 1941 г. врач-онколог поликлиники, ординатор женского отделения, с 1942 г. — ассистент женского отделения и научный сотрудник физико-химического отделения. В 1943 г. был утвержден на должность врача-ординатора женского отделения. С 1945 г. работал на должности врача оперкоек, врача-онколога поликлинического отделения, врача-ординатора женского отделения, с 27.06.1945 — исполняющий обязанности научного сотрудника. Был награжден медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда». Его научный труд был посвящен окислительно-восстановительным процессам в опухолевых тканях [44, 45].

Шемякина (Шуцкая**)** Татьяна Владимировна (1908–неизв.) — с 1941 г. была заведующей клинической лаборатории, с 1944 г. также занимала должность врача-ординатора женского отделения. Была удостоена медалями «За оборону Ленинграда», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». В 1943 г. на годичной научной конференции представила свою работу, посвященную морфологии крови при ранениях, осложненных анаэробной инфекцией.

Мужское отделение (2-е отделение)

Шанин Александр Протасьевич (1886–1973) — профессор, доктор медицинских наук, был заведующим мужским отделением с открытия Института онкологии, с 1934 г. занимал должность заместителя директора института по научно-лечебной части, врача-консультанта поликлиники. С 28.06.1941 — начальник всех отделений оперкоек. С 1944 г. был ответственным хранителем радия. За свой огромный вклад в научную и медицинскую деятельность в военное время был удостоен медалей «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» и «За оборону Ленинграда». Во время Великой Отечественной войны создал множество трудов, посвященных лечению меланомы, рака кожи [46–49].

Майкапар-Холдина Тамара Абрамовна (1898–неизв.) — с 1944 г. совмещала работу врача-ординатора мужского и гинекологического отделений. В 1945 г. была принята на должность врача-ассистента гинекологического и женского хирургического отделений. Награждена медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда» [35, 36].

Касабов Арташес Григорьевич (1896–неизв.) — научный сотрудник экспериментального отделения, ассистент мужского отделения, заведующий лабораторией раковых штаммов. 16.09.1941 был уволен в связи с мобилизацией и призывом в ряды Красной армии. Будучи военврачом 2-го ранга, старшим хирургом эвакогоспиталя с сентября 1941 по март 1946 г., удостоен множества наград за огромный вклад в победу в Великой Отечественной войне и оказание хирургической помощи раненым: ордена Красной Звезды, медалей «За отвагу», «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией». Также посвящал себя научной деятельности. До мобилизации главным научным интересом являлся гистогенез и прогностическое значение гистологических типов меланом. После мобилизации выступал на хирургических конференциях с докладами о различных методах лечения ранений [50].

Патологоанатомическая лаборатория

Глазунов Михаил Федорович (1896–1967) (рис. 6) — занимал должность заведующего отделением патологоанатомической лабораторией (1929–1939), консультанта института (1939–1941). Главный патологоанатом Северо-Западного фронта (1941–1942), Главный патологоанатом Красной армии (1942–1944). С 28.04.1945 — заведующий патологоанатомической лабораторией, с 1946 г. — профессор, действительный член-корреспондент АМН СССР. Награжден орденами Красного Знамени, Ленина, Красной Звезды, «Знаком Почета».

М.Ф. Глазунов в период войны внес значительный вклад в организацию патологоанатомической службы действующей армии, изучение причин смертности раненых на поле боя и на этапах медицинской эвакуации. Им составлены первые в нашей стране «Указания по патологоанатомической службе» (1943), которые в годы войны являлись основным руководством для патологоанатомов. Принимал активное участие в подготовке фундаментального труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Был тяжело ранен на фронте, после демобилизации в 1945 г. продолжил работу в Институте онкологии. В послевоенные годы занимался исследованиями по морфологии опухолей яичников. В 1954 г. вышло первое издание фундаментального труда «Опухоли

яичников», ставшего позже основой для создания ВОЗ первой международной гистологической классификации опухолей яичников [51].

Рис. 6. Михаил Федорович Глазунов
Fig. 6. Mikhail Fedorovich Glazunov

Позоева Надежда Григорьевна (1898–неизв.) — врач-патологоанатом, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомической лабораторией, старший научный сотрудник. Работала с открытия Института онкологии, сначала в должности ассистента патологоанатомического отделения. С 01.08.41 до 28.04.1945 являлась заведующей патологоанатомической лабораторией. С 1945 г. — старший научный сотрудник патологоанатомической лаборатории, врач-патологоанатом для исследования биопсийного материала. Награждена медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда».

Во времена ВОВ вела научную деятельность по изучению влияния фолликулина на развитие рака яичников, анализировала гистологические типы меланом и их прогностическое значение.

Зубарева Антонина Васильевна — с 1943 г. совмещала работу в цитологическом и патологоанатомическом отделениях, с 1945 г. исполняла обязанности старшего научного сотрудника цитологической лаборатории. Награждена медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Научная деятельность была посвящена изучению фиброаденоматоза молочных желез.

Михайлов Владимир Павлович (1908–1994) — старший научный сотрудник, доктор биологических наук, ассистент цитологического отделения. Научный интерес был посвящен опухолям женской репродуктивной системы [52].

Костина Лидия Ивановна (1904–неизв.) — с 20.06.1937 по 23.06.1941 врач-патологоанатом, научный сотрудник патологоанатомической лаборатории. Мобилизована в ряды Красной армии в июне 1941 г. Была направлена в Ленинградский Красноармейский госпиталь ординатором. С 1943 г. работала в патологоанатомическом отделении Главного военного госпиталя Красной армии. Демобилизовавшись в январе 1946 г., выступала на научных конференциях с темами, посвященными эпителиальным опухолям кожи и гломангиобластоме желудка [37, 53]. Ею была показана высокая пластичность мюллерового эпителия и его способность в условиях неопухолевых и опухолевых пролифераций создавать структуры, неотличимые от плоскоклеточных, а на основании работ Голубицкой [29] и Костиной [37] был сформулирован вывод: «Следует признать, что значительное число аденогенных раков матки неправильно рассматривались как раки, происходящие из плоского эпителия». То есть уже в середине 1950 гг. в работах наших учителей доказывались концепции, которые на современном этапе считаются общепризнанными и очевидными.

В работах Смирнова Н.М. [54], Юдковской И.Л. [55] по патогенезу рака желудка было показано, что структура слизистой желудка при раке из язвы отличается от таковой при раке желудка другого патогенеза. Такого же направления работы (исследование гистотопограмм) проводились и на раках толстой кишки, что позволило выделить группу метастазирующих злокачественных карциноидов толстой кишки (Бронштейн Б.Л. [56]) и группу раков, возникающих из хронических язв неизвестной этиологии.

В рамках изучения регресса опухоли под влиянием химиолучевой терапии уже в карточках, датированных 1944 г., найдена история отслеживания пациента и данные об общей выживаемости [9].

Архив лаборатории патологической анатомии (ПАО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России хранит уникальные свидетельства диагностической работы врачей и персонала лаборатории [9]. Из рукописного отчета М.Ф. Глазунова, 1946 г. (рис. 7, 8):

Рентгеновское отделение

Коломенский Сергей Григорьевич (1882–1942) — кандидат медицинских наук, первый заведующий рентгеновским отделением, добившийся передового по тем временам оснащения и привлечения квалифицированных специалистов. Умер в 1942 г. от болезней и голода. Его функции принял на себя В.П. Тобилевич.

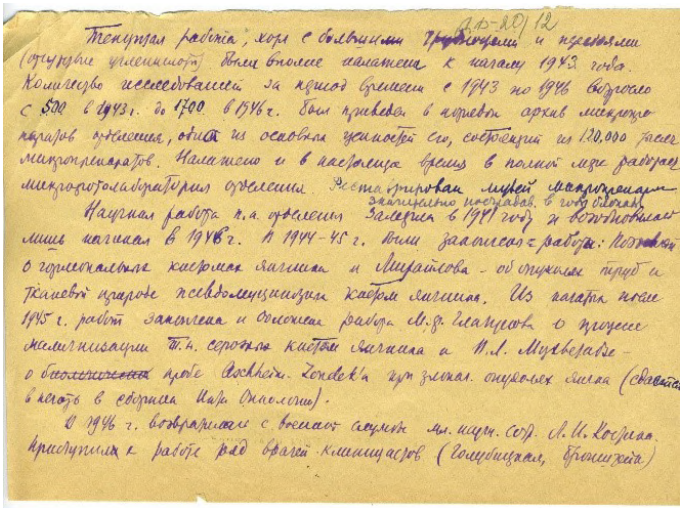


Рис. 7. Из рукописного отчета М.Ф. Глазунова, 1946 г.

«Текущая работа, хотя и с большими простоями и перебоями (отсутствие углекислоты), была вполне налажена к началу 1943 г. Количество исследований за период времени с 1943 по 1946 гг. возросло с 500 в 1943 г. до 1700 в 1946 г. Был приведен в порядок архив микропрепаратов отделения, одно из основных ценностей его, состоящий из 120 000 микропрепаратов. Налажена, а в настоящее время в полной мере работает микрофотолаборатория отделения. Реставрирован музей макропрепаратов, значительно пострадавший во время блокады.

Научная работа ПАО замерла в 1941 г. и возобновлена лишь начиная с 1946 г. В 1944–1945 гг. были закончены работы Позоевой о гормональных кистомах яичника и Михайлова об опухолях труб и тканевой природе псевдомуцинозных кистом яичника. Из начатых после 1945 г. работ доложена работа М.Ф. Глазунова о процессе малигнизации так называемых серозных кистом яичника и В.Л. Мцхветадзе о (биологической — зачеркнуто) пробе Aschheim–Zondek'а при злокачественных опухолях яичка (сдано в печать в сборнике НИИ онкологии).

В 1946 г. возвращается с военной службы младший научный сотрудник Л.И. Костина. Приступил к работе ряд врачей-клиницистов. (Голубицкая, Бронштейн)»

Fig. 7. From the handwritten report of Glazunov M.F., 1946.

"The current work, although with significant downtimes and interruptions (lack of carbon dioxide), was fully established by the beginning of 1943. Between 1943 and 1946, the number of studies increased from 500 in 1943 to 1700 in 1946. The micro-preparations archive of the department, one of its most important assets, consisting of 120,000 micro-preparations, was put in order. The Department's microphotographic laboratory was set up and is now fully operational. The museum of macroscopic specimens, badly damaged during the blockade, was restored.

The scientific work of the Pathological Anatomy Laboratory froze in 1941 and was not resumed until 1946. In 1944–1945 the following works were completed: Pozoeva on hormonal ovarian cystomas and Mikhailov on tubal cancers and the tissue nature of pseudomucinous ovarian cystomas. Among the works started after 1945, the work of Glazunov M.F. on the process of malignization of the so-called serous ovarian cysts and the work of Mtskhetadze V.L. on the (biological – crossed out) Aschheim-Zondek test for malignant tumors of the testis (submitted for publication in the collection of the Research Institute of Oncology) were completed and reported. In 1946, the junior research fellow Kostina L.I. returned from military service. A number of clinicians (Golubitskaya, Bronshtein) commenced work"

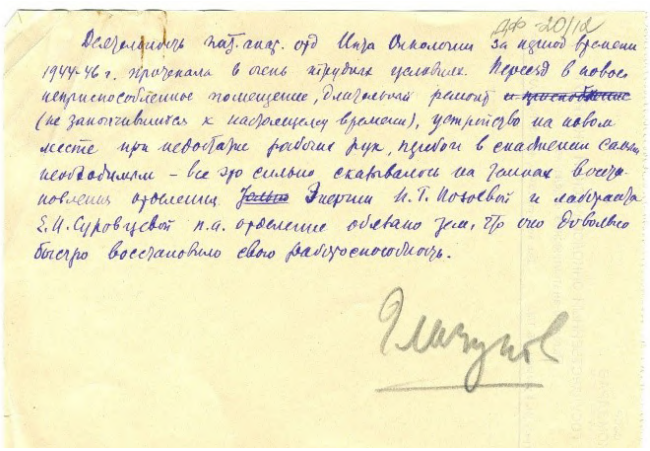


Рис. 8. Из рукописного отчета М.Ф. Глазунова, 1946 г.

«Деятельность ПАО Института онкологии за период времени 1944–1946 гг. протекала в очень трудных условиях. Переезд в новое неприспособленное помещение, длительный ремонт и приспособление (не закончившийся к настоящему времени), устройство на новом месте при недоборе рук, перебои в снабжении самым необходимым — все это сильно сказывалось на темпах восстановления отделения. Только энергии Н.Г. Позоевой и лаборанта Е.И. Суровцевой ПАО обязано тем, что оно довольно быстро восстановило свою работоспособность»

Fig. 8. From the handwritten report of Glazunov M.F., 1946

"The activities of the Pathological Anatomy Laboratory of the Institute of Oncology during the period 1944–1946 took place in very difficult conditions. Moving to new, unsuitable premises, lengthy repairs and adaptations (which have not yet been completed), setting up in a new location with a shortage of manpower, interruptions in the supply of basic necessities — all this has had a major impact on the rate at which the department has been rebuilt. Thanks to the energy of Pozoeva N.G. and laboratory assistant Surovtseva E.I., the Pathological Anatomy Laboratory was able to quickly regain its working capacity"

Рис. 9. Мобилизованные сотрудники отделения. Слева направо: военврач 3-го ранга А.П. Лазарева, майор м/с Р.Л. Боннер, военврач 2-го ранга А.Г. Баранова
Fig. 9. Mobilized staff of the department. From left to right: Military doctor 3rd rank Lazareva A.P., Major of the Medical Service, Bonner R.L., Military doctor 2nd rank Baranova A.G.

Тобилевич Владимир Павлович (1900–1981) — занимал должность заведующего отделением после смерти С.Г. Коломенского, совмещал ее с работой старшим научным сотрудником на гинекологическом отделении [57].

Гольдштейн Лев Михайлович (1902−1962) — возглавил отделение после переезда в новые помещения на Крестовском острове (в условиях еще военного времени при почти полном отсутствии финансирования и рабочей силы), оставался его руководителем 17 лет до конца своей жизни. В 1939 г. получил ученую степень доктора медицинских наук, в 1943 г. — звание профессора. С 09.1944 — консультант, а затем, с 10.1945, заведующий рентгенорадиологическим отделением Института онкологии АМН СССР. С июня 1942 г. — член правления Ленинградского и Всесоюзного научных обществ рентгенологов и радиологов, Всесоюзного и Ленинградского научных обществ онкологов, член редколлегии журнала «Вопросы онкологии».

Лев Михайлович весь период ВОВ работал в г. Ленинграде. В 1941–1942 гг., помимо основной работы, выполнял обязанности консультанта ряда госпиталей системы ФЭП-50 и Медсанслужбы МПВО города. С 1943 г. — главный рентгенолог Ленгорздравотдела. Награжден медалью «За оборону Ленинграда».

К сфере научных интересов Льва Михайловича относились различные аспекты теории и практики клинической рентгенологии и лучевой терапии злокачественных опухолей, в том числе усовершенствование способов раннего рентгенологического распознавания опухолей желудка, толстой кишки и костей, методики комплексной флюорографии легких, пищевода и желудка при профилактических обследованиях, изучение закономерностей кровоснабжения злокачественных опухолей и лимфообращения при их росте, выяснение диагностических возможностей ангиографии и рентгенокинематографии в онкологической клинике, разработка способа непрямого лучевого лечения больных генерализованными формами рака молочной железы, методики рентгенотерапии рака пищевода и легкого [58].

Боннер Раиса Лазаревна (1904–1985) (рис. 9) — работала с открытия Института онкологии в должности врача-рентгенолога. С ноября 1939 до ноября 1940 г. была призвана на службу в качестве военврача в период войны с Финляндией. После начала ВОВ вернулась на службу в июле 1941 г. (Октябрьский РВК, г. Ленинград). Служила военврачом в двух госпиталях, начальником рентгеновского кабинета. Вначале — в Кронштадте в эвакогоспитале, развернутом в здании общеобразовательной школы № 9 (теперь № 423), затем в Ленинграде. Была награждена медалями «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», орденом Красной Звезды.

Лазарева Анна Парфеньевна (1898–1994) (рис. 9) — врач-рентгенолог, кандидат медицинских наук. Работала в институте с 1935 г., в 1937-м получила ученую степень кандидата медицинских наук. Во время ВОВ была мобилизована в ряды Советской армии и служила врачом в эвакогоспиталях в блокированном Ленинграде, военврач 3-го ранга. В 1944 г. возвратилась на работу в Ленинградский онкологический институт, активно помогала становлению отделения в новых помещениях на Крестовском острове. С 1945 г. стала старшим научным сотрудником. Участвовала в написании разделов по рентгенотерапии злокачественных новообразований в руководстве «Злокачественные опухоли» под ред. Н.Н. Петрова, выпускала методические пособия

по «лечению рентгеновскими лучами» для врачей-онкологов.

На протяжении многих лет А.П. Лазарева зарекомендовала себя как радиолог-клиницист, чьи методы демонстрировали высокую эффективность на практике. Она предложила тактику, основанную на выборе оптимальной мощности излучения и дифференцированном распределении дозы во времени. Благодаря этому ей удавалось добиваться излечения злокачественных опухолей кожи и нижней губы даже в сложных случаях — при больших размерах новообразований и неблагоприятной локализации, которые ранее считались неизлечимыми. Позже защитила докторскую диссертацию, руководила отделением [59].

Баранова Александра Гавриловна (1898–1969) (рис. 9) — врач-рентгенолог, старший научный сотрудник. В 1939 г. защитила кандидатскую диссертацию. В первые дни ВОВ была мобилизована и работала в госпиталях городов Острова, Вологды, затем в эвакогоспиталях на Сталинградском фронте и на Курской дуге. Была награждена орденом Красной Звезды, медалью «За победу над Германией». Демобилизована из армии в 1944 г. в должности капитана м/с, военврач 2-го ранга. В том же году поступила на работу в Институт онкологии АМН СССР на должность врача-рентгенолога, а через год стала старшим научным сотрудником. Позже защитила докторскую диссертацию, исполняла обязанности заведующего отделением. Была высококвалифицированным специалистом широкого профиля с разносторонними научными интересами, в первую очередь касающимися диагностики новообразований легких и средостения.

Врачебный штат отделения первоначально состоял из заведующего — кандидата медицинских наук С.Г. Коломенского, врача Р.Л. Боннер и консультанта — доцента О.О. Дена, а затем пополнился за счет приглашения врачей О.П. Лампсаковой, А.П. Лазаревой, М.Ц. Толчинского и др.

В довоенном 1941 г. отделение состояло из двух специализированных рентгенодиагностических и трех рентгено-лечебных кабинетов, размещенных в 12 помещениях. Штат к этому времени включал шесть врачей-рентгенологов, девять рентгенолаборантов, двух медицинских сестер, архивариуса и четырех санитарок. Плодотворная практическая и научная деятельность сотрудников в этот период во многом повлияла на становление и развитие Института онкологии как одного из ведущих медицинских учреждений нашей страны. Наряду со ставшими классическими монографиями ведущих онкологов тех лет З.В. Манкина, А.П. Шанина, использовавших и обобщивших опыт в том числе и рентгеновского отделения, были опубликованы работы, посвященные дифференциальному клинико-рентгенологическому распознаванию опухолей костей (С.Г. Коломенский, М.Ц. Толчинский), опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта (М.Ц. Толчинский), рентгенотерапии рака нижней губы (А.П. Лазарева), злокачественных опухолей глоточного кольца (Р.Л. Боннер) и др. [10].

Начало войны и блокада Ленинграда коренным образом изменили жизнь города и Института онкологии. Общее количество врачей-рентгенологов в Ленинграде снизилось с 254 на начало войны до 53 человек в 1942 г., рентгенолаборантов — с 398 до 78. Количество функционирующих рентгеновских установок в городе уменьшилось с 323 до 28 [60].

После переезда Института онкологии в новые помещения на Крестовском острове в распоряжении отделения оставались лишь два изношенных, постоянно ломавшихся рентгеновских аппарата, которые размещались в малоприспособленных для этого помещениях казарменного типа. Опытные врачи-рентгенологи фактически отсутствовали, резко не хватало технического персонала. Рентгенологическую службу нужно было создавать заново.

Радиевая лаборатория

Перумова Нина Даниловна (1894–1970) — доктор медицинских наук, ассистент клинического отдела с момента основания Института онкологии, заведующая хирургическим отделением, заведующая радиевой лабораторией с 1945 г. Была награждена медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

Тараторкина П.Ф. — во время ВОВ совмещала работу научным сотрудником в радиевой лаборатории и цитологическом отделении.

Якобашвили Павел Иванович (1886–1945) — физик-радиолог с момента основания Института онкологии. Руководил радиевым кабинетом. Был награжден медалью «За оборону Ленинграда».

В период организации Института онкологии радиевое лечение уже имело большое значение в сложном комплексе терапии злокачественных опухолей. Количество радия в институте постепенно возрастало; кроме препаратов радия для лечебных целей были получены препараты радия-мезотория. В довоенный период в Институте онкологии широко использовался радон. При получении новых радиоактивных препаратов, при перефасовке препаратов и при изменении их фильтров были необходимы частые и повторные

изменения их активности. «Ввиду отсутствия в Институте онкологии необходимого оборудования, была установлена связь с Радиевым Институтом АН СССР, где при непосредственном участии радиолога Института онкологии проводились необходимые измерения и перефасовка препаратов и откуда Институт онкологии получал капилляры с радоном. Радиолог принимал непосредственное участие в разработке типов аппликаторов для радиевой терапии и сам изготовлял наиболее сложные за них» [10].

Как уже отмечалось ранее, лучевая терапия стала неотъемлемой составляющей клинической и научной жизни института с первых дней его основания [61]. Вместе с тем на протяжении двух десятилетий самостоятельной структуры, связанной с проведением лучевого лечения, не существовало, изучение возможностей рентгенотерапии проводилось сотрудниками рентгеновского отделения, а лечение с помощью внутриопухолевого или околоопухолевого введения препаратов радия осуществлялось хирургами профильных отделений.

Следует отметить, что, несмотря на несомненное снижение интенсивности научных исследований во времена ВОВ, полностью клиническая и научная работа никогда не останавливалась. Именно в эти годы в практику лучевого лечения были введены точные расчеты поглощенной дозы с помощью таблиц Паркера и Патерсона, была сконструирована и передана в клинику расчетная дозиметрическая линейка, изменена методика наружного облучения радием. Способ непрерывного облучения в течение нескольких недель был изменен на фракционированное лечение препаратами с более высокой мощностью дозы. Именно в эти годы в практику отделения опухолей молочной железы вводилась методика предоперационной лучевой терапии, рентгенотерапии зон регионарного лимфооттока, в том числе метод облучения парастернальных лимфатических узлов путем введения радиоактивных препаратов в межреберные мышцы. При лечении опухолей полости рта и языка стала активно применяться аппликационная предоперационная терапия, а в отделении онкогинекологии начали разрабатываться методы послеоперационной лучевой терапии, в том числе облучение с использованием дистанционной лучевой терапии. С точки зрения развития радиотерапевтической службы института, вероятно, наиболее ярким событием этого времени является создание специальной радиевой лаборатории осенью 1945 г. Хотелось бы особо отметить и те научные исследования, которые легли в основу публикаций военного времени и в первые годы после окончания войны:

– Гольдштейн Л.М. «Значение общего и местного действия рентгеновых лучей при лечении опухолей» (1941) [62];

– Тобилевич В.П. «К вопросу о послеоперационном облучении при раке шейки матки» (1947) [57];

– Шабад Л.М., Домшлаг М.П. «О радиочувствительности некоторых форм аденогенного рака молочной железы» (1947) [63].

Физико-химическое отделение

Иванов Георгий Гаврилович (1899–неизв.) — с 1939 по 1945 г. заведовал физико-химическим отделением, с 1942 г. — старший научный сотрудник. С 04.06.1945 стал председателем местного комитета, а также ординатором профилактического отделения. Награжден медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда». Его научная деятельность была посвящена окислительно-восстановительным процессам в опухолевых тканях [64].

Аксамитная Ирина Анатольевна (1909–неизв.) — биохимик физико-химического отделения с 1934 г., с 1941 г. стала научным сотрудником физико-химического отделения, с 1942 г. — ординатор отделения. В 1943 г. совмещала должности научного сотрудника, рентгенотехника и биохимика. Награждена медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда». Вела активную научную деятельность, посвященную биохимическим и биофизическим свойствам возникновения и течения онкологических процессов [65].

Биохимическая лаборатория, носившая до 1948 г, название физико-химической, была организована в 1930 г. Возглавлялась с 1930 по 1938 г. профессором Н.В. Окуневым, с 1939 по 1945 г. включительно — старшим научным сотрудником Г.Г. Ивановым. С января 1946 г. лабораторией стал руководить профессор А.Н. Паршин. Все работы лаборатории до 1946 г. заключались преимущественно в определении содержания воды, минеральных солей — натрия, калия, кальция и магния, молочной кислоты, гликогена, аскорбиновой кислоты, глутатиона в опухолях и в различных тканях опухолевых животных и человека.

Профилактическое отделение

Цымбал Владимир Емельянович (1899–1950) — работал с открытия Института онкологии, сначала в должности ассистента цитологического отделения. Заведующий профилактическим отделением с 1941 г., ученый

секретарь института с 1942 г. В 1944 г. был назначен ответственным хранителем радия. С 1945 г. исполнял обязанности заведующего профилактическим отделением, одновременно являясь заведующим отделением оперкоек, заведующим цитологическим отделением, старшим научным сотрудником. Получил звание майора медицинской службы, награжден медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда». Его научная деятельность была посвящена изучению лечения ранений, осложненных анаэробной инфекцией, опухолевого роста, исследованию кистосарком молочной железы, опухолей слюнных желез [66–69].

Раков Александр Иванович (1902–1972) — доктор медицинских наук, профессор, работал в Институте онкологии с 1932 г., с 1950 г. — заведующий II хирургическим отделением, с 1966 г. — директор НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ СССР.

В феврале 1932 г. поступил в аспирантуру Института онкологии Наркомздрава РСФСР в Ленинграде. В 1934 г., после успешного окончания аспирантуры, был приглашен Н.Н. Петровым на должность ассистента. В 1938 г. Александр Иванович утвержден в ученой степени кандидата. В 1941 г. также был принят на должность заведующего поликлиникой и ассистента отделения оперкоек, а с 1945 г. совмещал должности исполняющего обязанности старшего научного сотрудника отделения предраковых заболеваний, заведующего поликлиникой и старшего научного сотрудника профилактического отделения. В 1946 г. присвоено звание доктора медицинских наук, 1949 г. — почетное звание профессора. В 1960 г. избран членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР. За время своей работы был удостоен медали «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Множество раз выступал на конференциях с докладами, посвященными не только онкологической специальности, в частности опухолям головы и шеи, но и темам, касающимся огнестрельных ранений в военное время [70, 71].

Обобщая опыт лечения больных раком желудка, включая период ВОВ, в Институте онкологии отказались от простых резекций желудка. Хирурги значительно расширили объем операции и стали производить субтотальную резекцию по методике, разработанной А.И. Раковым [43, 72].

Клиническая лаборатория

Черникова Евгения Дмитриевна (1909–неизв.) — кандидат медицинских наук, врач-лаборант, заведующая клинической лабораторией (1932–1942). С 22.03.1943 была принята на должность врача-лаборанта после увольнения. Награждена медалью «За оборону Ленинграда».

Шемякина (Шуцкая) Татьяна Владимировна (1908–неизв.) — кандидат медицинских наук, врач-лаборант, с 1941 по 1948 г. исполняла обязанности заведующей клинической лабораторией, занимала должность врача-ординатора женского отделения. Была удостоена медали «За оборону Ленинграда». В 1943 г. на годичной научной конференции Татьяна Владимировна представила свою работу, посвященную морфологии крови при ранениях, осложненных анаэробной инфекцией.

Иванов Георгий Гаврилович (1899–неизв.) — старший научный сотрудник, с 1949 г. исполнял обязанности заведующего клинической лабораторией.

Среди научных работ лаборатории следует отметить изучение этиологии лимфогранулематоза (Е.Д. Черникова и З.В. Манкин, 1937), а также изменений «белой и красной крови» при злокачественных заболеваниях (Е.Д. Черникова, 1938). Отдельно следует упомянуть о проверке ценности реакции Руге–Филиппа (Е.Д. Черникова, 1936).

В годы ВОВ лаборатория выполняла анализы для раненых бойцов Советской армии и продолжала вести научную работу по исследованию крови при анаэробной инфекции (Т.В. Шемякина, 1942).

Расширение работы лаборатории выразилось во введении метода стернальной пункции при исследовании костного мозга, определении групп крови и резус-фактора, расширения гельминтологических исследований, введения биохимических исследований и ряда других современных методов лабораторно-клинического обследования больных [10].

Цитологическое отделение

Хлопин Николай Григорьевич (1897–1961) — академик АМН СССР, профессор, первый заведующий лабораторией цитологии (1928–1939). Результаты работ довоенного времени обобщены в монографиях Н.Г. Хлопина «Культура ткани» (1940), «Общебиологические и экспериментальные основы гистологии» (1946). В 1955 г. он вновь возглавил цитологическое отделение, которое было названо лабораторией экспериментальной морфологии [10, 79].

Цымбал Владимир Емельянович (1899–1950) — профессор, доктор медицинских наук, работал в отделении цитологии с первых лет существования Института онкологии, начиная с должности ассистента. Ученик и последователь Н.Г. Хлопина, Владимир Емельянович возглав-

лял лабораторию с 1939 по 1951 г. Продолжил направление исследования генеза тканей. Преимущественным объектом исследования стали доброкачественные и злокачественные опухоли человека, на втором месте — экспериментальные и спонтанные опухоли животных [10, 79].

Петров Юрий Викторович (1909–1969) — с 1945 г. научный сотрудник, врач цитологического отделения. Принимал участие в научной деятельности института, проявлял интерес к военно-полевой хирургии, к свойствам сыворотки крови для диагностики рака [73].

Зубарева Антонина Васильевна — старший научный сотрудник цитологического и патологоанатомического отделений с 1943 г. Исполняла обязанности старшего научного сотрудника цитологической лаборатории с 1945 г.

«Научно-исследовательская работа лаборатории в течение первых 10 лет была ориентирована на сравнительное изучение и установление гистогенеза нормальных и опухолевых тканей некоторых млекопитающих животных и человека методом эксплантации. Экспериментальное изучение тканей в составе целого организма проводилось в меньшем объеме. Первоначально все работы относились к области различных эпителиальных тканей (включая мезотелий серозных оболочек) и их опухолевых производных. Тематика дальнейших исследований была посвящена различным мышечным тканям: скелетной мускулатуре, мышце сердца, гладким мышцам внутренних органов и внутренним глазным мышцам» [10].

Экспериментальное отделение

Кроткина Нина Александровна (1886–1969) — профессор, доктор медицинских наук, работала с основания Института онкологии в должности заведующей экспериментальным отделением. В годы ВОВ исполняла обязанности заведующей отделением, заведующей лаборатории, врача поликлиники, научного сотрудника лаборатории раковых штаммов.

Награждена медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда». Вела научную деятельность по изучению метастазирования опухолей, изменению морфологии крови под влиянием канцерогенных веществ, озлокачествления эпителиальной ткани печени и желчного пузыря под влиянием экзогенных факторов [18].

Троицкая А.М. — врач-онколог, с 1939 г. — научный сотрудник экспериментального отделения. Кандидат медицинских наук (с 1947 г.). В 1944-м — временно исполняющая обязанности заведующего отделения. С 1945 г. — исполняющая обязанности научного сотрудника экспериментального отделения и врач-онколог поликлинического отделения. Активно участвовала в научной деятельности института. Научные работы были посвящены канцерогенезу, действию метилхолантрена на слизистые оболочки женской репродуктивной системы, закономерности метастазирования экспериментальных опухолей [74].

Ачкасова Мария Александровна (1888–неизв.) — лаборант, научный сотрудник, с 1943 г. — заведующая виварием. Удостоена медалей «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За оборону Ленинграда». Активно занималась научной деятельностью. Ее работы были посвящены изучению канцерогенных веществ, морфологии опухолевых процессов под их влиянием.

Перед началом ВОВ штат лаборатории состоял из 11 человек, в период блокады он уменьшился до двух (один заведующий и один научный сотрудник). «Начавшаяся в 1941 г. война и блокада Ленинграда нарушили планы нашей работы лаборатории. Из-за отсутствия кормов к концу 1941 г. погибли подопытные животные, кроме немногих, так что удавалось только проводить гистологическую обработку материала по ранее выполненным темам и собирать материалы по наблюдавшемуся нами метастазированию перевивных опухолей (Н.А. Кроткина и А.М. Троицкая-Андреева). К концу 1941 г. в экспериментальной лаборатории не оставалось ни одного животного. В связи с этим уменьшилась и площадь лаборатории. В Ленинграде (1941–1943) были тяжелыми не только для людей и животных, но и для музея экспериментальных препаратов: из-за холода в помещении жидкости в сосудах мерзли, банки лопались. В 1942–1943 гг. опыты с индукцией опухолей в костях были проведены на собаках, однако у этих животных опухоли ни разу не были обнаружены» [10].

Конференции в годы Великой Отечественной войны

Институт продолжал свои традиционные научные конференции, на которых обсуждались как итоги работ по онкологии, так и результаты лечения раненых.

В годы ВОВ деятельность осуществлялась в очень тяжелых условиях. В связи с эвакуацией значительной части инвентаря, лабораторного оборудования, а также из-за трудности в период блокады Ленинграда значительно ухудшилась материально-техническая база. Тем не менее, в 1942–1943 гг. институт был занят, главным образом, своей основной задачей — разработкой онкологических вопросов по проблемам, являвшимся ведущими в этот период жизни учрежде-

ния. Вместе с тем значительное внимание уделялось и вопросам оказании помощи раненым. Институт онкологии располагал высококлассными хирургическими кадрами, поэтому за годы войны через его клинические отделения прошли значительные контингенты раненых. При накоплении материал был подвергнут научной обработке и являлся предметом обсуждений на конференциях. Был написан ряд научных работ.

В 1942 г. в стенах института были проведены две научные конференции. Выступления А.И. Сереброва, В.В. Татарского и А.Г. Шанина были посвящены онкологической тематике, а А.И. Раков, С.А. Холдин, К.Н. Полисадова докладывали о методах лечения ранений.

Основные проблемы, разрабатывавшиеся в 1942 г., касались лечения огнестрельных ранений, изучения гисто- и патогенеза злокачественных опухолей, клиники и лечения злокачественных опухолей.

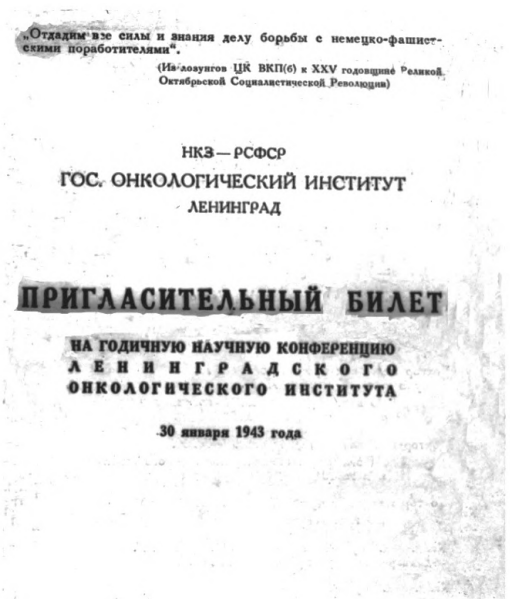
Затруднения и недостатки при выполнении в 1942 г. научных работ:

– отсутствие экспериментальных животных;

– отсутствие тепла, света и воды зимой и ранней весной;

– частые заболевания научных работников, дистрофия и авитаминоз;

– отсутствие текущей иностранной и отечественной научной литературы.



„Отдадим все силы и знания делу борьбы с немецко-фашистскими поработителями".

(Из лозунгов ЦК ВКП(б) к XXV годовщине Великой Октябрьской Социалистической Революции)

НКЗ — РСФСР

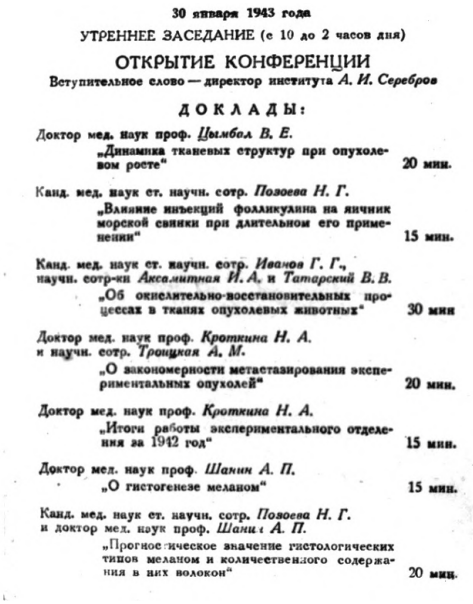
ГОС. ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ЛЕНИНГРАД

ПРИГЛАСИТЕЛЬНЫЙ БИЛЕТ

НА ГОДИЧНУЮ НАУЧНУЮ КОНФЕРЕНЦИЮ
ЛЕНИНГРАДСКОГО
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА

30 января 1943 года



30 января 1943 года

УТРЕННЕЕ ЗАСЕДАНИЕ (с 10 до 2 часов дня)

ОТКРЫТИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Вступительное слово — директор института *А. И. Серебров*

ДОКЛАДЫ:

Доктор мед. наук проф. *Цымбал В. Е.*
„Динамика тканевых структур при опухолевом росте" 20 мин.

Канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Позоева Н. Г.*
„Влияние инъекций фолликулина на яичник морской свинки при длительном его применении" 15 мин.

Канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Иванов Г. Г.*, научн. сотр-ки *Аксалитная И. А.* и *Татарский В. В.*
„Об окислительно-восстановительных процессах в тканях опухолевых животных" 30 мин

Доктор мед. наук проф. *Кроткина Н. А.* и научн. сотр. *Троицкая А. М.*
„О закономерности метастазирования экспериментальных опухолей" 20 мин.

Доктор мед. наук проф. *Кроткина Н. А.*
„Итоги работы экспериментального отделения за 1942 год" 15 мин.

Доктор мед. наук проф. *Шанин А. П.*
„О гистогенезе меланом" 15 мин.

Канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Позоева Н. Г.* и доктор мед. наук проф. *Шанин А. П.*
„Прогностическое значение гистологических типов меланом и количественного содержания в них волокон" 20 мин.

Рис. 10. Пригласительный билет на годичную научную конференцию Ленинградского онкологического института (лицевая сторона)
Fig. 10. Invitation to the Annual Scientific Conference of the Leningrad Oncology Institute (front side)

30 января 1943 года

УТРЕННЕЕ ЗАСЕДАНИЕ (с 10 до 2 часов дня)

ОТКРЫТИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Вступительное слово — директор института *А. И. Серебров*

ДОКЛАДЫ:

Доктор мед. наук проф. *Цымбал В. Е.*
„Динамика тканевых структур при опухолевом росте" 20 мин.

Канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Позоева Н. Г.*
„Влияние инъекций фолликулина на яичник морской свинки при длительном его применении" 15 мин.

Канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Иванов Г. Г.*, научн. сотр-ки *Аксалитная И. А.* и *Татарский В. В.*
„Об окислительно-восстановительных процессах в тканях опухолевых животных" 30 мин

Доктор мед. наук проф. *Кроткина Н. А.* и научн. сотр. *Троицкая А. М.*
„О закономерности метастазирования экспериментальных опухолей" 20 мин.

Доктор мед. наук проф. *Кроткина Н. А.*
„Итоги работы экспериментального отделения за 1942 год" 15 мин.

Доктор мед. наук проф. *Шанин А. П.*
„О гистогенезе меланом" 15 мин.

Канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Позоева Н. Г.* и доктор мед. наук проф. *Шанин А. П.*
„Прогностическое значение гистологических типов меланом и количественного содержания в них волокон" 20 мин.

Доктор мед. наук ст. научн. сотр. *Серебров А. И.*
„Рак влагалища, по материалам Онкологического института за 15 лет" 20 мин.

Канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Раков А. И.*
„О метастазах рака нижней губы" 20 мин.

ПРЕНИЯ

30 января 1943 года

ВЕЧЕРНЕЕ ЗАСЕДАНИЕ (с 3 до 6 часов вечера)

ДОКЛАДЫ:

Доктор мед. наук проф. *Холдин С. А.* и канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Раков А. И.*
„Огнестрельные ранения тазобедренного сустава" 20 мин.

Доктор мед. наук проф. *Цымбал В. Е.* и канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Полисадова К. И.*
„Лечение ранений, осложненных анаэробной инфекцией" 20 мин.

Научн. сотр. *Шушпал Т. В.*
Морфология крови при ранениях, осложненных анаэробной инфекцией" 15 мин.

Канд. мед. наук ст. научн. сотр. *Полисадова К. И.* и доктор мед. наук проф. *Цымбал В. Е.*
„Дальнейшие наблюдения над лечением ранений с помощью гипсовых повязок" 20 мин.

ПРЕНИЯ

ЗАКРЫТИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Рис. 11. Пригласительный билет на годичную научную конференцию Ленинградского онкологического института (оборотная сторона)
Fig. 11. Invitation to the Annual Scientific Conference of the Leningrad Oncology Institute (back side)

Несмотря на сложившиеся обстоятельства (блокада Ленинграда, отсутствие обособленного от больницы им. Мечникова хозяйства, а также элементарных бытовых условий), Институт онкологии справился с поставленными перед ним задачами как в области научной, так и лечебной сферы, работая с максимальной нагрузкой даже в самые тяжелые зимние месяцы.

30 января 1943 г. состоялась первая годичная конференция Ленинградского онкологического института. Было заслушано 12 докладов, восемь из которых — на онкологические темы (рис. 10, 11). Н.Н. Петров прислал телеграмму из Алма-Аты: «Пламенный привет устроителям конференции, да здравствует наш институт — залог небывалого расцвета советской онкологии. Петров». В блокадном городе сотрудники провели четыре такие конференции [21].

В 1943 г. были проведены еще две научные конференции Института онкологии, на которых затронули онкологические темы (А.П. Шанин, «витамины и опухолевый рост» [75]) и военно-полевая тематика (Н.Н. Петров, «лечение долго незаживающих ран по опыту госпиталей Алма-Аты»).

Согласно архивным данным, с апреля по август 1944 г. было проведено семь научных конференций Института онкологии, а в 1945 г. — еще три, на которых в основном обсуждалась онкологическая тематика (А.П. Шанин, «клиника и лечение нэвогенных опухолей» [76]; М.Б. Голубицкая, «ошибки в диагностике и роль биопсии при гинекологическом раке» [30]), военно-полевая тематика (А.И. Раков, «огнестрельные ранения плечевого сустава») и отчетные доклады (А.И. Серебров, С.А. Холдин, В.Б. Татарский, Б.Л. Михайлов, «отчет об онкологической конференции в Москве 3–5 июня 1944 года»).

27 января 1944 г., после полного освобождения Ленинграда, началась новая жизнь Института онкологии. Встал вопрос о передислокации с базы больницы им. И.И. Мечникова. Ленгорсовет постановил передать Институту онкологии расположенные на Каменном острове помещения Сельскохозяйственного института. Актуальность решения также была связана с переводом Института онкологии в ведение Народного Комиссариата здравоохранения СССР и включением его в состав Академии медицинских наук СССР. Это накладывало на учреждение не только дополнительные обязательства по организации онкологической помощи населению в рамках всей страны, но и требовало расширения научно-исследовательских работ.

Для реализации планов необходимо было срочно начинать строительство лабораторного корпуса. Все это происходило в условиях военного времени, при почти полном отсутствии финансирования и рабочей силы. Тогда по инициативе директора института Александра Ивановича Сереброва, благодаря его исключительным организаторским способностям, практически на пустом месте создавался плацдарм для строительства. Была сформирована команда из сотрудников института, которой поручили заготовку материалов. Вспоминая эти годы, Александр Иванович писал: «На Каменном острове было разобрано на топливо много деревянных домов, а бутовые фундаменты остались. Было получено разрешение на разборку и перевоз этих фундаментов. Но этого оказалось недостаточно, и нам пришлось своими силами построить пирс около института, благо институт стоял на берегу Большой Невки, и пригнать еще одну баржу с бутом. Кирпич мы добывали, разбирая разрушенные каменные дома после воздушных бомбардировок города во время войны» [10].

Проект лабораторного корпуса в стиле «ампир» подготовил архитектор Я.М. Коварский. Впереди были организация первой лаборатории экспериментальной терапии рака (заведующий — Леонид Федорович Ларионов) и создание первого отечественного противоопухолевого препарата — эмбихина [77].

Николай Николаевич Петров, как и обещал, вернулся в стены родного Института онкологии после окончания войны. Он занял должность научного руководителя института, продолжал исследования и хирургическую практику. В 1946 г., перед своим днем рождения, Николай Николаевич попросил коллег не дарить ему подарков, а вместо этого сделать коллективное фото на память. Так и поступили (рис. 12) [78].

Институт онкологии в послевоенные годы

Еще не окончилась Великая Отечественная война, как уже было принято постановление СНК СССР (30/IV–1945 г.) «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению», которое послужило началом создания онкологической службы в общегосударственном масштабе. В подготовке этого постановления Правительства и приказа Народного Комиссара здравоохранения СССР от 24/V–1945 г. Институт онкологии принимал самое непосредственное участие, обобщив имевшийся опыт работы онкологических учреждений в довоенный период. На этой основе были представлены предложения о перспективах развития онкологической службы на ближайшие годы.

Институт онкологии не только строился, но и активно работал на новом месте: как и в довоенные годы, широко развернулись работы по профилактике рака, раннему выявлению заболевания. В 1946 г. еще не полностью восста-

Рис. 12. 1946 г. Фотография сделана в день 70-летия Николая Николаевича Петрова.
Сидят, слева направо: В.А. Мандельштам (4), С.С. Роговенко (5), Б.Л. Бронштейн (6), Я.А. Аменицкая (7).
Первый ряд, слева направо: И.М. Грабченко, Л.М. Гольдштейн, Н.Г. Позоева, С.А. Холдин, М.Ф. Глазунов, В.Е. Цымбал, А.П. Шанин, Н.Н. Петров, Н.А. Кроткина, Н.Д. Перумова, А.Л. Эпштейн, М.Ф. Ларионов, В.П. Тобилевич, А.Н. Паршин.
Второй ряд, слева направо: А.И. Раков (3), А.С. Ольшанецкий (6), Л.И. Костина (7), Е.А. Цель (8), К.Н. Полисалова (9), Н.В. Ельцына (12), Е.В. Литвинова (16), Ю.В. Петров (18), Р.Л. Боннер (19), А.П. Лазарева (20), А.Г. Баранова (21).
Третий ряд, слева направо: Т.В. Шемякина (5), И.Д. Нечаева (6), М.П. Птохов (7), Т.К. Костомарова (8), Т.А. Коростелева (9), О.Л. Прокофьева (10), Т.А. Дялькова (11), Т.А. Майкапар-Холдина (14), Г.Г. Ильин (16) [78]*

Fig. 12. 1946. Photo taken on the day of the 70th birthday of Nikolai Nikolaevich Petrov.
Sitting, left to right: Mandelstam V.A. (4), Rogovenko S.S. (5), Bronstein B.L. (6), Amenitskaya Ya.A. (7).
First row, left to right: Grabchenko I.M., Goldstein L.M., Pozoeva N.G., Kholdin S.A., Glazunov M.F., Tsymbal V.E., Shanin A.P., Petrov N.N., Krotkina N.A., Perumova N.D., Epstein A.L., Larionov M.F., Tobilevich V.P., Parshin A.N.
Second row, left to right: Rakov A.I. (3), Olshanetsky A.S. (6), Kostina L.I. (7), Tsel E.A. (8), Polisalova K.N. (9), Yeltsina N.V. (12), Litvinova E.V. (16), Petrov Yu.V. (18), Bonner R.L. (19), Lazareva A.P. (20), Baranova A.G. (21).
Third row, left to right: Shemyakina T.V. (5), Nechaeva I.D. (6), Ptokhov M.P. (7), Kostomarova T.K. (8), Korosteleva T.A. (9), Prokofieva O.L. (10), Dyalkova T.A. (11), Maikapar-Kholdina T.A. (14), Ilyin G.G. (16) [78]**

новленной медицинской службой города были проведены массовые осмотры населения Ленинграда, а в 1948 г. приказом № 312 от 26.05.1948 Минздрав СССР на основании отчетов института ввел их в практику работы медицинских учреждений страны.

С 1947 г. статистические данные, касающиеся демографии рака, накапливались и обобщались в абсолютных данных. В последующем, по инициативе Института онкологии, впервые были опубликованы материалы о заболеваемости и смертности населения СССР от злокачественных опухолей, распределении больных злокачественными опухолями по клиническим группам, данные о коечной сети, онкологических диспансерах в сборниках «Организация противораковой борьбы в СССР», «Заболеваемость и смертность населения СССР от злокачественных опухолей», изданных совместно с отделом статистики Минздрава СССР в 1962 и 1965 гг. (М.Н. Преображенская, доктор медицинских наук А.М. Мерков, кандидат медицинских наук Б.Д. Кауфман и Г.Ф. Церковный).

В 1956 г. приказом министра здравоохранения СССР от 25.01.1956 на Институт онкологии АМН СССР были возложены функции головного учреждения, включая научно-методическое руководство всеми институтами и лабораториями страны, занимающимися научными исследованиями по онкологии. Первым председателем до 1965 г. сначала Проблемной комиссии, а затем Научного совета по раку при Президиуме АМН СССР был действительный член АМН СССР профессор А.И. Серебров. Первым секретарем Проблемной комиссии был назначен доктор медицинских наук А.В. Чаклин, а после отъезда в Женеву на должность заведующего отделом рака ВОЗ в 1961 г. его сменил кандидат медицинских наук Б.Д. Кауфман. Научно-организационный отдел являлся рабочим органом Проблемной комиссии и головного учреждения страны.

Первый сводный проблемно-тематический план, составленный в 1956 г., содержал всего 300 тем по онкологии; в дальнейшем активная работа в данном направлении привела к тому, что в общесоюзный план вошло уже 1500 тем. В это же время совместно с Министерством здравоохранения СССР и с Академией медицинских наук началась активная работа по созданию онкологических и рентгенорадиологических ин-

* В подписи после фамилии указано место в ряду.
** In the signature, after the last name, a place in the row is indicated.

ститутов в союзных республиках. За 10–15 лет институты онкологии были организованы в 10 союзных республиках, а также отделения онкологии в составе институтов экспериментальной медицины Эстонии и Латвии.

В 1966 г. Институт онкологии был переведен в состав Минздрава СССР, продолжив функции головного учреждения, курирующего три основные проблемы: диагностику злокачественных опухолей; клинику, хирургическое и комплексное лечение злокачественных опухолей; организацию противораковой борьбы. В этом же году Институту онкологии было присвоено имя его основателя и первого руководителя — Героя Социалистического труда, лауреата Ленинской и Государственной премий, члена-корреспондента АН СССР, академика АМН СССР, профессора Николая Николаевича Петрова [5, 10, 21, 78].

Заключение

Начиная с 30-х годов прошлого столетия, работа Института онкологии не прекращалась и в суровые годы Великой Отечественной войны, и блокады Ленинграда. Наряду с помощью раненым, продолжалось лечение онкологических больных, проводились хирургические вмешательства, исследовался биопсийный и операционный материал, устраивались научные конференции и защиты диссертаций, разрабатывались новые методы диагностики и лечения злокачественных опухолей. Своими открытиями и достижениями научные сотрудники внесли огромный вклад в становление отечественной онкологии, их труды определили вектор развития будущей работы Института онкологии в области диагностики, профилактики и лечения злокачественных новообразований.

В год 80-летия Великой Победы над фашизмом мы, современные последователи и ученики, преемственно связаны с нашими Учителями, бережно храня и изучая их опыт, разрабатываем новые методы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями на новом этапе развития ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Благодарности
Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Ольге Владимировне Казаковой, Ольге Васильевне Коротаевой и Анне Александровне Сапроновой за помощь в получении детальной информации о сотрудниках Института онкологии в годы Великой Отечественной войны, которая была использована при написании статьи.
Acknowledgments
The authors would like to express their gratitude to Olga Vladimirovna Kazakova, Olga Vasilievna Korotaeva and Anna Aleksandrovna Sapronova of the Federal State Budgetary Institution N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation for their assistance in obtaining detailed information on the staff of the Institute of Oncology during the Great Patriotic War, which was used in the preparation of the article.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Написание статьи не имело спонсорской поддержки.
Funding
The study 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.
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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петров Н.Н. Прив. доц. Имп. Воен.-мед. акад. и СПб. жен. мед. ин-та. Общее учение об опухолях: (патология и клиника): [руководство]. Санкт-Петербург: Журн. «Гигиена и санитария». 1910; 373. [Petrov N.N. Priv.-Doz. Imp. Military-Med. Acad. and St. Petersburg Women's Medical Institute. General doctrine of tumors: (pathology and clinic). St. Petersburg: Hygiene and Sanitation. 1910; 373 (In Rus)].
2. Петров Н.Н. Химические и биологические способы распознавания раковой болезни: (Изменения в моче, желудочном соке, крови и кровяной сыворотке раковых больных): монография / проф. Н.Н. Петров. Петроград: «Практическая медицина» (В.С. Эттингер). 1914; 47. [Prof. N.N. Petrov. Chemical and biological methods of cancer recognition. Changes in urine, gastric juice, blood and blood serum of cancer patients. Petrograd: In V.S. Ettinger's book Practical Medicine. 1914; 47 (In Rus)].
3. Пять лет деятельности онкологического института Ленинградского отдела здравоохранения 1926–1931: установка по важнейшим отделам онкологии / Онкологический институт; ред. комитет: Н.Н. Петров, А.О. Верещинский, Н.Н. Никольский и др. Ленинград: Ленинградское медицинское издательство. 1932: 96. [Five years of activity of the Cancer Institute of the Leningrad Health Department 1926–1931: Setting for the most important departments of oncology. Ed. by N.N. Petrov, A.O. Vereshchinsky, N.N. Nikolsky, et al. Leningrad: Leningrad Medical Publishing House. 1932: 96 (In Rus)].
4. Десять лет деятельности Ленинградского онкологического института: 1926–1936: итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы: [сборник статей]. Онкологический институт; под ред. заслуж. деятеля науки проф. Н.Н. Петрова и доц. С.А. Холдина. Ленинград: Медгиз, Ленинградское отделение. 1938: 465.

[Ten years of activity of the Leningrad Institute of Oncology: 1926–1936: Results of clinical, research and organizational work: [collection of articles]. Prof. N.N. Petrov, honored worker of science, and Assoc. Prof. S.A. Kholdin. Leningrad: Medgiz, Leningrad Branch. 1938: 465 (In Rus)].

5. Сорок лет деятельности Ленинградского института онкологии Министерства Здравоохранения СССР 1926–1966: итоги научно-исследовательской, клинико-лечебной и организационной работы [отв. ред. А. И. Раков]; МЗ СССР, Институт онкологии. Ленинград: Медицина, Ленинградское отделение. 1966; 296. [Forty years of activity of the Leningrad Institute of Oncology of the USSR Ministry of Health 1926-1966. Results of scientific research, clinical treatment and organizational work. Ed. by A.I. Rakov. Leningrad: Publishing House “Medicine” Leningrad branch. 1966: 296 (In Rus)].
6. Приказ по Ленинградскому Губернскому отделу Здравоохранения № 30 от 16 марта 1927 года. [Order of the Leningrad Provincial Health Department No. 30 dated March 16, 1927 (In Rus)].
7. Труды первого Всесоюзного съезда онкологов 8–12 июля 1931 года в Харькове: сборник. Киев: Госмедиздат УССР. 1936: 335. Вопросы онкологии. Т. 9. [Proceedings of the First All-Union Congress of Oncologists, July 8-12, 1931. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* Kyiv. 1936; 9: 335 (In Rus)].
8. Плисс Г.Б. Институт онкологии в годы войны и блокады Ленинграда. Вопросы онкологии 2014; 60(2): 99-104-URL: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/121/121. [Pliss G.B. Institute of Oncology during the war and the siege of Leningrad. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2014; 60(2): 99-104.-URL: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/121/121 (In Rus)].
9. Беляев А.М., Кудайбергенова А.Г., Понасенко О.И., Семиглазова Т.Ю. Ко дню Победы и 80-летию снятия блокады Ленинграда. Разбирая архив лаборатории патологической анатомии Института онкологии. Вопросы онкологии. 2024; 70(2): 172-179.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-172-179. [Aleksey M. Belyaev, Asel G. Kudaibergenova, Olga I. Ponasenko, Tatyana Yu. Semiglazova. On Victory Day and the 80th anniversary of the lifting of the Siege of Leningrad. Review of the archives of the Pathological Anatomy Laboratory of the Oncology Institute. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 172-179.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-172-179 (In Rus)].
10. Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР. 1926–1956: Итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы: [сборник статей] / под ред. А.И. Сереброва, С.А. Холдина, А.В. Чаклина; Институт онкологии. Ленинград: [б. и]. 1956: 248. [Thirty years of activity of the Institute of Oncology of the USSR Academy of Medical Sciences. 1926-1956: Results of clinical, medical, research and organizational work. Ed. by A.I. Serebrov, S.A. Kholdin, A.V. Chaklin. Leningrad: USSR Academy of Medical Sciences. Institute of Oncology. 1956: 248 (In Rus)].
11. Петров Н.Н. Краткий очерк сравнительной патологии опухолей у животных и человека. Ленинград: Медгиз, Ленинградское отделение. 1941: 60. [Petrov N.N. Brief essay on comparative pathology of tumors in animals and humans. Leningrad: Medgiz. 1941: 60 (In Rus)].
12. Петров Н.Н. Современные представления о причинах и способах возникновения злокачественного роста. Архив биологических наук. 1941; 62(2): 3-10. [Petrov N.N. Modern concepts of the causes and methods of occurrence of malignant growth. Archives of biological sciences. 1941; 62(2): 3-10 (In Rus)].
13. Петров Н.Н. Развитие онкологии в Советском Союзе за 25 лет Советской власти. Хирургия. 1942: 11-12, 5-11. [Petrov N.N. Development of oncology in the Soviet Union during 25 years of Soviet power. Surgery. 1942: 11-12, 5-11 (In Rus)].
14. Раков А.И. Рабдомиобластомы скелетной мускулатуры: (Гистология, гистогенез и клиника): Диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук. Ленинград. 1944. [Rakov A.I. Rhabdomyoblastomas of skeletal muscles (Histology, histogenesis and clinical features). Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Leningrad. 1944 (In Rus)].
15. Прокофьева О.Г. Экспериментальные исследования бластомогенного действия тетраметилдиаминобензофенола (кетон Михлера). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1944; 17:14-16. [Prokofieva O.G. Experimental studies of the blastomogenic action of tetramethyldiaminobenzophenol (Michler’s ketone). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1944; 17: 14-16 (In Rus)].
16. Шабад Л.М., Клейненбер Г.Э. Экспериментальное исследование бластомогенного действия некоторых производных 1, 2-бензантрацена. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1944; 17(6): 57-60. [Shabad L.M., Kleinenberg G.E. Experimental study of the blastomogenic action of some derivatives of 1, 2-benzanthracene. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1*944; 17(6): 57-60 (In Rus)].
17. Шабад Л.М. О роли воспаления в генезе опухолей, вызываемых бластомогенными веществами. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1944; 18(6): 66-69. [Shabad L.M. On the role of inflammation in the genesis of tumors caused by blastomogenic substances. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1944; 18(6): 66-69 (In Rus)].
18. Петров Н.Н. Развитие онкологии. Успехи биологических наук в СССР за *25* лет *1917–1942.* Москва; Ленинград: АМН СССР. 1945: 332-339. [Petrov N.N. Development of oncology. *Achievements of biological sciences in the USSR for 25 years 1917–1942.* Moscow; Leningrad: Academy of Sciences of the USSR. 1945: 332-339 (In Rus)].
19. Петров Н.Н. Вопросы хирургической деонтологии: монография. Ленинград: ГИДУВ. 1945: 66. [Petrov N.N. Questions of surgical deontology. Leningrad: GIDUV. 1945: 66 (In Rus)].
20. Лечение военных ранений: практическое руководство для врачей и студентов /под ред. Н.Н. Петрова, П.А. Куприянова. 7-е изд., заново перераб. Ленинград: Медгиз, Ленинградское отделение. 1945. 454. [Treatment of war wounds: practical guide for doctors and students. Ed. by N.N. Petrov, P.A. Kupriyanov. Leningrad: People’s Commissariat of Health. 1945. 454 (In Rus)].
21. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения: [сборник] / под ред. О. Островской. Санкт-Петербург: Ладога. 2012. 352. ISBN: 978-5-986-35-052-3. [N.N. Petrov Research Institute of Oncology: 85 years in the service of health care: [collection]. Ed. by Ostrovskoy O. St. Petersburg: Ladoga. 2012: 352. ISBN: 978-5-986-35- 052-3 (In Rus)].
22. Серебров А.И. Рак шейки матки: Диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук. Ленинград. 1941. [Serebrov A.I. Cervical cancer. Doctoral diss., Leningrad. 1941 (In Rus)].

23. Серебров А.И. Рак шейки матки. Ленинград: Медгиз. 1947: 70. (Сер.: Библиотека. практ. врача). Рецензия: М.Н. Побединской. Акушерство и гинекология. 1947; 5: 58-59. [Serebrov A.I. Cancer of the cervix. Series library of a practicing physician. Leningrad: Medgiz. 1947: 70. Review by M. N. Pobedinskaya. *Obstetrics and Gynecology.* 1947; 5: 58-59 (In Rus)].
24. Серебров А.И. Показания к оперативной и лучевой терапии злокачественных опухолей матки. Советская медицина. 1948; 7: 38-40. [Serebrov A.I. Indications for surgical and radiation therapy of malignant tumors of the uterus. *Soviet medicine*. 1948; 7: 38-40 (In Rus)].
25. Серебров А.И. Учебник гинекологии. 3-е изд. Москва: Медгиз. 1950: 242. [Serebrov A.I. Textbook of Gynecology, 3rd ed., Moscow: Medgiz. 1950: 242 (In Rus)].
26. Тобилевич В.П. Импланты трубного эпителия в брюшной полости и их судьба. Вопросы онкологии: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР, 1949; 1(1): 250-253 (Труды Академии медицинских наук СССР; Т. 1). [Tobilevich V.P. Tubal epithelial implants in the abdominal cavity and their fate. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. [Collection of articles]. Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Moscow: Publishing house of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1949; 1(1): 250-253. (Proceedings of the USSR Academy of Medical Sciences. Vol. 1) (In Rus)].
27. Роговенко С.С. Пятнадцать лет противораковой борьбы в Куйбышевском районе. Сборник, посвященный 175-летию Родильного дома имени профессора Снегирева. Ленинград. 1949: 227-244. [Rogovenko S.S. Fifteen years of the fight against cancer in the Kuibyshevsky district. *Collection dedicated to the 175th anniversary of the Maternity Hospital named after Professor Snegirev.* Leningrad. 1949: 227-244 (In Rus)].
28. Роговенко С.С. Об усовершенствовании диатермохирургического метода в гинекологии. Вопросы онкологии: [сборник статей]; Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР. 1955; 8: 201-206. (Труды Академии медицинских наук. СССР; Т. 8). [Rogovenko S.S. On the improvement of the diathermosurgical method in gynecology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. [Collection of articles]. Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Moscow: Publishing house of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1955; 8: 201-206. (Proceedings of the USSR Academy of Medical Sciences. Vol. 1) (In Rus)].
29. Голубицкая М.Б. Гистоструктуры солидизированных форм аденогенных раков шейки матки: Диссертация на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Ленинград. 1949: 132. [Golubitskaya M.B. Histostructures of solidified forms of adenogenic cancers of the cervix. Candidate's dissertation. Leningrad. 1949: 132 (In Rus)].
30. Голубицкая М.Б. Ошибки в диагностике и роль биопсии при раке матки. Вопросы онкологии: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР, 1949; 1(1): 108-112. (Труды АМН СССР. Т. 1). [Golubitskaya M.B. Errors in diagnostics and the role of biopsy in uterine cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. [Collection of articles]. Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Moscow: Publishing house of the Academy of Medical Sciences of the USSR, 1949; 1(1): 108-112. (Proceedings of the USSR Academy of Medical Sciences. Vol. 1) (In Rus)].
31. Нечаева И.Д. Тушитель в крови у больных с предраковыми заболеваниями молочной железы: Диссертация на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Ленинград. 1948: 160. [Nechaeva I.D. Quenching agent in the blood of patients with precancerous diseases of the mammary gland. Candidate's dissertation. Leningrad. 1948: 160 (In Rus)].
32. Нечаева И.Д. Экспериментальные опухоли яичников у мышей, возникающие под влиянием рентгеновых лучей. Вопросы онкологии. 1956: 2(2): 185–193. [Nechaeva I.D. Experimental ovarian tumors in mice arising under the influence of X-rays. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1956: 2(2): 185–193 (In Rus)].
33. Нечаева И.Д. О путях профилактики первичных опухолей яичников. Профилактика злокачественных опухолей: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР; под ред. А.И. Сереброва. Москва: Медгиз. 1955: 138-145. [Nechaeva I.D. On ways of preventing primary ovarian tumors. *Prevention of Malignant Tumors.* [Collection of articles]. Academy of Medical Sciences of the USSR, ed. by A.I. Serebrov. Moscow: Medgiz. Moscow. 1955: 138-145 (In Rus)].
34. Нечаева И.Д. О лечении первичных опухолей яичников. Вопросы онкологии. 1955; 1(5): 77–86. [Nechaeva I.D. On the treatment of primary ovarian tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1955; 1(5): 77–86 (In Rus)].
35. Майкапар-Холдина Т.А. О симптоматологии и диагностике метастатических опухолей в яичниках. Вопросы онкологии: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР; Институт онкологии. Москва. 1949. 1(1): 118-121 (Труды Академии медицинских наук СССР; Т. 1). [Maikapar-Kholdina T.A. On the symptomatology and diagnostics of metastatic tumors in the ovaries. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Moscow: Publishing house of the Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow. 1949; 1(1): 118-121 (Proceedings of the USSR Academy of Medical Sciences. Vol. 1) (In Rus)].
36. Майкапар-Холдина Т.А. Метастатические опухоли яичников: под ред. и предисл. чл.-корр. АМН СССР А.И. Сереброва; Институт онкологии АМН СССР. Москва: Академия медицинских наук СССР. 1951: 124. [Maikapar-Kholdina T.A. Metastatic ovarian tumors. Edited and prefaced by Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences A.I. Serebrov. Institute of Oncology, USSR Academy of Medical Sciences. Moscow: Publishing House of the USSR Academy of Medical Sciences. 1951: 124 (In Rus)].
37. Костина Л.И. Морфология эпителия матки в норме и условиях гиперплазии. Вопросы онкологии: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР, 1949; 1(1): 243-249 (Труды Академии медицинских наук СССР; Т. 1.). [Kostina L.I. Morphology of uterine epithelium in norm and conditions of hyperplasia. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. [Collection of articles]. Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Moscow: Publishing house of the Academy of Medical Sciences of the USSR, 1949; 1(1): 243-249. (Proceedings of the USSR Academy of Medical Sciences. Vol. 1) (In Rus)].
38. Холдин С.А. Электрохирургические резекции и анастомозы на желудочно-кишечном канале: Диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук. Ленинград: Ленинградский онкологический институт. 1941: 455. [Kholdin S.A. Electrosurgical resections and anastomoses on the gastrointestinal canal. Doctoral dissertation. Leningrad:

Publ. of the Leningrad Oncological Institute. 1941: 455 (In Rus)].

39. Холдин С.А. Анализ причин смерти после электрохирургических резекций желудка по поводу рака. Вестник хирургии. 1943; 62: 35-40. [Kholdin S.A. Analysis of causes of death after electrosurgical resections of the stomach for cancer. *Bulletin of Surgery.* 1943; 62: 35-40 (In Rus)].
40. Холдин С.А. Анализ причин позднего распознавания рака прямой кишки. Вестник хирургии. 1944; 64(6): 22-30. [Kholdin S.A. Analysis of the causes of late recognition of rectal cancer. *Bulletin of Surgery.* 1944; 64(6): 22-30 (In Rus)].
41. Холдин С.А. Оперативное лечение рака прямой кишки в свете опыта двух клиник. Труды научной сессии ГИДУВ'а. Ленинград. 1945: 79-90. [Kholdin S.A. Surgical treatment of rectal cancer in light of the experience of two clinics. *Proceedings of the scientific session of the State Institute of Advanced Medical Studies.* Leningrad. 1945: 79-90 (In Rus)].
42. Холдин С.А. Результаты электрохирургических резекций при раке желудка (1935–1944). Сборник, посвященный *50*-летию В.Л. Березова. Горький. 1946: 179-184. [Kholdin S.A. Results of electrosurgical resections for gastric cancer (1935–1944). *Collection dedicated to the 50th anniversary of V. L. Berezov.* Gorky. 1946: 179-184 (In Rus)].
43. Раков А.И., Чехарина Е.А. Тридцатилетний опыт лечения рака желудка. Тридцать лет деятельности института онкологии АМН СССР 1926–*1956*: Итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы: [сборник статей] / под ред. А.И. Сереброва, С.А. Холдина, А.В. Чаклина; Институт онкологии. Ленинград. 1956. 89-95. [Rakov A.I., Chekharina E.A. Thirty years of experience in treating stomach cancer. *Thirty years of activity of the Institute of Oncology of the USSR Academy of Medical Sciences 1926–1956.* Leningrad. 1956: 89-95 (In Rus)].
44. Аксамитная И.А., Татарский В.В. О содержании некоторых минеральных веществ в печени, почке, легком и селезенке при развитии экспериментального рака. Вопросы онкологии: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР, 1949; 1(1): 265-267. (Труды Академии медицинских. наук СССР. 1949; Т. 1). [Aksamitnaya I.A., Tatarsky V.V. On the content of some minerals in the liver, kidney, lung and spleen during the development of experimental cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* [Collection of articles]. Proceedings of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1949; 1: 265-267 (In Rus)].
45. Аксамитная И.А., Татарский В.В. Особенности водного обмена быстрорастущих тканей. Вопросы онкологии: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР, 1949; 1(1): 268-272. (Труды Академии медицинских наук СССР. 1949; Т. 1). [Aksamitnaya I.A., Tatarsky V.V. Features of water metabolism of rapidly growing tissues. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* [Collection of articles]. Proceedings of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1949; 1: 268-27 (In Rus)].
46. Шанин А.П. Рак кожи. Ранняя диагностика рака. Москва. 1948: 5-14. [Shanin A.P. Skin cancer. *Early diagnostics of cancer.* Moscow. 1948: 5-14 (In Rus)].
47. Шанин А.П. Рак губы. Ранняя диагностика рака. Москва. 1948: 26-33. [Shanin A.P. Lip cancer. *Early diagnosis of cancer.* Moscow. 1948: 26-33. (In Rus)].
48. Шанин А.П. Клиника и лечение нэвогенных опухолей. Вестник хирургии. 1947; 67(1): 13-23. [Shanin A.P. Clinic and treatment of nevogenic tumors. *Bulletin of Surgery.* 1947; 67(1): 13-23 (In Rus)].
49. Шанин А.П. Оперативное лечение меланом.Вестник хирургии. 1947; 67(1): 72. [Shanin A.P. Surgical treatment of melanomas. *Bulletin of Surgery. 1*947; 67(1): 72 (In Rus)].
50. Касабов А.Г. Аденоматозные полипы желудка: Диссертация на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Ленинград. 1948: 218. [Kasabov A.G. Adenomatous polyps of the stomach. Cand. diss. Leningrad. 1948: 218 (In Rus)].
51. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников: (Морфология, гистогенез, вопросы патогенеза). М.Ф. Глазунов. Ленинград: Медгиз. Ленинградское отделение. 1954. 324.
52. [Glazunov M.F. Ovarian tumors: (Morphology, histogenesis, questions of pathogenesis). Leningrad: Medgiz. Leningrad Branch. 1954. 324 (In Rus)].
53. Михайлов В.П. Экспериментально-гистологическое исследование опухолей яичников. Сборник трудов, посвященных 60-летию со дня рождения академика Н.Н. Аничкова. *1*946: 209-220. [Mikhailov V.P. Experimental histological study of ovarian tumors. *Collection of works dedicated to the 60th anniversary of the birth of academician N.N. Anichkov. 1*946: 209-220 (In Rus)].
54. Костина Л.И. Гломангиобластома желудка. Вопросы онкологии. 1952; 5: 6-21. [Kostina L.I. Glomangioblastoma of the stomach. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1952; 5: 6-21 (In Rus)].
55. Смирнов Н.М. Состояние слизистой желудка при доброкачественных полипах. Гистотопографическое исследование. Труды Института онкологии. Ленинград. 1957: 123-147. [Smirnov N.M. State of the gastric mucosa in benign polyps. Histotopographic study. *Proceedings of the Institute of Oncology.* Leningrad. 1957: 123-147 (In Rus)].
56. Юдковская И.Л. Гистотопографический анализ железистого аппарата слизистой желудка при язве и раке из язвы. Труды Института онкологии. Ленинград. 1957: 148-185.
57. [Yudkovskaya I.L. Histotopographical analysis of the glandular apparatus of the gastric mucosa in ulcers and cancer from ulcers. *Proceedings of the Institute of Oncology.* Leningrad. 1957: 148-185 (In Rus)].
58. Бронштейн Б.Л. Метастазирующие карциноиды толстого кишечника. Вопросы онкологии: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР 1952; 5: 279-182. (Труды Академии медицинских наук СССР. 1952; Т. 5). [Bronstein B.L. Metastasizing carcinoids of the colon. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. [Collection of articles]. Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Moscow: Publishing house of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1952; 5: 279-182. (Proceedings of the USSR Academy of Medical Sciences. Vol. 1) (In Rus)].
59. Тобилевич В.П. К вопросу о послеоперационном облучении при раке шейки матки. Акушерство и гинекология. 1947; 3: 19-24. [Tobilevich V.P. On the issue of postoperative irradiation in cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology.* 1947; 3: 19-24 (In Rus)].
60. Лев Михайлович Гольдштеин (К 60-летию со дня рождения). Вопросы онкологии. 1962; 8 (1): 125-126. [Lev Mikhailovich Goldshtein (On the 60th anniversary of his birth). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 1962; 8 (1): 125-126 (In Rus)].
61. Анна Парфеньевна Лазарева (К 70-летию со дня рождения). *Вопросы онкологии.* 1968; 14 (11): 121-122. [Anna

Parfenyevna Lazareva (On the 70th anniversary of her birth). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 1968; 14 (11): 121-122 (In Rus)].

62. Черемисин В.М. История Санкт-Петербургского радиологического общества: К 100-летнему юбилею. Медицинская визуализация. 2014; (1): 127-136. [Cheremisin V.M. History of the St. Petersburg Radiological Society For the 100th anniversary. Medical imaging. 2014; (1): 127-136 (In Rus)].
63. Канаев С.В., Новиков С.Н. История радиоонкологической службы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Вопросы онкологии. 2024; 70(6): 1229-1238.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1229-1238. [Sergey V. Kanaev, Sergey N. Novikov. History of Radiation Therapy Department in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(6): 1229-1238.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1229-1238 (In Rus)].
64. Гольдштейн Л.М. Значение общего и местного действия рентгеновых лучей при лечении опухолей. Ленинград: Изд-во ГИДУВ. 1941. [Goldstein L.M. The Importance of General and Local Effects of X-Rays in the Treatment of Tumors. Leningrad: Publishing House of the State Institution of Higher Education. 1941 (In Rus)].
65. Шабад Л.М., Домшлаг М.П. О радиочувствительности некоторых форм аденогенного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: руководство в 3 т. / под ред. Н.Н. Петрова и С.А. Холдина. Ленинград: Медгиз, Ленинградское отделение. 1947; 2: 45-46. [Shabad L.M., Domshlag M.P. About radiosensitivity of some forms of adenogenic breast cancer. Malignant tumors: a manual in 3 vol. Ed. by N.N. Petrov and S.A. Kholdin. Leningrad: Medgiz, Leningrad Branch. 1947; 2: 45-46 (In Rus)].
66. Иванов Г.Г., Васильев Л.Л. О влиянии гальванического тока на экспериментальную саркому крыс. Труды Института по изучению мозга им. В.М. Бехтерева. Проблемы восстановления и пластичности нервных функций. 1941; 14: 83-92. [Ivanov G.G., Vasiliev L.L. On the influence of galvanic current on experimental rat sarcoma. Proceedings of the V.M. Bekhterev Institute for Brain Research. Problems of restoration and plasticity of nerve functions. 1941; 14: 83-92 (In Rus)].
67. Аксамитная И.А. Влияние голодания и введения глюкозы на содержание гликогена в опухоли: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1946: 115. [Aksamitnaya I.A. Effect of fasting and glucose administration on glycogen content in tumors. Candidate's dissertation. Leningrad. 1946: 115 (In Rus)].
68. Цымбал В.Е. Некоторые задачи экспериментально-гистологического исследования опухолей человека. Сборник, посвященный 60-летию со дня рождения академика Н.Н. Аничкова. 1946: 197-208. [Tsymbal V.E. Some tasks of experimental-histological study of human tumors. *Collection dedicated to the 60th anniversary of the birth of academician N.N. Anichkov.* 1946: 197-208 (In Rus)].
69. Цымбал В.Е. Динамика гистологических структур при опухолевом превращении эпидермальных тканей. Труды IV сессии АМН СССР: Тезисы IV сессии АМН СССР. Москва. 1948; 32: 179-184. [Tsymbal V.E. Dynamics of histological structures during tumor transformation of epidermal tissues. Proceedings of the IV session of the USSR Academy of Medical Sciences. *Abstracts of the IV session of the USSR Academy of Medical Sciences.* Moscow. 1948; 32: 179-184 (In Rus)].
70. Цымбал В.Е. Профилактика рака шейки матки. Вестник хирургии. *1*947; 67(1): 71. [Tsymbal V.E. Prevention of cervical cancer. *Bulletin of Surgery. 1*947; 67(1): 71 (In Rus)].
71. Петров Н.Н., Холдин С.А., Цымбал В.Е. Ближайшие задачи ранней диагностики рака. Советская медицина. 1945; 4(5): 1-4. [Petrov N.N., Kholdin S.A., Tsymbal V.E. Immediate tasks of early diagnostics of cancer. *Soviet Medicine*. 1945; 4(5): 1-4. (In Rus)].
72. Раков А.И. О показаниях к направлению в Онкологический институт. Советская медицина. 1941; 4: 31-32. [Rakov A.I. On indications for referral to the Oncology Institute. *Soviet Medicine.* 1941; 4: 31-32 (In Rus)].
73. Раков А.И. Злокачественные опухоли и борьба с ними: (Методические материалы для врачей). Ленинград: Изд-во ДСП. 1945. [Rakov A.I. Malignant tumors and their control. (Methodological materials for doctors). Leningrad: DSP Publ. 1945 (In Rus)].
74. Раков А.И. Принципы анатомической зональности и футлярности при удалении злокачественных опухолей. Труды Института онкологии АМН СССР. Ленинград. 1960; 3: 5-13. [Rakov A.I. Principles of anatomical zonality and case-like nature in the removal of malignant tumors. *Proceedings of the Institute of Oncology of the USSR Academy of Medical Sciences.* Leningrad. 1960; 3: 5-13 (In Rus)].
75. Петров Ю.В., Халецкая Ф.М. О значении утраты антибластических свойств сыворотки крови для диагностики рака. Клиническая медицина. 1945; 23(9): 42-45. [Petrov Yu.V., Khaletskaya F.M. On the significance of the loss of antiblastic properties of blood serum for cancer diagnostics. *Clinical Medicine*. 1945; 23(9): 42-45 (In Rus)].
76. Троицкая-Андреева А.М. Экспериментальные опухоли матки кролика при действии метилхолантрена: Диссертация на соискание ученой степени кандидата мед. наук. 1946. [Troitskaya-Andreeva A.M. Experimental tumors of the rabbit uterus under the action of methylcholanthrene. Candidate's dissertation. 1946 (In Rus)].
77. Шанин А.П., Татарский В.В. О содержании глютатиона и аскорбиновой кислоты в меланотических опухолях. Вопросы онкологии: [сборник статей]. Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР, 1949; 1(1): 262-264. Труды АМН СССР. Т. 1; [Shanin A.P., Tatarsky V.V. On the content of glutathione and ascorbic acid in melanotic tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. [Collection of articles]. Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Moscow: Publishing house of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1949; 1(1): 262-264. (Proceedings of the USSR Academy of Medical Sciences. Vol. 1) (In Rus)].
78. Шанин А.П. Оперативное лечение нэвогенных опухолей. Вопросы онкологии: [сборник статей]; Академия медицинских наук СССР, Институт онкологии. Москва: Издательство Академии медицинских наук СССР, 1949; 1(1): 70-79. Труды АМН СССР. Т. 1. [Shanin A.P. Surgical treatment of nevogenic tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. [Collection of articles]. Academy of Medical Sciences of the USSR, Institute of Oncology. Moscow: Publishing house of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1949; 1(1): 70-79. (Proceedings of the USSR Academy of Medical Sciences. Vol. 1) (In Rus)].
79. Ларионов Л.Ф. Лечение белокровия и лимфогранулематоза эмбихином: монография. Л.Ф. Ларионов; Академия

медицинских наук СССР. Институт онкологии. Москва: Изд-во Акад. мед. наук СССР. 1951: 99. [Larionov L.F. Treatment of leukemia and lymphogranulomatosis with embiquin. AMN USSR. Institute of Oncology: USSR Academy of Medical Sciences Publishing House. 1951: 99 (In Rus)].

80. Альбом к 75-летию Победы. Институт Онкологии в годы войны.-URL: https://museum.niioncologii.ru/9may. [Album for the 75th anniversary of Victory. Institute of Oncology during the war.-URL: https://museum.niioncologii.ru/9may (In Rus)].
81. Новик В.И. Развитие клинической цитологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(4): 778-787.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-778-787. [Novik V.I. Development of clinical cytology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Voprosy onkologii. 2023; 69(4): 778-787.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-778-787 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 01.04.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 22.04.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.04.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5580-4821; SPIN: 9445-9473.

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0077-9619; SPIN: 3874-9539.

Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4131-6293; SPIN: 4389-9374.

Сергей Васильевич Киричук / Sergey V. Kirichuk / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0008-4157-9254; SPIN: 5502-4048.

Александр Николаевич Стуков / Alexander N. Stukov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1741-6630; SPIN: 4652-8674.

Алексей Викторович Гуляев / Aleksei V. Gulyaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3304-8513; SPIN: 8788-9454.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7185-1967; SPIN: 7346-0687.

Елена Вилльевна Бахидзе / Elena V. Bakhidze / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0317-8050; SPIN: 5191-8792.

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7797-088X.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8825-5221; SPIN: 6786-9577.

Николай Сергеевич Устимов / Nickolay S. Ustimov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-1386-9876.

Мария Николаевна Филковская / Mariia N. Filkovskaia / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0008-4019-677X; SPIN: 6154-4584.

Мария Сергеевна Кобышева / Maria S. Kobysheva / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0001-0317-5004.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4305-6691; SPIN: 9773-3759.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616-006.6:612.084
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2193

© *А.В. Панченко, И.Г. Попович, Е.И. Федорос, С.Е. Пигарев*

Канцерогенный риск у потомства млекопитающих, перенесших преконцептивное облучение. Систематический обзор

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

© *Andrey V. Panchenko, Irina G. Popovich, Elena I. Fedoros, Sergey E. Pigarev*

Carcinogenic Risk in the Offspring of Preconceptionally Irradiated Mammals: A Systematic Review

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

Введение. Изучение феномена трансгенерационных эффектов ионизирующего излучения насчитывает не один десяток лет. Одним из возможных последствий облучения родителей может быть изменение частоты и спектра развития злокачественных новообразований у потомства, при этом данный вопрос освещается в небольшом числе публикаций экспериментальных и эпидемиологических исследований. Целью данного обзора было определить влияние преконцептивного облучения отцов и матерей на риск развития опухолевой патологии у их потомства.

Материалы и методы. В базах данных PubMed и eLIBRARY.RU проведен поиск без ограничений по дате с использованием терминов: «трансгенерационный канцерогенез», «радиационный канцерогенез» в eLIBRARY.RU и *transgeneration* AND *irradiation* в PubMed; всего были найдены 236 публикаций. После первоначального ознакомления с названием и аннотацией исключены 161. Для детального анализа отобраны 75 работ, из которых исключены 63 как не соответсвующие критериям, включая одну дублирующую результаты и 22 обзорные публикации. Дополнительный анализ списков литературы в обзорных работах позволил идентифицировать еще 18 публикаций. Всего в систематический обзор включены 30 публикаций.

Результаты. В основном, исследования заболеваемости у потомства облученных людей не выявили каких-либо значимых рисков для здоровья. В то же время эксперименты, выполненные на мышах, свидетельствуют в пользу наличия увеличенного риска, как спонтанного, так и индуцированного дополнительным воздействием канцерогенеза у потомства облученных животных.

Выводы. В целом совокупность эпидемиологических данных у людей и экспериментальных у мышей не позволяет исключить того, что воздействие облучения на зародышевую линию вызывает слабые прямые онкогенные эффекты, а также сопровождается гиперчувствительностью потомства к последующим канцерогенным воздействиям в постнатальном периоде.

Ключевые слова: канцерогенез; опухоль; трансгенерационный эффект; облучение; ионизирующее излучение

Для цитирования: Панченко А.В., Попович И.Г., Федорос Е.И., Пигарев С.Е. Канцерогенный риск у потомства млекопитающих, перенесших преконцептивное облучение. Систематический обзор. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (2): 256-268.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2193

Introduction. The phenomenon of transgenerational effects of ionizing radiation has been studied for several decades. One of the possible consequences of parental irradiation may be an affected frequency and spectrum of malignant neoplasms in the offspring. A small number of experimental and epidemiological studies have been published on this subject. The aim of this review was to determine the effect of pre-conceptional paternal and maternal irradiation on the development of tumor pathology in offspring.

Materials and Methods. A search was performed in the PubMed and eLIBRARY.RU databases without date restrictions using the terms: “transgenerational carcinogenesis”, “radiation carcinogenesis” in eLIBRARY.RU and “transgeneration” AND “irradiation” in PubMed, yielding a total of 236 records. After an initial review of titles and abstracts, 161 were excluded. A total of 75 studies were selected for detailed analysis, of which 63 were excluded according to the criteria, including 1 study with duplicate results and 22 review publications. An additional search of the reference lists of the reviews was conducted and a further 18 eligible publications were identified. A total of 30 publications were subjected to a systematic review.

Results. In general, studies of morbidity in the offspring of irradiated humans have shown no significant health risks. However, experiments in mice suggest an increased risk of carcinogenesis in the offspring of irradiated animals, both spontaneous and induced by an additional hit.

Conclusion. Overall, the epidemiological data in humans and the experimental data in mice do not exclude the possibility that germ line exposure to ionising radiation may cause weak direct oncogenic effects and may also be associated with hypersensitivity of the offspring to subsequent postnatal carcinogenic exposure.

Keywords: carcinogenesis; tumor; transgenerational effect; irradiation; ionizing radiation

For Citation: Andrey V. Panchenko, Irina G. Popovich, Elena I. Fedoros, Sergey E. Pigarev. Carcinogenic risk in the offspring of preconceptionally irradiated mammals: a systematic review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 256-268. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2193

✉ Контакты: Панченко Андрей Владимирович, ando_pan@mail.ru

Введение

Известно, что ионизирующее излучение оказывает вредное воздействие на репродуктивную систему как мужчин, так и женщин, и это один из канцерогенных факторов, увеличивающих вероятность развития онкопатологии у облученных лиц. Влияние внутриутробного облучения на канцерогенез у потомства проявляется увеличением онкологической заболеваемости и не оспаривается [1]. Однако канцерогенный риск для потомков родителей, перенесших преконцептивное облучение, не является полностью изученным. Одни из первых наблюдений за потомками лиц, подвергнутых ионизирующему излучению, были получены в отношении переживших атомные бомбардировки. Несмотря на тщательный мониторинг, данных о риске трансгенерационного канцерогенеза среди этой когорты не получено. Первое сообщение о потенциальном риске развития лейкемии у потомства облученных родителей описывало результаты исследования группы детей, живущих в Сискейле, недалеко от завода по переработке ядерного топлива в г. Селлафилде, Западная Камбрия (Великобритания) [2]. Однако, как предшествовавшие этому исследования [3], так и более поздние работы с участием потомства рабочих подобных производств в Шотландии [4], Канаде [5], Великобритании [6], США [7], не подтвердили причинно-следственную связь между облучением отцов до зачатия и онкологической заболеваемостью у детей. Дальнейшие исследования потомков родителей, переживших атомные бомбардировки, также не выявили влияния преконцептивного облучения на развитие гемобластозов [8]. Гипотеза о существенной связи между детским лейкозом и преконцептивным облучением по отцовской линии в настоящее время фактически отвергнута [9].

Тем не менее, эти исследования послужили толчком к оценке риска преконцептивного облучения родителей на развитие опухолей у потомства в экспериментах у лабораторных животных [10–12].

Существенная часть работ по изучению трансгенерационных эффектов облучения у животных и человека затрагивает генетические нарушения, возникающие у облученных родителей и потомства, а также описывает спектр неопухолевых патологий. Экспериментальные или популяционные исследования, посвященные оценке развития онкопатологии у детей преконцептивно облученных родителей, относительно редки. Их анализ позволит улучшить представления о рисках трансгенерационного канцерогенеза после воздействия ионизирующего излучения.

Материалы и методы

Систематический обзор проведен в соответствии с Руководством по систематическим обзорам и метаанализу (PRISMA). Методология выявления источников для анализа приведена на рис. Был проведен поиск в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU без временных ограничений. Использованы следующие термины, применяемые ко всем полям текста: elibrary: «трансгенерационный канцерогенез», «радиационный канцерогенез» (найден 121 источник), PubMed: *transgeneration* AND *irradiation* (найдено 115 источников).

Сформированы следующие критерии включения в обзор: эпидемиологическое, клиническое или экспериментальное (у млекопитающих) исследование с включением соответсвующей условно здоровой контрольной группы; наличие оценки одного из параметров канцерогенеза (частота, множественность опухолей). Для исключения использовали следующие критерии: облучение во время беременности (не преконцептивное), не проводилась оценка канцерогенеза у потомства. Описательные и систематические обзоры были исключены.

После первоначального ознакомления с названием и аннотацией исключен 161 источник. Для детального анализа отобраны 75 исследований. В соответствии с критериями исключены 63 работы, из которых одна статья дублировала результаты, а также 22 обзорные публикации. Дополнительно анализировали монографии МАИР по выявлению канцерогенной опасности для человека и списки литературы в идентифицированных обзорных статьях, что позволило дополнительно включить в обзор еще 18 публикаций. Итого 30 источников удовлетворяли критериям включения и подвергнуты систематическому обзору. Двое авторов оценивали соответсвие опубликованных исследований критериям включения и исключения. Метаанализ данных не проводили.

Результаты

Экспериментальные исследования

Исследования трансгенерационной канцерогенности преконцептивного облучения были выполнены у мышей различных линий. Основные результаты опубликованных экспериментальных исследований приведены в таблице. Большинство экспериментов было выполнено в отношении оценки преконцептивного облучения самцов-родителей, и только в двух исследованиях оценивали влияние облучения матерей до спаривания.

Первое экспериментальное сообщение, подтверждающее риск трансгенерационного канце-

Рис. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в обзор
Fig. Flowchart of the search and analysis of studies for inclusion in the review

рогенного эффекта преконцептивного облучения, касалось увеличения частоты доминантных мутаций, частоты морфологических аномалий и развития опухолей у поколения F1 мышей ICR, родительское поколение которых подвергли рентгеновскому излучению [10]. Данный эффект был подтвержден в исследованиях отечественной группы ученых, которые показали увеличение частоты животных с множественными опухолями легкого среди потомков F1, полученных от облученных самцов мышей SHR, при введении в качестве дополнительного канцерогенного воздействия уретана [11]. Рентгеновское облучение самцов мышей SHR перед спариванием повысило восприимчивость их потомства в двух поколениях к воздействию 12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетата, стимулирующему канцерогенез кожи, вследствие нестабильности генома [13].

Результаты, опубликованные Nomura (1982), были подвергнуты проверке независимой группой исследователей в серии опытов. У потомства мышей BALB/cJ и C3H/HeH после однократного рентгеновского облучения наблюдали дозозависимый доминантный летальный ответ, но влияния на частоту возникновения опухолей легких у потомства не выявлено [12]. В поколении F1 мышей C3H/HeH выполняли промоцию канцерогенеза легкого уретаном, но модификации канцерогенеза легкого вследствие облучения мышей-родителей не обнаружили [14]. Авторы высказали предположение о связи параметров канцерогенеза с циклическими или сезонными колебаниями частоты развития опухолей. Большой эксперимент на 4279 мышах линии CBA/J был выполнен для оценки частоты развития опухолей у потомства и изменения чувствительности к канцерогенному воздействию (уретан), а также зависимости от срока от облучения до спаривания. У самок F1 от отцов, подвергнутых рентгеновскому облучению 2 Гр за 1 неделю до спаривания, наблюдали тенденцию к более высокой частоте опухолей кроветворной системы. У самцов F1 от отцов, подвергнутых рентгеновскому облучению 2 Гр за 1 неделю до спаривания, была более высокая частота бронхиолоальвеолярных аденокарцином. Это указывает на вероятное повышение чувствительности постмейотических стадий герминальных клеток к трансгенерационным канцерогенным эффектам. С другой стороны, у потомства, рожденного от облученных отцов, спаренных через 3 и 9 нед. после рентгеновского облучения, не наблюдалось увеличения частоты опухолей. Введение уретана потомству не влияло на частоту опухолей при сравнении групп от облученных и необлученных самцов.

Таблица. Опыты по изучению трансгенерационного канцерогенеза у преконцептивно облученных мышей и их основные результаты

Линия **P0,** пол	Условия облучения P0	Спаривание	Воздействие у **F1**	Срок наблюдения за **F1**	Опухоли у **F1**	Результат у **F1**	Ссылка
ICR m или f	X-ray 36-504 сГр, 72 сГр/мин	Через 1 нед.	Отсутствует	Возраст — 8 мес.	Аденомы легкого	↑ На 4,7 % (P0 m). ↑ На 3,4 % (P0 f)	[10]
BALB/cJ m	X- ray 250 или 500 сГр, 76 сГр/мин	Через 1 нед.	Отсутствует	Возраст — 8 мес.	Аденомы, аденокарциномы легкого	Нет различий	[12]
C3H/HeH m	X-ray 250 или 500 сГр, 76 сГр/мин	Через 1 или 2 нед.	Отсутствует	Возраст — 6 или 12 мес.	Аденомы, аденокарциномы легкого	Нет различий	[14]
			ЭКМ в возрасте 1 мес. 1 раз			Нет различий	
CBA/J m	X-ray 1 или 2 Гр (30 сГр/мин на тестикулы)	Через 1, 3, 9 нед.	Отсутствует	Пожизненно	Аденокарциномы легкого, лимфомы и гистиоцитарные саркомы	Аденокарциномы ↑ у m (P0 2 Гр/1 нед.), тенденция к ↑ лимфом и сарком у f (P0 2 Гр /1 нед.)	[15]
			ЭКМ в возрасте 1,5 мес. 1 раз				
SHR m	X-ray 4,2 Гр, 98 сГр/мин	Через 4 нед.	ЭКМ в возрасте 3 мес. 5 раз (15 дней)	3 мес. после уретана	Аденомы легкого, лейкозы	↑ На 6,3 % животных с множественными (> 11) опухолями легкого	[11]
SHR m	X-ray 4,2 Гр, 117 сГр/мин	Через 4 нед.	ТФА в возрасте 4 мес. (24 нед.)	20 нед. после ТФА	Папилломы кожи	↑ На 55,9 % у m. ↑ На 27,9 % у f	[13]
C57BL/6N f	X-ray 2 Гр за 2 раза Через 24 ч.	Через 2 нед.	Отсутствует	До 28 мес.	Опухоли печени, опухоли легкого	↑ Опухолей печени на 9 % у m. ↑ опухолей легкого на 12 % у m	[16]
			Циклоспорин А 6 мес.			Нет различий	
CD1*Ptch1*$^{+/-}$ m	X-ray 1 Гр	Через 6 нед.	Отсутствует	До признаков заболевания	Медуллобластома у *Ptch1*$^{+/-}$	Нет различий	[17]
			X-ray 1 Гр на 2-й день			↑ На 19 %	
C57BL/6J *APC*$^{1638N/+}$ m и f	X-ray 25 сГр, 93,6 сГр/мин	Через 2 дня	Отсутствует	В возрасте 210 дней	Опухоли кишечника у *APC*$^{1638N/+}$	↑ На 86 % у m и на 63 % у f (P0 m+f). ↑ На 50 % у m и на 33 % у f (P0 m)	[18]
BALB/c m	γ -ray 1 Гр, 101 сГр/мин	Через 4 нед.	ЭКМ в возрасте 3 мес. 4 раза	30 нед. после уретана	Аденокарциномы и аденомы легкого	↑ На 43 % (m). ↑ На 49 % (f)	[19]
DBA2 m	^{239}Pu 128 или 256 Бк/г	Через 12 нед.	МНМ в возрасте 10 нед. 1 раз	36 нед. после МНМ	Лимфомы тимуса, лейкемия	↑ На 22 %, на 28 дней раньше	[20]
DBA2 m	^{55}Fe 4 кБк/г	2,5 или 12 нед.	МНМ в возрасте 10 нед. 1 раз	Прижизненно	Лимфо- и гемобластозы	↑ У m, f (P0 12 нед.)	[21]
C3H/HeNCrj m	Нейтронное облучение с энергией 0,2 или 0,6 MeV в дозах 12,5, 25, 50 и 100 сГр	Через 2 нед.	Отсутствует	До 13,5 мес.	Опухоли печени, прочие	↑ Опухолей печени на 21,2 % (P0 0,6 MeV, 50 сГр)	[22]

ЭКМ — этилкарбамат, уретан; ТФА — 12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетат; МНМ — метилнитрозомочевина; m — самцы; f — самки; X-ray — рентгеновское облучение; γ –ray — гамма-облучение.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2193

Table. Studies on transgenerational carcinogenesis in pre-exposed mice and key findings

Strain P0, gender	P0 irradiation	Mating	Impact at F1	F1 observation time	Tumors in F1	Result in F1	Reference
ICR m or f	X-ray 36-504 cGy, 72 cGy/min	After 1 week	None	Age of 8 months	Lung adenomas	↑ By 4.7 % (P0 m). ↑ By 3.4 % (P0 f).	[10]
BALB/cJ m	X-ray 250 or 500 cGy, 76 cGy/min	After 1 week	None	Age of 8 months	Lung adenomas, adenocarcinomas	No differences	[12]
C3H/HeH m	X-ray 250 or 500 cGy, 76 cGy/min	After 1 or 2 weeks	None	Age of 6 or 12 months	Lung adenomas, adenocarcinomas	No differences	[14]
			EC at age of 1 month once			No differences	
CBA/J m	X-ray 1 or 2 Gy (30 cGy/min on the testes)	After 1, 3, 9 weeks	None	In Vivo	Lung adenocarcinomas, lymphomas and histiocytic sarcomas	Adenocarcinomas ↑ in m (P0 2 Gy /1 week), tendency to ↑ lymphomas and sarcomas in f (P0 2 Gy /1 week)	[15]
			EC at age of 1.5 month once				
SHR m	X-ray 4,2 Gy, 98 cGy/min	After 4 weeks	EC at age of 3 months 5 times (15 days)	3 months After EC	Lung adenomas, leukemias	↑ By 6.3 % in animals with multiple (>11) Lung tumors	[11]
SHR m	X-ray 4,2 Gy, 117 cGy/min	After 4 weeks	TPA at age of 4 months (24 weeks)	20 weeks After TPA	skin papillomas	↑ By 55.9 % in m. ↑ By 27.9 % in f.	[13]
C57BL/6N f	X-ray 2 Gy 2 times After 24 h	After 2 weeks	None	till 28 months	liver tumors, Lung tumors	↑ Liver tumors by 9 % in m. ↑ Lung tumors by 12 % in m	[16]
			Cyclosporine A at 6 months			No differences	
CD1*Ptch1*$^{+/-}$ m	X-ray 1 Gy	After 6 weeks	None	Before the signs of the disease	Medulloblastoma in *Ptch1*$^{+/-}$	No differences	[17]
			X-ray 1 Gy on day 2			↑ By 19 %	
C57BL/6J *APC*$^{1638N/+}$ m and f	X-ray 25 cGy, 93,6 cGy/min	After 2 days	None	Age of 210 days	Intestinal tumors in *APC*$^{1638N/+}$	↑ By 86 % in m and by 63 % in f (P0 m+f). ↑ By 50 % in m and by 33 % in f (P0 m)	[18]
BALB/c m	γ -ray 1 Gy, 101 cGy/min	After 4 weeks	EC at age of 3 months 3 times	30 weeks After EC	Lung adenomas, adenocarcinomas	↑ By 43 % (m). ↑ By 49 % (f)	[19]
DBA2 m	^{239}Pu 128 or 256 Bq/g	After 12 weeks	MNU at age of 10 weeks once	36 weeks After MNU	Lymphomas of the thymus, leukemia	↑ By 22 %, 28 days earlier	[20]
DBA2 m	^{55}Fe 4 kBq/g	2.5 or 12 weeks	MNU at age of 10 weeks once	For the life	Lympho- and hemoblastoses	↑ In m, f (P0 12 weeks)	[21]
C3H/HeNCrj m	Neutron irradiation with energy 0,2 or 0,6 MeV at 12,5, 25, 50 and 100 cGy	After 2 weeks	None	Till 13.5 months	Liver tumors, other	↑ Liver tumors by 21.2 % (P0 0.6 MeV, 50 cGy)	[22]

EC — ethyl carbamate, urethane; TPA — 12-O-tetradecanoylforbol-13-acetate; MNU — methyl nitrosourea; m — male; f — female.

Частота мутаций Kras при канцерогенезе легких у мышей F1 значительно увеличивается по мере прогрессирования опухолей от гиперплазии (18 %) до аденомы (75 %) и карциномы (80 %), а при введении уретана увеличилась частота мутаций K-ras в кодоне 61 (самая частая мутация CAA→CTA). Мутации в кодоне 61 K-ras были более частыми в опухолях легких у потомства облученных самцов, получившего уретан, (71 %) по сравнению с контрольным (56 %). Мутаций в гене p53 с 5 по 8 экзоны не выявлено при гиперплазии, аденомах или аденокарциномах легкого [15].

Оценивали и эффекты введения радионуклидов на канцерогенез у потомства. Так, при введении ^{239}Pu оружейного качества самцам мышей линии DBA2 у потомства F1 при дополнительном воздействии метилнитрозомочевиной для индукции гемобластозов первые случаи развития опухолей наблюдали на 28 дней раньше, а частота развития была значимо выше. Предположительно увеличение частоты лейкемий обусловлено наследственными изменениями развития гемопоэтических стволовых клеток [20]. Несколько позже было показано, что введение ^{55}Fe за 84 дня до спаривания и последующее введение потомству метилнитрозомочевины значительно увеличивают частоту лимфогемопоэтических злокачественных новообразований у мышей. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что аберрации, потенциально лейкемогенные, могут передаваться потомству после радиационного повреждения герминальных отцовских клеток [21].

Единичные исследования были посвящены вопросу влияния на канцерогенез преконцептивного облучения самок мышей. Двукратное рентгеновское облучение самок мышей линии C57BL/6N в дозе 2 Гр с интервалом 24 ч было связано с более высокой частотой опухолей легкого и печени у потомков F1 по сравнению со сверстниками от необлученных матерей [16]. Усиление канцерогенеза у потомства облученных матерей было показано в описанном выше исследовании Nomura (1982).

Была проведена и оценка эффекта нейтронного излучения. Зарегистрировано увеличение частоты развития опухолей у самцов F1 линии C3H/HeNCrj от самцов, подвергнутых общему воздействию моноэнергетических нейтронных пучков. В основном, развивались опухоли печени, их частота составила 18,9 % для ложнооблученной группы, 8,3, 4,8, 25,0 и 28,6 % при дозах облучения 12,5, 25, 50 и 100 сГр для 0,2 MeV соответственно и с частотой 0, 31,3, 40,1 (P = 0,03) и 25 % для 0,6 MeV [22].

Наличие мутаций, предрасполагающих к развитию опухолей, может быть фактором, оказывающим влияние на трансгенерационные эффекты преконцептивного облучения. Эта гипотеза была проверена в нескольких опытах с мутантными животными. При облучении гетерозигоных нокаутных самцов мышей CD1 *Ptch1*$^{+/-}$, склонных к развитию спонтанной и радиационно-индуцированной медулобластомы, было получено потомство F1, часть которого подвергли дополнительному облучению в неонатальном периоде, что привело к увеличению частоты развития медуллобластом в 1,4 раза. Анализ гетерозиготности 13-й хромосомы в опухолевой ДНК показал биаллельную потерю *Ptch1* во всех образцах, что свидетельствует в пользу типичного механизма делеции, характерного для радиационно-индуцированной медуллобластомы. Авторы предполагают, что полученные результаты свидетельствуют о возможном эпигенетическом механизме наследования, основанном на радиационно-индуцированных изменениях профиля экспресии микроРНК в отцовских сперматозоидах [17]. В другом исследовании тумерогенный трансгенерационный эффект низких доз радиации был изучен у мутантных мышей C57BL/6J APC$^{1638N/+}$, склонных к спонтанному развитию опухолей кишечника. У гетерозиготных потомков облученных родителей выявлена большая множественность опухолей кишечника: для полученных от обоих облученных родителей — у самцов 7,81 ± 0,91 и у самок 5,45 ± 0,36, в группе потомков от облученных отцов — у самцов 6,30 ± 0,33 и у самок 4,45 ± 0,33, по сравнению с потомством от необлученных родителей — у самцов 4,2 ± 0,48 и у самок 3,35 ± 0,37 [18].

Повышенная чувствительность к канцерогенному воздействию уретана у мышей-потомков облученных самцов BALB/c показана и после общего гамма-облучения в дозе 1 Гр. Среднее количество макроскопически выявленных опухолей легких у потомков облученных самцов было выше, чем у потомков необлученных самцов, у самок — на 49 % ($p < 0,05$), у самцов — на 43 % ($p < 0,01$). Большинство выявленных опухолей представляли собой аденокарциномы [19].

Эпидемиологические и клинические исследования

Исследования канцерогенного риска преконцептивного облучения были выполнены в различных группах риска у людей: у переживших атомные бомбардировки, работников радиационно-опасных производств, потомков онкологических больных, перенесших лучевое лечение в детском возрасте.

Риск онкозаболеваемости в возрасте до 20 лет был определен для когорты из 31 150 детей, рожденных от родителей, переживших атомную бомбардировку. Один или оба родителя получили > 0,01 Зв при бомбардировке (средняя

объединенная доза для гонад — 0,43 Зв). Не выявлено увеличения числа злокачественных новообразований у детей, родители которых подвергались облучению [23]. Позже в работе S. Izumi с соавт. исследовали смертность за период 1946–1999 гг. от злокачественных новообразований и неопухолевой патологии у потомков людей, постоянно проживавших в Хиросиме или Нагасаки на момент рождения детей и облученных с медианой дозы 143 мЗв для 12 722 отцов и 132 мЗв для 7726 матерей. Не выявлено превышения референтных значений и зависимости смертности от увеличения дозы облучения [24].

Больший относительный риск развития лейкемии и неходжкинской лимфомы был зарегисрирован в упомянутом во введении исследовании по типу «случай-контроль» у детей, родившихся вблизи Селлафилда (Камбрия, Великобритания), и у детей отцов, работающих на заводе [2, 25]. Авторы опубликовали пересмотренные оценки рисков вследствие изменений в расчетах с учетом неполного календарного года работы для мужчин до зачатия, однако оцененные риски существенно не изменились или стали немного больше [26]. Данная ассоциация была выявлена на небольшом числе наблюдений и привлекла к себе значительное внимание, после чего была начата масштабная исследовательская программа трансгенерационного риска канцерогенеза у облученных родителей. Независимо в трех других районах на севере Англии проведено исследование по типу «случай-контроль» с использованием опросников в группе 109 детей с диагнозом лейкемия или неходжкинская лимфома в 1974–1988 гг. У матерей было выявлено несколько факторов риска, наибольший относительный риск был связан с пищевой промышленностью (RR = 2,56; 95 % ДИ: 1,32–5,00). Была обнаружена значительная связь преконцептивного воздействия на отцов древесной пыли (RR = 2,73; 95 % ДИ: 1,44–5,16), радиации (RR = 3,23; 95 % ДИ: 1,36–7,72) и бензола (RR = 5,81; 95 % ДИ: 1,67–26,44). При оценке только ионизирующего излучения отношение рисков составило HR = 2,35 (95 % ДИ: 0,92–6,22). Однако в заключении авторы указали, что результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого числа наблюдений, некоторых совпадений с исследованием M.J. Gardner и соавт. (1990) и различных воздействий на некоторых родителей [27]. Позже авторами было предположено, что некая персистирующая инфекция, возникшая внутриутробно или в раннем младенчестве, могла быть вовлечена в развитие некоторых случаев детского лейкоза [28]; данные этого исследования были пересмотрены и проанализированы на совпадение изученной популяции с исследованием M.J. Gardner и соавт. (1990), и пересекающиеся случаи были исключены из анализа. Число наблюдений за случаями определенно подвергнутых радиационному воздействию стало «ничтожно малым», что, наряду с другими факторами риска, делает затруднительными какие-либо выводы из этой работы [29].

Исследования у рабочих радиационно-опасных производств были проведены во многих странах. В районе Доунрея (Шотландия) изучали причины 14 случаев лейкемии и неходжкинской лимфомы у детей до 15 лет с 1970 по 1986 г. Не обнаружено относительного риска ассоциации с внутриутробным воздействием рентгеновского излучения, работой до зачатия или постановки диагноза, дозой ионизирующего излучения, полученной отцом до зачатия, и другими факторами. Учитывая малое число случаев и наличие сопутствующих факторов, повышенная заболеваемость лейкемией и неходжкинской лимфомой в окрестностях Доунрея не была связана с профессиональной деятельностью отцов в Доунрее или воздействием внешнего ионизирующего излучения на них до зачатия [30]. Еще одно исследование проведено с оценкой отцов 1024 детей с лейкемией и 237 детей с неходжкинской лимфомой по всей Шотландии с диагнозом в возрасте до 25 лет и рожденных с начала радиационного производства с 1958 г. Также были включены 96 детей из Северной Камбрии, поскольку некоторые работники одного из шотландских ядерных объектов жили по границе этого района. Не было обнаружено значительного увеличения уровня заболеваемости лейкемией и неходжкинской лимфомой при каком-либо уровне радиационного воздействия или преконцептивного периода данного воздействия [4]. Исследование по типу «случай-контроль» у работников ядерного производства в Онтарио (Канада) включало 112 детей, чьи матери проживали вблизи производства, и 890 детей контрольной когорты, все дети возрастом до 14 лет имели диагноз лейкемия, установленный в 1950–1988 гг. У шести отцов изучаемой группы и у 53 из контрольной общая доза облучения составила до зачатия > 0,0 мЗв, а отношение шансов (OR) для развития онкопатологии у детей OR = 0,87 (95 % ДИ: 0,32–2,34). Эта работа не подтвердила гипотезу о связи лейкемии детей с преконцептивным профессиональным облучением отцов [5]. Исследование влияния профессионального риска облучения клинических радиологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов, ветеринаров, стоматологов-хирургов, работников атомной промышленности, промышленных рентгенологов было проведено в отношении 14 869 детей, умерших от онкологических заболеваний в Англии, Уэльсе и Шотландии за

период 1953–1981 гг. Не было установлено каких-либо признаков того, что преконцептивная профессиональная занятость была более значимой, нежели занятость после зачатия, с точки зрения риска развития всех видов злокачественных новообразований у детей. Одновременный анализ занятости до и после зачатия позволил получить OR = 1,06 (95 % ДИ: 0,45–2,47). Полученные данные свидетельствуют о том, что ни воздействие внешнего ионизирующего излучения, ни контакт с открытыми источниками радионуклидов не являются важными факторами риска развития детской лейкемии или общей онкозаболеваемости у детей [31].

Исследование «случай-контроль» проведено в Англии у 35 949 детей с онкопатологией и представителями контрольной группы. Оценивали риск работы отцов на радиационных производствах с известными дозиметрическими сведениями до зачатия, во время беременности. Случаи, описанные M.J. Gardner и соавт. (1990), были исключены. Отцы детей с лейкемией или неходжкинской лимфомой чаще, чем отцы контрольной группы, работали на радиационном производстве (RR = 1,77, 95 % ДИ: 1,05–3,03), но ни для одного из изученных периодов не было выявлено зависимости от дозы облучения, причем связь была наибольшей у тех работников, кто подвергался облучению в дозах ниже уровня обнаружения. Не было выявлено повышенного риска для отцов, получивших общую дозу до зачатия 100 мЗв или более или дозу в течение 6 мес. до зачатия 10 мЗв или более. Не было выявлено повышенного риска в отношении других онкологических заболеваний. Облучение матерей было связано со значительным повышением онкозаболеваемости у детей (RR = 5,00, 95 % ДИ: 1,42–26,94). Во время беременности только четыре матери из 15 работали на производствах, включенных в группу оценки риска, и ни одна из контрольной группы. Результаты исследования не подтверждают гипотезу об ассоциации преконцептивного облучения отцов с лейкемией и неходжкинскими лимфомами у детей. Что касается риска для матерей, то число проанализированных случаев слишком мало для достоверной оценки риска, если таковой вообще существует [6]. Еще одно когортное исследование в Англии риска онкологической заболеваемости детей мужчин и женщин, работающих на радиационно-опасных производствах, включало 39 557 детей работников-мужчин и 8883 детей работников-женщин. Диагноз онкологического заболевания установлен у 111 детей, из них 28 случаев лейкемии. Заболеваемость лейкемией у детей, чьи отцы получили преконцептивную дозу в 100 мЗв, была в 5,8 раза выше, чем у детей, зачатых до того, как их отцы начали работать в атомной промышленности (95 % ДИ: 1,3–24,8). Однако это наблюдение основано только на трех выявленных случаях, два из которых были включены в исследование, проведенное в Западной Камбрии M.J. Gardner и соавт. (1990). Не было обнаружено взаимосвязи между увеличением дозы и развитием лейкемии. Высокие дозы облучения у работников встречаются редко, и даже если бы причиной была профессиональная радиационная вредность, абсолютное число случаев лейкемии у детей было бы небольшим, так как в этом исследовании менее трех случаев лейкемии у более чем 46 000 детей потенциально могли быть связаны с таким воздействием [32].

В США в 1992–1997 гг. у работников ядерной промышленности проведено исследование «случай-контроль» риска развития онкозаболеваний у детей, родители которых проживали в Хэнфорде, Айдахо и Ок-Ридже, в отношении лейкемии, неходжкинской лимфомы и опухолей центральной нервной системы. Дозы облучения определяли по данным внешних дозиметров, учитывая также радионуклидное накопление. Для каждого типа онкологического заболевания средняя доза до зачатия у отцов оказалась ниже в группе риска, чем в контрольной группе. Преконцептивную дозу, превышающую 100 мЗв, получили четверо отцов из контрольной группы (трое — жители Хэнфорда), но ни один из отцов оцениваемой группы. Двое отцов контрольной группы были ассоциированы со случаями лейкемии у детей. Для 233 детей с онкологическими заболеваниями, у 28 из которых отец работал до зачатия в одном из трех изученных мест, по сравнению со 135 из 932 контрольной группы, относительный риск составил RR = 0,77 (95 % ДИ: 0,48–1,24). Был сделан вывод об отсутствии связи между преконцептивным облучением отцов, работавших на ядерных объектах, и риском развития оцененных нозологий у детей [7].

В Германии для изучения ассоциации между воздействием ионизирующего излучения и опухолевыми заболеваниями у детей было проведено исследование по типу «случай-контроль», включавшее 1184 случая лейкозов, 234 неходжкинские лимфомы, 940 солидных опухолей и 2588 контрольных случаев с онкологическими заболеваниями. Облучение родителей до зачатия было положительно, но статистически не значимо связано с общей онкологической заболеваемостью. Облучение матерей во время беременности было фактором риска развития детских лимфом (OR 3,87, 95 % ДИ: 1,54–9,75). Преконцептивное облучение отцов, работавших в ядерной промышленности в условиях дозиметрического наблюдения, характеризовалось увеличенным отношением шансов (OR = 1,80, 95 % ДИ: 0,71–

4,58). Дозы облучения часто были неизвестны или находились ниже уровня обнаружения, и ни в одном случае не превышали 30 мЗв. Пренатальные рентгенологические исследования отцов (но не матерей) были слабо ассоциированы с лейкозом у детей (OR = 1,33, 95 % ДИ: 1,10–1,61). Полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие ионизирующего излучения не играет значимой роли в развитии онкологических заболеваний у детей [33].

Риск развития онкологической патологии в детском возрасте (< 20 лет) был оценен в когорте 105 950 детей, родившихся в 1921–1984 гг. у американских радиологических технологов (USRT, США). У потомков женщин и мужчин было зарегистрировано 111 и 34 злокачественных новообразования системы крови и 115 и 34 солидных опухоли соответственно. Лейкемия и солидные опухоли у потомства не были ассоциированы с внутриутробным облучением матери или воздействием радиации до зачатия. Риск развития лимфом с предполагаемыми дозами облучения < 0,2, от 0,2 до 1,0 и > 1,0 мГр по сравнению с отсутствием облучения был незначительно повышен с отношением рисков HR = 2,3 (95 % ДИ 1,1–4,9), 1,8 (95 % ДИ 0,9–3,9) и 2,7 (95 % ДИ 0,9–8,7) соответственно. Преконцептивное облучение отцов в кумулятивной дозе, превышающей 95-й процентиль (≥ 82 мГр, шесть случаев), было связано с незначительным риском развития рака у детей, с отношением риска, равным 1,8 (95 % ДИ: 0,7–4,6). По мнению авторов работы, отсутствуют убедительные доказательства повышенного риска развития онкозаболеваний у детей в связи с профессиональным облучением родителей [34]. Позже было проведено дополнительное изучение выявленного в описанном выше исследовании риска преконцептивного облучения матерей в отношении развития опухолей у детей. Дополнительно проанализировали 16 964 случая онкологических заболеваний детей национального регистра детских опухолей (NRCT, США). Обновленные данные не свидетельствуют о повышенном риске развития онкопатологии у детей, связанном с преконцептивным облучением матерей, и, таким образом, не подтверждают вывод предыдущего исследования о повышенном риске у потомства женщин, работающих на радиационно-опасных объектах [35].

Длительное (29 лет) динамическое наблюдение проводили за состоянием здоровья когорты детей, родившихся от ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Выявлено, что структура заболеваемости (по обращаемости) детей, родившихся от ликвидаторов, является нетипичной, новообразования составили 3,4 %. Наличие пролиферативного типа иммунного ответа у части детей — изменение уровня NK-клеток (38 %), снижение экспрессии CD25 маркера у большинства в три-пять раз, дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, увеличение количества CD38+ (активированных предшественников Т-лимфоцитов) может свидетельствовать о сохраняющемся высоком риске развития опухолевых и аутоиммунных заболеваний [36]. За тридцатилетний период после аварии на Чернобыльской АЭС были прослежены два поколения детей от 0 до 18 лет. Когорта детей первого поколения — лица, родившиеся в 1969–1987 гг. и подвергшиеся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами йода, цезия и стронция на этапе постнатального и внутриутробного развития. Когорта 2-го поколения — дети, подвергшиеся воздействию цезия 137 и стронция 90 в результате аварии, родители которых на момент аварии на Чернобыльской АЭС были в детском и подростковом возрасте. Как в 1-м, так и во 2-м поколении детей выявлены высокий уровень и увеличение распространенности злокачественных новообразований, уровень которых почти в два раза выше чем по Российской Федерации. Если в 1-м поколении рост радиационно-индуцированной патологии произошел за счет случаев рака щитовидной железы (63 % от всех случаев), то во 2-м поколении — за счет злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (43 %), а распространенность рака щитовидной железы во 2-м поколении не выходит за популяционную частоту. Авторы отмечают, что у детей 2-го поколения в структуре причин злокачественных новообразований появились злокачественные новообразования центральной нервной системы и поджелудочной железы [37].

Обсуждение

Воздействие ионизирующего облучения может вызывать повреждения ДНК в половых клетках облученных родителей до зачатия, что потенциально представляет значительную угрозу для потомков. При сохранении повреждений в клетках, могут нарушаться процессы оплодотворения, развития эмбриона, приводя к различным фенотипическим и генотипическим эффектам, включая развитие опухолей. Влияние радиации на родителей и трансгенерационные эффекты в отношении необлученных потомков рассмотрены в ряде обзоров [8, 38–40]. Преконцептивное облучение отцов связано с тератогенными эффектами, увеличением внутриутробной смертности и частоты рождения плода с пороками развития, снижением уровня оплодотворения как при оплодотворении *in vivo*,

так и при экстракорпоральном. Показано развитие нестабильности генома, которое включает крупномасштабные хромосомные перестройки и аберрации, анеуплоидию, генные мутации и амплификацию, образование микроядер, клеточную трансформацию, клональную гетерогенность, отсроченную гибель репродуктивных клеток, повышенную частоту генных мутаций *de novo* и нестабильность тандемных повторов. Количество микросателлитных мутаций увеличивается в зависимости от дозы облучения и сохраняется в течение 58 поколений у потомства мышей-самцов, подвергшихся однократному облучению рентгеновскими лучами. Изменения в экспрессии генов также передаются последующим поколениям. Подробное рассмотрение вышеперечисленных эффектов выходит за рамки данного обзора, и читателю рекомендуется обратиться к упомянутым источникам для более детального ознакомления с работами в данной области.

Таким образом, потенциально вызванная радиацией нестабильность генома половых клеток может привести к развитию онкологических и других заболеваний у следующих поколений. Обсуждается наличие порогового уровня дозы облучения в отношении возникновения ответа клетки на лучевое повреждение и связанное с таким ответом формирование генетической нестабильности с передачей потомству [41]. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что при облучении самцов P0 постмейотические половые клетки (сперматозоиды/сперматиды) более чувствительны к возникновению опухолей у F1, чем премейотические клетки (сперматогонии) [10].

У мышей наличие ассоциации преконцептивного облучения с увеличением частоты развития опухолей у потомства и/или увеличением предрасположенности/ чувствительности к повторному канцерогенному воздействию показано в 11 исследованиях, а отсутствие — в двух исследованиях одного коллектива [12, 14].

Существует точка зрения, что подобные эксперименты, результаты которых интерпретированы как доказывающие радиационно-индуцированный трансгенерационный канцерогенез, могут быть объяснены эффектом обширной индуцированной доминантной летальности. Из-за индуцированной доминантной летальности экспериментальные группы (потомки облученных родителей) содержат мышей с большей массой тела, у которых, соответственно, развивается больше спонтанных опухолей и с более быстрыми темпами, нежели в контрольных группах, причем повышенная частота опухолей не имеет ничего общего с индукцией доминантных опухолевых мутаций [42].

Согласно рассмотренным в обзоре исследованиям у людей, в основном описано отсутствие риска преконцептивного облучения в отношении онкологической заболеваемости у детей. Там, где риск обнаружен, число случаев наблюдения не позволяет делать однозначные и достоверные выводы. В метаанализе исследований, опубликованных с 2011 по 2014 г. по ассоциации преконцептивного облучения родителей на развитие гемобластозов и солидных опухолей у детей, воздействие ионизирующего излучения как со стороны отца, так и со стороны матери до зачатия приводило к увеличению общего риска развития опухолей (OR = 1,29; 95 % ДИ: 1,02–1,63; и OR = 1,20; 95 % ДИ: 0,94–1,53 соответственно для облучения матерей и отцов), однако выявленная ассоциация была статистически значимой только при воздействии на мать [43].

Некоторый уровень риска следует из работы [37]. При оценке состояния генетического аппарата облученных лиц, проживающих на территории загрязнения в результате аварии Чернобыльской АЭС, и их потомков было показано, что генная сеть гена TP53 демонстрирует значительные изменения (повышение/снижение) экспрессии ряда функционально важных генов. Наиболее значимыми оказались различия для 5 генов: *ST13*, *IER3*, *BRCA1*, *LRDD*, *MRAS*, непосредственно участвующих в процессах канцерогенеза [44]. Это согласуется с исследованием у облученных мышей, у потомков которых были оценены изменения в активности ферментов протеинкиназы С и митоген-активирующей протеинкиназы, уровня белков Tp53 и p21. Эти показатели были значительно изменены в четырех поколениях потомства от облученных отцов [45]. Согласно рекомендациям Международной комиссии по радиоцаионной защите (МКРЗ), вклад наследственного фактора в оценку риска радиационно-индуцированного рака пересмотрен и оценивается как низкий. Так, коэффициент номинального риска (10^{-2} Зв$^{-1}$) для всей облученной популяции в отношении рака составляет 5,5, а для наследственного эффекта 0,2 для оценки, выполненной в 2007 г. (публикация 103 МКРЗ), а на 1991 г. коэффициенты номинального риска были оценены в 6,0 и 1,3, соответственно (публикация 60 МКРЗ) [46].

Возможно, в зависимости от репродуктивного потенциала вида происходит различное наследование генетических повреждений. При многоплодной беременности и высокой скорости репродукции у грызунов возможна внутриутробная гибель с рождением части плодов. У человека чаще всего развивается длительная одноплодная беременность, поэтому отбор против потомства с наследственными нарушениями происходит на начальных стадиях эмбриогенеза;

в этом случае новое зачатие будет возможным раньше. Другое вероятное объяснение межвидовых различий в проявлении радиационно-генетических эффектов представляется в разной степени эффективности механизма пострадиационной репарации, который совершенствовался по мере эволюции [47].

Таким образом, результаты эпидемиологических и клинических наблюдений во многом не согласуются. С учетом экспериментальных данных нельзя исключить то, что у млекопитающих, включая человека, воздействие облучения на зародышевую линию вызывает слабые онкогенные эффекты, а также сопровождается гиперчувствительностью потомства к последующим онкогенным воздействиям в постнатальном периоде. Для людей уровень подобного риска, вероятно, весьма низкий. Потенциальные риск и механизмы трансгенерационной передачи эффектов радиационного облучения требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование было поддержано грантом Российского научного фонда №20-15-00330-П.
Funding
The study was supported by the Russian Science Foundation grant No 20-15-00330-P.

Участие авторов
Панченко А.В. — разработка методологии, отбор и анализ материала, подготовка рукописи;
Попович И.Г. — анализ материала, редактирование рукописи;
Федорос Е.И. — отбор материала и подготовка иллюстративного материала;
Пигарев С.Е. — перевод с английского источников, редактирование рукописи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи для публикации.
Autors' contributions
Andrey V. Panchenko developed the methodology, selected and analyzed the data and drafted the manuscript;
Irina G. Popovich analyzed the data and edited the manuscript;
Elena I. Fedoros selected the data and prepared the figures;
Sergey E. Pigarev translated the sources from English and edited the manuscript.
All authors approved the final version of the article before submission for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Preston-Martin S. Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis, *IARC Sci Publ*. 1989: (96): 289–314.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2680950/.
2. Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J., et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ*. 1990; 300(6722): 423–429.-DOI: 10.1136/bmj.300.6722.423.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1662259/.
3. Evans H.J. Problems and paradigms: Ionising radiations from nuclear establishments and childhood leukaemias — an enigma. *BioEssays.* 1990; 12(11): 541–549.-DOI: 10.1002/bies.950121108.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2085321/.
4. Kinlen L.J., Clarke K., Balkwill A. Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry and leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young people in Scotland. *BMJ.* 1993; 306(6886): 1153–1158.-DOI: 10.1136/bmj.306.6886.1153.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8499814/.
5. McLaughlin J.R., King W.D., Anderson T.W., et al. Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ.* 1993; 307(6910): 959–966.-DOI: 10.1136/bmj.307.6910.959.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8241906/.
6. Draper G.J., Little M.P., Sorahan T., et al. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ.* 1997; 315(7117): 1181–1188.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9393219/.
7. Wakeford R. Study of childhood cancer and paternal preconceptional irradiation at USA nuclear facilities. *J Radiol Prot*. 2000; 20(3): 331–332.-DOI: 10.1088/0952-4746/20/3/603.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11008940/.
8. Boice J.D., Tawn E.J., Winther J.F., et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys.* 2003; 85(1): 65-80.-DOI: 10.1097/00004032-200307000-00013.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12852473/.
9. Wakeford R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation — a review. *J Radiol Prot*. 2013; 33(1): 1-25.-DOI: 10.1088/0952-4746/33/1/1.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296257/.
10. Nomura T. Parental exposure to X rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature.* 1982; 296(5857): 575-577.-DOI: 10.1038/296575a0.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7200193/.
11. Vorobtsova I.E., Kitaev E.M. Urethane-induced lung adenomas in the first-generation progeny of irradiated male mice. *Carcinogenesis.* 1988; 9(11): 1931-1934.-DOI: 10.1093/carcin/9.11.1931.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3180332/.
12. Cattanach B.M., Patrick G., Papworth D., et al. Investigation of lung tumour induction in BALB/cJ mice following paternal X-irradiation. *Int J Radiat Biol.* 1995; 67(5): 607-615.-DOI: 10.1080/09553009514550721.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7775836/.
13. Vorobtsova I.E., Aliyakparova L.M., Anisimov V.N. Promotion of skin tumors by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two generations of descendants of male mice exposed to X-ray irradiation. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 1993; 287(2); 207-216.-DOI: 10.1016/0027-5107(93)90013-6.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7685480/.
14. Cattanach B.M., Papworth D., Patrick G., et al. Investigation of lung tumour induction in C3HHeH mice, with and without tumour promotion with urethane, following paternal X-irradiation. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 1998; 403(97): 1-12.-DOI: 10.1016/S0027-5107(97)00322-9.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9726000/.
15. Mohr U., Dasenbrock C., Tillmann T., et al. Possible carcinogenic effects of X-rays in a transgenerational study with CBA mice. *Carcinogenesis.* 1999; 20(2); 325-332.-DOI: 10.1093/carcin/20.2.325.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069472/.

16. Dasenbrock C., Tillmann T., Ernst H., et al. Maternal effects and cancer risk in the progeny of mice exposed to X-rays before conception. *Exp Toxicol Pathol*. 2005; 56(6): 351-360.-DOI: 10.1016/j.etp.2004.12.001.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15945274/.
17. Paris L., Giardullo P., Leonardi S., et al. Transgenerational inheritance of enhanced susceptibility to radiation-induced medulloblastoma in newborn *Ptch1*$^{+/-}$ mice after paternal irradiation. *Oncotarget.* 2015; 6(34); 36098-36112.-DOI: 10.18632/oncotarget.5553.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452034/.
18. Suman S., Kumar S., Moon B.-H., et al. Increased transgenerational intestinal tumorigenesis in offspring of ionizing radiation exposed parent APC $^{1638N/+}$ mice. *J Cancer.* 2017; 8(10): 1769-1773.-DOI: 10.7150/jca.17803.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819373/.
19. Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., et al. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/c, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению. Вопросы онкологии. 2023; 69(2); 246-252.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 52455507. [Panchenko A.V., Pigarev S.E., Fedoros E.I., et al. Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2)2: 46-252.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 52455507 (in Rus)].
20. Lord B., Woolford L., Wang L., et al. Tumour induction by methyl-nitroso-urea following preconceptional paternal contamination with plutonium-239. *Br J Cancer.* 1998; 78(3): 301-311.-DOI: 10.1038/bjc.1998.491.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9703275/.
21. Hoyes K.P., Lord B.I., McCann C., et al. Transgenerational effects of preconception paternal contamination with ^{55}Fe. *Radiat Res*. 2001; 156(5 Pt 1): 488-494.-DOI: 10.1667/0033-7587(2001)156[0488:TEOPPC]2.0.CO;2.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11604061/.
22. Watanabe H., Toyoshima M., Ishikawa M., Kamiya K. Paternal monoenergetic neutron exposure results in abnormal sperm, and embryonal lethality and transgenerational tumorigenesis in mouse F1 offspring. *Oncol Rep.* 2010; 23(5): 1351-1360.-DOI: 10.3892/or_00000771.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20372851/.
23. Yoshimoto Y., Neel J.V., Schull W.J., et al. Malignant tumors during the first 2 decades of life in the offspring of atomic bomb survivors. *Am J Hum Genet*. 1990; 46(6): 1041-1052.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2160192/.
24. Izumi S., Suyama A., Koyama K. Radiationrelated mortality among offspring of atomic bomb survivors: A halfcentury of followup. *Int J Cancer*. 2003; 107(2): 292-297.-DOI: 10.1002/ijc.11400.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949810/.
25. Black D. Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria. London (UK): HMSO. 1984; 104.-ISBN 0 11 321006 X;-URL: http://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:15069846.
26. Gardner M.J. Paternal occupations of children with leukemia. *BMJ.* 1992; 305(6855): 715.-DOI: 10.1136/bmj.305.6855.715.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1393138/.
27. McKinney P.A., Alexander F.E., Cartwright R.A., Parker L. Parental occupations of children with leukaemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead. *BMJ.* 1991; 302(6778): 681-687.-DOI: 10.1136/bmj.302.6778.681.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2021741/.
28. Alexander F., McKinney P., Moncrieff K., Cartwright R. Residential proximity of children with leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in three areas of northern England. *Br J Cancer.* 1992; 65(4): 583-588.-DOI: 10.1038/bjc.1992.118.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1562467/.
29. Alexander F.E., Cartwright R.A., McKinney P.A. Paternal occupations of children with leukemia. *BMJ*. 1992; 305(6855): 715-716.-DOI: 10.1136/bmj.305.6855.715-a.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1393139/.
30. Urquhart J.D., Black R.J., Muirhead M.J., et al. Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. *BMJ.* 1991; 302(6778): 687-692.-DOI: 10.1136/bmj.302.6778.687.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2021742/.
31. Sorahan T., Lancashire R.J., Temperton D.H., Heighway W.P. Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: A second report from the oxford survey of childhood cancers. *Am J Ind Med.* 1995; 28(1): 71-78.-DOI: 10.1002/ajim.4700280106.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7573076/.
32. Roman E., Doyle P., Maconochie N., et al. Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *BMJ.* 1999; 318(7196): 1443-1450.-DOI: 10.1136/bmj.318.7196.1443.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10346768/.
33. Meinert R., Kaletsch U., Kaatsch P., et al. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(9): 793-799.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498398/.
34. Johnson K.J., Alexander B.H., Doody M.M., et al. Childhood cancer in the offspring born in 1921-1984 to US radiologic technologists. *Br J Cancer.* 2008; 99(3): 545-550.-DOI: 10.1038/sj.bjc.6604516.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665174/.
35. Bunch K.J., Muirhead C.R., Draper G.J., et al. Cancer in the offspring of female radiation workers: a record linkage study. *Br J Cancer.* 2009; 100(1): 213-218.-DOI: 10.1038/sj.bjc.6604841.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19127273/.
36. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М. Состояние здоровья детского населения России, подвергшегося радиационному воздействию вследствие аварии на ЧАЭС. Итоги 29-летнего наблюдения Детского научно-практического центра противорадиационной защиты. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60(4): 6-10.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 24336881. [Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. The health status of the russian pediatric population exposed to radiation from the chernobyl accident: results of a 29-year follow-up of the children's research and practical center for anti-radiation protection. *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat. = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015; 60(4): 6-10.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 24336881 (in Rus)].
37. Балева Л.С., Карахан Н.М., Данилычева Л.И., Якушева Е.Н. Риски возникновения онкологических заболеваний в поколениях детей, подвергшихся воздействию радиационного фактора в результате аварии на ЧАЭС. В кн.: Гаевская А.В. (Ред.). Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием приуроченной к 145-летию севастопольской биологической станции. 19–24 сентября 2016 г.: в 3 томах. Т. 3. Севастополь: ЭКОСИ-Гидрофизика; 2016: 21-24.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 27547379. [Baleva L.S., Karahan N.M., Danilycheva L.I., Yakusheva E.N.

Risks of oncological diseases in generations of children exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. In: Gaevskaya A.V. (Ed.). Collection of materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation dedicated to the 145th anniversary of the Sevastopol Biological Station. 19-24 September 2016: in 3 volumes. T. 3. Sevastopol: ECOSI- Gidrofizika; 2016: 21-24.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 27547379 (in Rus)].

38. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу. Вопросы онкологии. 2008; 54(4): 490–493.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 11685941. [Vorobtsova I.E. Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability and predisposition to carcinogenesis. *Vopr. Onkol.* 2008; 54(4): 490-493.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18942406/ (in Rus)].
39. Nomura T., Baleva L., Ryo H., et al. Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. *J Radiat Cancer Res.* 2017; 8(3): 123-134.-DOI: 10.4103/jrcr.jrcr_30_17.-URL: https://journals.lww.com/jrcr/fulltext/2017/08030/transgenerational_effects_of_radiation_on_cancer.2.aspx.
40. Dubrova Y.E., Sarapultseva E.I. Radiation-induced transgenerational effects in animals. *Int J Radiat Biol.* 2022; 98(6): 1047-1053.-DOI: 10.1080/09553002.2020.1793027.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658553/.
41. Mughal S.K., Myazin A.E., Zhavoronkov L.P., et al. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *PLoS ONE.* 2012; 7(7): e41300.-DOI: 10.1371/journal.pone.0041300.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22911775/.
42. Selby P.B., Earhart V.S., Raymer G.D. The influence of dominant lethal mutations on litter size and body weight and the consequent impact on transgenerational carcinogenesis. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2005; 578(1-2): 382-394.-DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.06.025.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157353/.
43. Lassi Z.S., Imam A.M., Dean S.V., Bhutta Z.A. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reprod Health.* 2014; 11 Suppl 3(Suppl 3): S6.-DOI: 10.1186/1742-4755-11-S3-S6.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415846/.
44. Балева Л.С., Сухоруков В.С., Сипягина А.Е., et al. Роль геномной нестабильности и экспрессии генной сети белка p53 в процессах онкогенеза в 1–2-м поколении детей, проживающих на радиационно загрязненных территориях. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(1): 81-86.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 29114777. [Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Sipyagina A.E., et al. The role of genomic instability and expression of the p53 protein gene network in the processes of oncogenesis in firstand second-generation children living in radioactively contaminated areas. Ros. *Vestn. Perinatol. Pediat. = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2017; 62(1): 81-86.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 29114777 (In Rus)].
45. Baulch J.E., Raabe O.G., Wiley L.M. Heritable effects of paternal irradiation in mice on signaling protein kinase activities in F3 offspring. *Mutagenesis*. 2001; 16(1): 17-23.-DOI: 10.1093/mutage/16.1.17.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11139595/.
46. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007; 37(2-4): 1-332.-DOI: 10.1016/j.icrp.2007.10.003.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18082557/.
47. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома. Радиационная биология. Радиоэкология. 2006; 46(4): 441-446.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 17305861. [Vorobtsova I.E. Transgenerational transmission of radiation induced genomic instability. *Radiation Biology. Radioecology. = Radiacionnaja Biologija. Radiojekologija.* 2006; 46(4): 441-446.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id = 17305861 (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 26.10.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 15.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Андрей Владимирович Панченко / Andrey V. Panchenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5346-7646; SPIN: 4741-1855.

Ирина Григорьевна Попович / Irina G. Popovich / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9937-025X; SPIN: 2061-7558.

Елена Ивановна Федорос / Elena I. Fedoros / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2426-9843; SPIN: 3302-1384.

Сергей Евгеньевич Пигарев / Sergey E. Pigarev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8171-4261; SPIN: 8883-1351.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616-006:08-035
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2118

© *А.А. Петрова[1], Н.С. Сукорцева[1], А.А. Шевалгин[2], А.А. Небежев[1], И.В. Решетов[1,2]*

Выбор метода оперативного доступа к средней зоне лицевого скелета при лечении злокачественных опухолей*

[1]Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

© *Arina A. Petrova[1], Natalya S. Sukortseva[1], Alexandr A. Shevalgin[2], Alim A. Nebezhev[1], Igor V. Reshetov[1,2]*

Choice of the Surgical Access for Malignant Tumors of the Central Zone of the Facial Skeleton

[1]Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, the Russian Federation
[2]Department of Oncology and Plastic surgery, FSBI Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, the Russian Federation

Представленный обзор посвящен современному состоянию проблемы хирургического лечения опухолей средней трети лицевого скелета. Учитывая анатомические особенности, клиническое течение и социальное значение данной области, операция должна носить максимально радикальный характер при достижении минимального эстетического и функционального дефекта в послеоперационном периоде в целях улучшения онкологических результатов и сохранения качества жизни. Хирургическое вмешательство считается «золотым стандартом» лечения синоназальных опухолей, но внедрение новых методов локального контроля заболевания, таких как внутриартериальная химиоэмболизация, интраоперационная лучевая терапия, а также альтернативных источников и режимов лучевой терапии набирают все большую доказательную базу и способствуют снижению травматичности первичного оперативного вмешательства при сохранении радикальности операции. Наряду со стандартными травмирующими доступами, проходящими через срединную линию лица, все более популярным становится эндоскопический доступ, имеющий свои преимущества и ограничения. При распространении первичной опухоли на две и более анатомические зоны, когда эндоскопический доступ неприменим, для снижения травматизации видимой зоны лица может быть применен «демаскирующий» бикоронарный доступ, основными преимуществами которого является обеспечение широкого операционного поля, возможность адекватно оценить края опухолевого роста и радикально удалить новообразование единым блоком с включением окружающих здоровых тканей, сохранив при этом целостность кожного покрова видимой области лица, функции лицевого и других черепно-мозговых нервов и критических структур этой области. При выборе тактики оперативного вмешательства для достижения лучших результатов лечения «демаскирующий» бикоронарный доступ должен быть рассмотрен как альтернатива стандартным трансфациальным доступам и эндоскопическому.

This review describes the issue of surgical treatment for tumors in the middle third of the facial skeleton. Given the anatomical characteristics, clinical manifestations and social significance of this area, the operation should be as radical as possible, with minimal aesthetic and functional impairment in the postoperative period, in order to improve the oncological outcome and preserve the patient's quality of life. Surgical treatment is considered the "gold standard" for the treatment of sinonasal tumors, but the introduction of new methods of local control, such as intra-arterial chemoembolization, intraoperative radiation therapy and alternative radiation therapy sources and modalities, are more evidence and are helping surgeons to reduce the morbidity of surgical treatment while maintaining its radicality. The standard traumatic approaches through the medial line of the face are still used. While endoscopic access has its advantages and limitations, it is gaining popularity for the treatment of sinonasal tumors. If the primary tumor is spread over two or more anatomical compartments, endoscopic access is not applicable. Therefore, the "dismasking" bicoronal approach can be used to reduce morbidity in the visible facial area. The "dismasking" bicoronal access provides a large surgical field, helps to adequately assess the extent of the tumor and radically removes it with surrounding healthy tissue, while preserving the integrity of the facial skin, muscles and function of the facial and other cranial nerves and critical structures. To achieve better treatment results "dismasking" bicoronal access should be considered as an alternative to standard transfacial access and endoscopic method, taking into account the indications and limitations for each patient individually.

* Полный текст статьи на английском языке доступен по ссылке https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/2-25-Choise-of-surgical

пическому методу с учетом показаний и ограничений для каждого пациента индивидуально.

Ключевые слова: синоназальные опухоли; хирургическое лечение; эндоскопический доступ; демаскирующий доступ; бикоронарный доступ

Для цитирования: Петрова А.А., Сукорцева Н.С., Шевалгин А.А., Небежев А.А., Решетов И.В. Выбор метода оперативного доступа к средней зоне лицевого скелета при лечении злокачественных опухолей. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (2): 269-279.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2118

Keywords: sinonasal tumor; surgery; endoscopic approach; dismasking; bicoronal access

For Citation: Arina A. Petrova, Natalya S. Sukortseva, Alexandr A. Shevalgin, Alim A. Nebezhev, Igor V. Reshetov. Choice of the surgical access for malignant tumors of the central zone of the facial skeleton. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 269-279. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2118

✉ Контакты: Петрова Арина Алексеевна, aapetrova.sechenov@yandex.ru

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) органов головы и шеи занимают седьмое место по распространенности в мире среди всех злокачественных заболеваний. В 2021 г. в Российской Федерации выявлено 580 415 первичных случаев ЗНО, 1012 из которых составляют злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух (1,4 %) [1]. Согласно данным мировой статистики частота встречаемости злокачественных новообразований (ЗНО) полости носа и придаточных пазух составляет 0,556 случая на 100 тыс. населения или < 5 % среди всех ЗНО органов головы и шеи [2].

Из-за особенностей анатомического строения органов средней трети лицевого черепа опухолевые заболевания в данной области часто имеют продолжительное бессимптомное течение. Наиболее часто первыми клиническими проявлениями заболевания являются такие неспецифические симптомы, как заложенность носа, выделения из полости носа, болевой синдром. При уже имеющемся распространении новообразования, например, в полость орбиты присоединяются более специфические симптомы, как экзофтальм, диплопия, снижение остроты зрения [3]. Такое клиническое течение обуславливает позднюю диагностику заболевания при местнораспространенных и метастатических процессах при III–IV стадиях в более чем 80 % случаев [4, 5].

К структурам средней трети лицевого скелета относятся, в первую очередь, полость носа, придаточные пазухи, верхняя челюсть, а также глазница и ее содержимое, крылонебная ямка, подвисочная ямка, окологлоточное пространство, основание черепа. Ввиду функционального различия данных структур, опухоли вышеназванной зоны представлены морфологическим разнообразием. Преддверие полости носа выстлано ороговевающим плоскоклеточным эпителием и в своем составе имеет потовые, сальные железы, а также волосяные фолликулы. Плоский эпителий преддверия носа на уровне входа в полость носа переходит в кубический или цилиндрический эпителий, который затем переходит в респираторный эпителий, выстилающий большую часть полости носа и придаточных пазух. Респираторный эпителий представляет собой многорядный цилиндрический мерцательный эпителий, который состоит из трех основных видов клеток: реснитчатых, бокаловидных и базальных. Обонятельная область слизистой оболочки расположена на решетчатой пластинке и верхней трети носовой перегородки. В составе данного вида слизистой оболочки находятся нервные клетки обонятельного тракта. Каждая из перечисленных клеток может дать начало доброкачественной, злокачественной или переходной опухоли синоназальной области.

Основное число опухолей данной локализации составляют те, которые берут начало из придаточных пазух носа (0,2–3 % всех новообразований). Чаще всего эти опухоли происходят из эпителия гайморовых пазух (75–80 %), решетчатого лабиринта и носовых полостей (10–15 %). Реже поражаются лобные и клиновидные пазухи (1–2 %). В 61 % случаев опухоль средней зоны лицевого черепа морфологически представлена плоскоклеточной карциномой [6]. С меньшей частотой злокачественные образования в данной области представлены аденокарциномой (27 %), нейроэндокринной карциномой (2 %), недифференцированной синоназальной карциномой. Реже встречаются злокачественные опухоли неэпителиального происхождения, например первичная меланома слизистых оболочек составляет всего 0,03 % среди всех онкологических заболеваний, при этом в 70 % она поражает именно органы головы и шеи [7, 8]. Эстезионейробластома, злокачественное образование из нервной ткани обонятельного тракта, встречается с частотой от 2 до 6 % среди опухолей данной области и имеет особенности клинического течения [9]. К другим опухолям неэпителиального происхождения, встречающимся в области средней трети лицевого скелета, относят саркомы (хондросаркому, фибросаркому, бифенотипическую саркому, саркому Юинга, рабдомиосаркому), параганглиому, шванному, NUT-карциному, а также лимфому (NK- и B-клеточные) [2, 10].

Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, первичным методом

лечения распространенных синоназальных опухолей является хирургическое вмешательство с последующей лучевой терапией в отдельных клинических случаях [11]. При этом радикальность операции является фактором, от которого напрямую зависит общая выживаемость пациента [12]. Вероятность рецидива после первичного лечения остается высокой для отдельных гистологических подтипов, а показатель пятилетней выживаемости варьирует, в зависимости от морфологии и стадии заболевания, от 20 до 70 %. Доказательная база о влиянии системного терапевтического подхода к лечению синоназальных ЗНО остается скудной, так как распространенность этих опухолей в популяции невелика, и данная локализация часто исключается из исследований терапевтических опций лечения ЗНО органов головы и шеи [13]. Этим объясняется признание орофациальной резекции в качестве «золотого» стандарта лечения распространенных опухолей средней трети лицевого черепа.

Опухоли средней зоны лицевого черепа, несмотря на их не столь высокую распространенность в сравнении с другими локализациями, представляют собой серьезную проблему для онкологов, челюстно-лицевых хирургов из-за тесного расположения критических и жизненно важных структур в относительно небольшом замкнутом анатомическом пространстве. Первичный местнораспространенный процесс с вовлечением соседних костных и мягкотканных структур делает радикальную операцию технически трудной. Тем не менее, задачей хирурга является полное удаление опухолевого образования с соблюдением «чистого» края резекции и максимальное сохранение целостности и функции прилежащих органов и сосудисто-нервных пучков. При этом современные стандарты лечения диктуют необходимость не только увеличения общей выживаемости, но и сохранения качества жизни пациента. Грубые послеоперационные изменения в такой социально значимой области, как видимая зона лица, определяющая индивидуальный облик человека, несовместимы с дальнейшей успешной социальной и психологической реабилитацией пациента. Потенциальным решением вышеперечисленных проблем хирургического лечения распространенных опухолей средней трети лицевого скелета, синоназальных опухолей является выбор оптимального хирургического доступа при выполнении радикальной операции.

Исторический стандарт

Как упоминалось выше, «золотым стандартом» лечения местнораспространенных синоназальных опухолей исторически считается краниофациальная резекция, впервые описанная в литературе A.S. Ketcham и соавт. в 1963 г. У 19 пациентов с местнораспространенными новообразованиями полости носа, придаточных пазух и орбиты без метастатического процесса выполнено *en bloc* удаление опухоли комбинированным краниофациальным доступом [14]. Благодаря применению описанной методики авторам удалось провести радикальную операцию в 10 случаях и добиться увеличения безрецидивной выживаемости до 75 мес. для эпидермоидной карциномы, 46 мес. — для саркомы, а также улучшения качества жизни в виде облегчения болевого синдрома. Комбинированный краниофациальный доступ, описываемый в работе A.S. Ketcham, представлял из себя коронарный доступ с элевацией лобного лоскута, выполняемый командой нейрохирургов, и трансфациальный доступ по Веберу–Фергюсону, выполняемый командой хирургов-онкологов. С введением данного доступа в хирургическую практику стало возможно *en bloc* удаление распространенных опухолей средней трети лицевого скелета, в том числе с прорастанием в переднюю черепную ямку.

Начиная с прошлого столетия, стандартными вариантами хирургического доступа при проведении открытой краниофациальной резекции считаются латеральная ринотомия и ее варианты и сублабиальный доступ по Rouge–Denker (рис. 1, 2) [15]. Для обеспечения более широкого доступа к подвисочной ямке и передней черепной ямке доступ комбинируют с бикоронарным разрезом.

Латеральная ринотомия, разновидностями которой являются техника по Веберу–Фергюсону и по Муру, обеспечивает доступ к верхней челюсти, решетчатой и клиновидной пазухе. В комбинации с дополнительным бикоронарным разрезом может использоваться для доступа к лобной пазухе и передней черепной ямке. Представляет из себя широкий трансфациальный разрез вдоль спинки носа до красной каймы губ и включает все слои мягких тканей средней зоны лица. Несмотря на общемировое признание этого доступа оптимальным, очевидным его недостатком является обеспечение относительно ограниченного операционного поля; невозможность адекватно оценить латеральные границы резекции опухоли при ее распространении латеральнее срединной части скуловой дуги, жевательные мышцы, крылонебно-височную область; необходимость выполнения полнослойного разреза в центральной части лица, что в послеоперационном периоде отражается на эстетическом результате в виде рубцовых изменений центральной зоны лица [16].

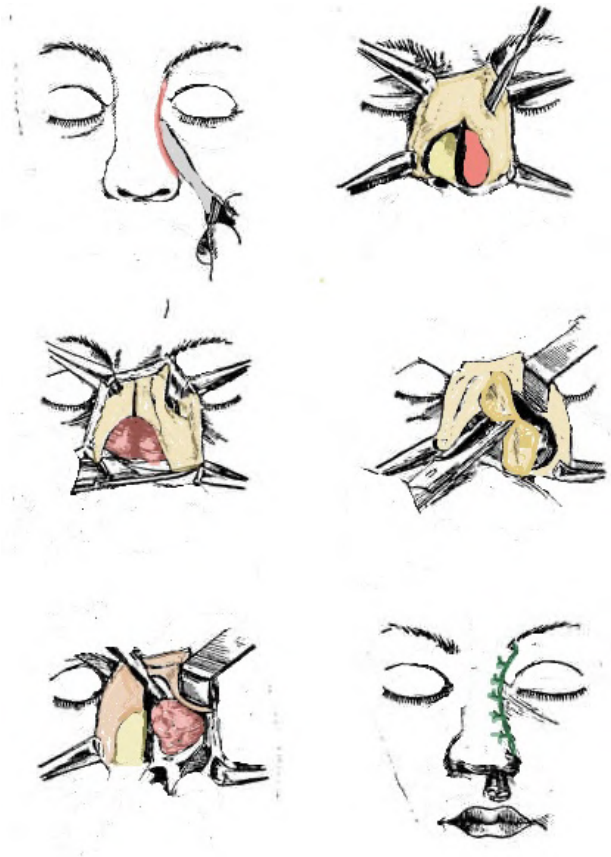


Рис. 1. Латеральная ринотомия. Производится трансфациальный разрез по латеральной стенке наружного носа. Кожно-мышечный лоскут отсепаровывается с последующей остеотомией для доступа к верхнечелюстной пазухе

Fig. 1. Lateral rhinotomy. The transfacial incision is made along the lateral wall of the external nose. The myocutaneous flap is elevated and the maxillary osteotomy is made to access the sinus

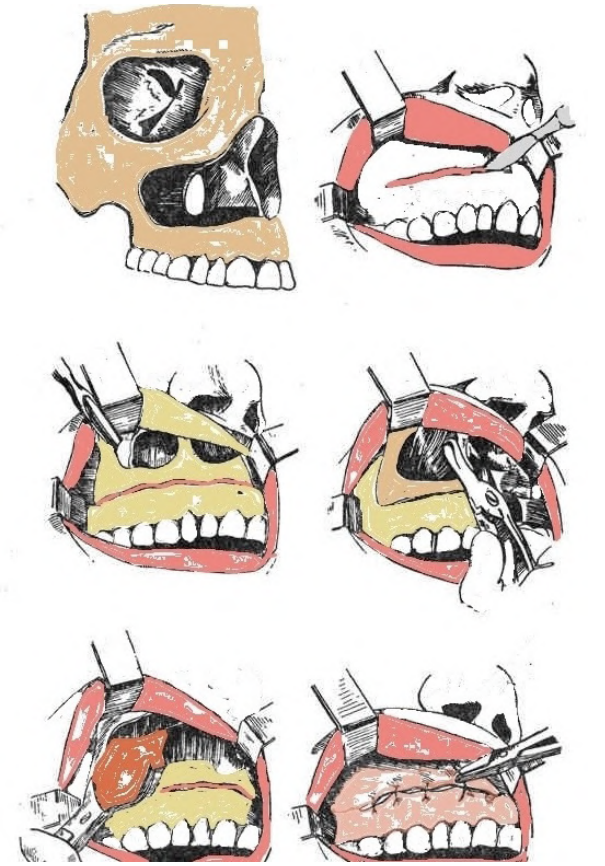


Рис. 2. Сублабиальный доступ по Rouge–Denker. Разрез осуществляется на 2 см ниже переходной складки слизистой верхней челюсти. Последующая диссекция слизистой и остеотомия обеспечивают доступ к телу верхней челюсти. По завершению основного этапа операции слизистая ушивается узловыми швами

Fig. 2. Sublabial Rouge-Denker access. The incision is made 2 cm below the junction of the upper maxillary mucosa. Subsequent mucosal dissection and osteotomy provide access to the body of the maxilla. After completion of the main phase of the incision, the mucosa is closed with knot sutures

Сублабиальный доступ по Rouge–Denker, а также метод *midfacial degloving* открывает для хирургического вмешательства передние стенки обеих верхнечелюстных пазух вплоть до бугристостей верхней челюсти с обеих сторон. Такой хирургический доступ имеет преимущество в виде отсутствия разрезов на поверхности лица. Однако широта операционного поля резко ограничена.

С развитием возможностей системной и лучевой терапии, а также с внедрением реконструктивной хирургии в практику хирурга-онколога значительно увеличились продолжительность и качество жизни пациентов с распространенными опухолями средней трети лицевого скелета. Однако стандартная открытая краниофациальная резекция считается калечащей операцией и несет в себе определенные риски послеоперационных осложнений, в числе которых — раневая инфекция, диплопия, остеомиелит, грубые эстетические дефекты области лица [17].

Возможности эндоскопической хирургии

Развитие эндоскопической техники, улучшенные возможности предоперационного планирования и визуализации, дополнительные опции адъювантного радиотерапевтического лечения в течение последних двух десятилетий закономерно увеличили роль миниинвазивных методик как в мировой хирургии в целом, так и в лечении синоназальных опухолей в частности. Эндоскопическая хирургия — это в большей степени оператор-зависимая методика, кривая обучения которой продолжительна, а материальное обеспечение зачастую доступно только в крупных центрах хирургии. Это объясняет тот факт, что пул информации, имеющейся в мировой литературе, представлен, в основном, одноцентровыми нерандомизированными небольшими исследованиями, зачастую описывающими опыт одного хирурга [17]. Тем не менее, с каждым годом таких данных накапливается все больше [18].

Эндоскопический доступ к структурам средней трети лицевого скелета и основанию черепа осуществляется трансназально и трансмаксиллярным доступом по Денкеру. Эндоскопическая хирургия за счет снижения травматичности вмешательства подразумевает удаление опухолевых образований методом фрагментации (*debulking*). Такая техника не соответствует главным принципам хирургии в онкологии — футлярности и абластичности. Однако существуют исследования, которые для некоторых морфологических подтипов синоназальных опухолей показывают сопоставимые результаты в независимости от открытого *en bloc* удаления опухоли или эндоскопического *debulking*-метода [19–22]. Локализованные опухоли T1–T2 стадий, согласно исследованиям, также являются показанием к эндоскопическому вмешательству [23].

Начиная с прошлого десятилетия, прослеживается тенденция к расширению показаний для применения миниинвазивных методик. Husain и соавт. в 2019 г. на основе национальных данных проанализировали лечение 10 193 пациентов с синоназальными ЗНО всех стадий, пролеченных между 2010 и 2015 гг. По результатам, в 71,9 % случаев синоназальных ЗНО выполнялось открытое хирургическое вмешательство [24], причем чаще у пациентов с распространенным заболеванием (T3–T4). Миниинвазивные операции проводились в 28,1 > 1 %, в основном у пациентов с ранними стадиями заболевания (T1–T2). Данные более поздних систематических обзоров и метаанализов отражают увеличение популярности эндоскопической методики среди хирургов и ее применение на более поздних стадиях заболевания [25, 26].

Расширение возможностей адъювантной лучевой терапии, внедрение в практику онкологов радиотерапии с модулируемой интенсивностью (IMRT), ротационного объемно-модулированного излучения (VMAT), новейших источников излучения (протонной и углеродной терапии) позволяет добиться большего локального контроля над синоназальными ЗНО после операции, что закономерно приводит к революции в принципах хирургического лечения. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании Liu и соавт. демонстрируют сопоставимые отдаленные онкологические результаты — пятилетнюю общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частоту местного рецидива — у пациентов с распространенными синоназальными ЗНО, пролеченных с использованием открытой и эндоскопической техники с 1998 по 2016 г. [18]. В группе открытого хирургического вмешательства у 45 человек после открытой краниофациальной резекции с использованием стандартных трансфациальных доступов (латеральная ринотомия, доступ по Веберу–Фергюсону) в адъювантном режиме выполнена IMRT средней дозой 65 Гр. В группе эндоскопического вмешательства 45 пациентам проведена операция, в том числе методом «дебалкинга», с последующей IMRT со средней суммарной дозой 69 Гр. Таким образом, за счет увеличения агрессивности лучевой терапии авторам удалось добиться пятилетней ОВ, ВБП и частоты местного рецидива, сопоставимых со стандартной методикой лечения: 69,9, 58,6, 24,5 % в группе эндоскопии и 64,6, 54,4, 31,8 % в группе открытой хирургии соответственно.

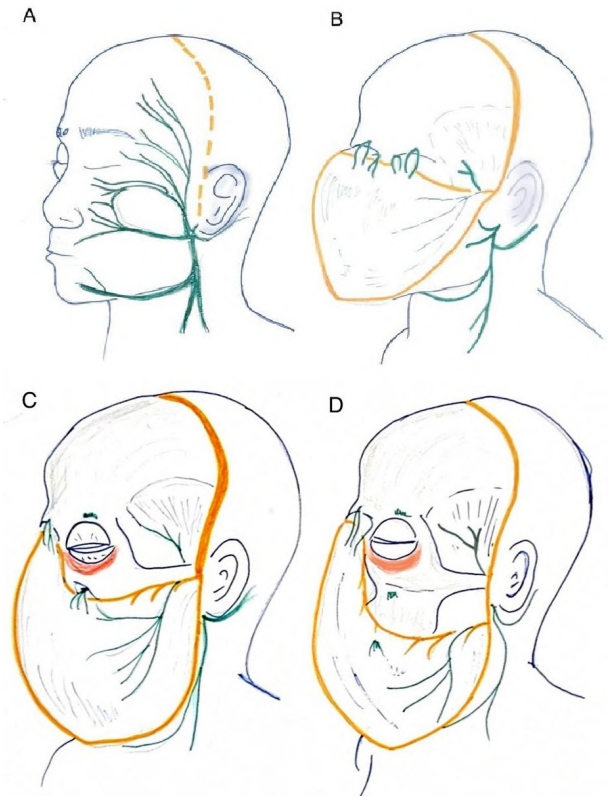


Рис. 3. (A) Схема анатомии лицевого нерва и процедуры «демаскирующего» доступа. Лицевой нерв проходит под наружным слуховым каналом и покрывает лицо полностью. Коронарный разрез кожи продлен до уровня козелка. (B) Элевация мягких тканей лица вместе с лицевыми нервами и мимическими мышцами продолжена до орбиты. (C) С использованием окаймляющего веко разреза с одной стороны диссекция кожно-мышечного лоскута лица может быть продолжена ниже структур. Инфраорбитальный нервный пучок не пересечен. (D) Пересечение инфраорбитального нервного пучка позволяет расширить доступ. Сформирован широкий доступ к носовым костям и верхней челюсти

Fig. 3. (A) Scheme of facial nerve anatomy and facial flap procedure. The facial nerve runs below the external auditory canal and covers the entire face. A coronal skin incision can be made maximally at the level of the tragus. (B) The coronal skin flap is elevated together with the facial nerves and muscles inferior to the orbit. (C) An additional unilateral circumpalpebral incision allows the skin graft to be separated from the orbital structures and elevated inferiorly. The infraorbital nerve is not divided. (D) Resection of the infraorbital nerve allows further exposure. The nasal bone and superior part of the maxilla can be exposed

Несмотря на то, что подобных данных в мировой литературе накапливается все больше,

экстраполировать результаты такого исследования на всю популяцию не представляется возможным ввиду следующих факторов: источники по этой теме в основном имеют низкий уровень доказательности (одноцентровые нерандомизированные исследования), более короткий период наблюдения по сравнению с открытыми операциями, более тщательный отбор пациентов для проведения эндоскопического вмешательства (ранние стадии и более удобные локализации), вероятность отказа от публикации при получении отрицательных результатов [17].

Из-за недостатка объективных данных в отношении адекватности эндоскопического доступа при хирургическом лечении распространенных синоназальных ЗНО важной проблемой хирургов-онкологов является снижение морбидности после открытых краниофациальных резекций при достижении максимальной радикальности операции (R0) как основного прогностического фактора у таких больных. Для улучшения онкологических результатов лечения и качества жизни пациента необходимы четкие показания к применению той или иной методики.

«Демаскирующий» бикоронарный доступ

Область средней трети лицевого скелета является социально значимой для человека, ее внешний вид непосредственно влияет на качество жизни пациента, его дальнейшую психологическую и социальную реабилитацию. Поэтому метод хирургического лечения опухолей этой зоны должен обеспечить хирургу техническую возможность интраоперационно оценить реальные края опухолевой инвазии, удалить опухоль целиком с захватом здоровых тканей с включением соседнего компартмента [27] для достижения максимальной радикальности операции, а также достигнуть минимального эстетического дефекта, не оставляя обезображивающих шрамов и деформаций [28]. Выбор хирургического доступа — важная составляющая в тактике лечения распространенных опухолей краниофациальной области.

Впервые коронарный доступ описан в 1907 г. для применения при операциях в области передней черепной ямки и ее содержимого F. Hartley, Jh. Kenyon [29]. Популярность в челюстно-лицевой хирургии коронарный доступ получил после его использования P. Tessier при выполнении остеотомии по Le Fort I и Le Fort II в 1971 г. [30]. Коронарный доступ в таком случае представляет из себя разрез по линии роста волос между апексами обоих ушей. Далее производят подъем мягких тканей лобной области до верхнего глазничного края. Из получившегося доступа выполняют остеотомию.

В 1993 г. S. Tajima и соавт. впервые описали метод «демаскирующего» бикоронарного доступа к структурам средней трети лицевого скелета и основания черепа [31]. При данной методике коронарный доступ сочетается с окаймляющим веки разрезом. Подъем мягких тканей лица может быть продолжен до нижнего края тела верхней челюсти в зависимости от локализации опухоли. Из описанного доступа достигается широкое операционное поле для радикального удаления распространенных опухолей единым блоком без оставления шрамов в видимой области лица и повреждения двигательных нервов (рис. 3).

Применение «демаскирующего» доступа обосновано особенностями анатомии мягких тканей лицевой области и постоянством расположения лицевого нерва относительно поверхностной и глубокой мышечно-апоневротических систем [32]. Кровоснабжение лоскута мягких тканей лица обеспечивается за счет передней и теменной ветвей поверхностной височной артерии, а также из надглазничного пучка. Поверхностная височная артерия прилежит к теменно-височной фасции и кровоснабжает этот слой [32, 33]. Чувствительная иннервация проходит по надблоковому и надглазничному пучкам медиально, латеральная область получает чувствительную иннервацию за счет ушно-височного и скулолицевого нервов. Надглазничный сосудисто-нервный пучок выходит из полости черепа через отверстие или узел в области верхнемедиальной глазничной дуги и проходит по поверхности лобной мышцы [34]. Височная ветвь лицевого нерва осуществляет двигательную иннервацию лобной мышцы и отвечает за подъем брови. После выхода височной ветви за пределы толщи околоушной слюнной железы он пролегает над скуловой дугой вместе с лобной ветвью поверхностной височной артерии, под височно-теменной фасцией или поверхностной височной фасцией. Дистальная часть височной ветви лицевого нерва остается под височно-теменной фасцией, пока не пенетрирует лобную мышцу в 12 см над верхним глазничным краем [32]. Непосредственно под височно-теменной фасцией и прилежащим к ней височной ветвью и над глубокой височной фасцией залегает рыхлый аваскулярный слой клетчатки, в котором наиболее удобно выполнять диссекцию и подъем мягких тканей [32, 35]. Глубже проходит слой глубокой височной фасции, которая продолжается в надкостницу над височной линией. В области верхнего глазничного края глубокая фасция разделяется на два листка, между которыми пролегает поверхностная височная жировая клетчатка. Глубокий листок покрывает височную мышцу и продолжается к медиальной поверхности скуловой

дуги. Поверхностный листок глубокой височной фасции продолжается в область латеральной части скуловой дуги, где непосредственно прилежит к поверхностной фасции и височной ветви лицевого нерва [32, 33].

В зависимости от локализации и распространения первичной опухоли возможны модификации «демаскирующего» бикоронарного доступа. В целях уменьшения травматизации, сокращения времени операции, улучшения послеоперационного эстетического результата, в отличие от оригинального бикоронарного двустороннего доступа, диссекция мягких тканей лица, окаймляющий глаз разрез, пересечение надглазничных и подглазничных пучков могут быть проведены с одной стороны, если такой доступ позволяет адекватно оценить края опухолевого процесса и выполнить радикальную операцию. Чаще всего это касается опухолевых образований, исходящих из верхнечелюстной пазухи, глазницы, подвисочной области и крылонебной ямки [16, 36].

При центральном расположении опухоли, например при массивном поражении носовой полости, для наиболее оптимального доступа к носовой полости Kishimoto и соавт. предлагают методику элевации костей носа и лобных отростков верхней челюсти в составе поднимаемых мягких тканей лица [37]. При репозиции тканей после основного этапа операции кости и хрящи фиксируются пластинами или леской.

При необходимости доступа к таким глубоким анатомическим структурам, как окологлоточное пространство или крылонебная ямка возможно произведение дополнительных остеотомий в области лобно-скулового сочленения, у основания скуловой кости и в области скуловерхнечелюстного сочленения [38]. Для профилактики остеонекроза и остеомиелита в послеоперационном периоде кровоснабжение костного лоскута сохраняется за счет прилежащей жевательной мышцы. При сложном расположении опухолевого образования с вовлечением магистральных сосудов шеи, как в случае M. Masuda и соавт., возможно комбинирование коронарного «демаскирующего» доступа с трансцервикальным доступом.

Применение «демаскирующего» бикоронарного доступа в литературе описано в лечении как злокачественных, так и доброкачественных объемных новообразований полости носа, придаточных пазух, глазницы, основания черепа, крылонебной ямки, подвисочной области и окологлоточного пространства, рецидивирующих абсцессов и других патологий челюстно-лицевой хирургии вышеописанных зон, в том числе и у детей [39, 40].

Описанные послеоперационные осложнения (отек мягких тканей лица, лагофтальм, нарушение чувствительности в области лба) разрешаются в течение 3–6 мес., не требуя дополнительных вмешательств. В литературе также можно найти методики профилактики развития лагофтальма, который связывают с дегидратацией круговой мышцы глаза во время операции. Аппликация смоченной в физиологическом растворе марлевой ткани позволяет уменьшить степень нарушения ее функции в послеоперационном периоде [41].

Очевидными ограничениями для применения данной методики является прорастание опухоли в кожу и подкожно-жировую клетчатку, когда оперативное вмешательство не будет нести характер радикального.

Обсуждение

Несмотря на морфологическое разнообразие, для всех опухолей полости носа и придаточных пазух характерны долгое бессимптомное течение и диагностика заболевания уже на поздних стадиях, что связано с анатомическими особенностями средней зоны лицевого черепа: полые придаточные пазухи и близкое расположение жизненно важных структур, таких как сосудистые и нервные стволы, основание черепа с его содержимым.

Основным методом лечения синоназальных опухолей остается хирургия в комбинации с лучевой терапией. «Чистые» края резекции достоверно улучшают ОВ пациентов с синоназальными ЗНО. Для синоназальных опухолей операция с макроскопически положительными краями резекции по сравнению с нехирургическим лечением не влияет на ОВ [12]. В целях достижения радикальности и снижения травматичности операции в настоящее время обсуждается роль интраоперационной лучевой терапии [42–44]. Преимущество такого подхода заключается в устранении временного промежутка между операцией и адъювантной лучевой терапией, точности и прецизионности наведения источника излучения к ложу удаленной опухоли и «сомнительным» краям резекции, а также в потенциальном снижении токсичности лечения ввиду физической возможности мобилизовать окружающие структуры и органы в зоне риска [45]. Однако чтобы говорить о преимуществах такого подхода перед стандартными методами лечения, доказательной базы на данный момент недостаточно. Другим потенциальным методом снижения агрессивности хирургического лечения или, в некоторых случаях, его альтернативой выступает внутриартериальная селективная или суперселективная химиоперфузия в сочетании с лучевой терапией в режиме RADPLAT [46, 47]. Но роль хирургии остается значительной, что доказывают данные о значимом увеличении показа-

Таблица. Критерии выбора хирургического доступа к опухолям средней трети лицевого скелета и основания черепа

Факторы выбора	Открытый доступ	Эндоскопический доступ
Морфология	Плоскоклеточный рак, аденокарцинома, недифференцированная синоназальная карцинома, саркома	Доброкачественные опухоли, эстезионейробластома, меланома слизистой, аденокистозная карцинома
Вовлечение анатомических структур	Твердое небо, альвеолярный отросток, нижняя стенка орбиты, кожа, подкожно-жировая клетчатка, надкостница верхней челюсти, носовая кость, лобный отросток верхней челюсти, щечное и жевательное пространство, содержимое глазницы, лобная пазуха	Носовая перегородка, решетчатая кость, передняя и нижняя стенки клиновидной пазухи, крыловидно-небная ямка, подвисочная ямка, верхний полюс окологлоточного пространства, медиальная стенка глазницы, минимальная инвазия в парабульбарную клетчатку, костные структуры основания черепа, прилежащая твердая мозговая оболочка
Реконструктивный этап	Свободные и ротированные васкуляризированные лоскуты	Васкуляризированный назосептальный лоскут, коллагеновый матрикс, желатиновая губка, аутологичный жировой трансплантат
Способ удаления	*En bloc*	«Дебалкинг»

Table. Criteria for selecting a surgical access to the middle third of the facial skeleton and skull base tumors

Criteria	Open access	Endoscopic access
Morphology	Squamous cell cancer, adenocarcinoma, undifferentiated sinonasal carcinoma, sarcoma	Benign tumors, estesioneuroblastoma, mucosal melanoma, adenoid cystic carcinoma
Local extentions	Hard palate, alveolar ridge, orbital floor, skin, subcutaneous fat, anterior maxillary periosteum, nasal bone, the frontal process of the maxillary bone, buccal and masticatory space, extraconal fat, ocular muscles, frontal sinus	Nasal septum, ethmoidal complex, sphenoidal roof and floor, pterygopalatinum fossa, infratemporal fossa, upper parapharyngeal space, medial orbit wall, minimal invasion of extraconal fat, bone structures of the skull base, adjacent dura mater
Reconstructive option	Free and local vascularized flaps	Vascularized nasoseptal flap, collagen matrix, gelatinous sponge, autologous fat graft
Tumour removal technique	En bloc	Debulking

теля ОВ после RADPLAT, когда у таких больных была проведена операция «спасения» [48].

Вышеперечисленные анатомические особенности опухолей этой области обуславливают определенную трудность при проведении хирургического лечения. Для выполнения адекватного объема операции и радикального удаления опухолевого образования хирургу необходимо обеспечить широкое операционное поле, добившись при этом минимального повреждения критических структур лица (лицевого и других черепных нервов, содержимого глазницы, магистральных сосудов, костей черепа). Для восполнения утраченной каркасной и разделительной функции после органоуносящей операции часто требуется дополнительный реконструктивный этап с целью устранения возникшего дефекта. Другой особенностью этой зоны является ее бесспорная социальная и психологическая роль в жизни человека. На современном этапе развития цель онкологического лечения состоит не только в увеличении продолжительности жизни, но и в сохранении и улучшении ее качества. Перечисленные особенности необходимо учитывать при планировании операции и выборе оптимального хирургического доступа.

Открытая краниофациальная резекция исторически представляла «золотой стандарт» хирургического лечения злокачественных синоназальных образований, обеспечивая пятилетнюю выживаемость до 51 % [2]. Стандартными методиками для проведения такой операции являются трансфациальные доступы по Муру, по Веберу–Фергюсону их модификации, которые травмируют и оставляют видимые послеоперационные изменения [18]. Начиная с конца 20 в., операции на этой области все чаще проводятся с использованием эндоскопического доступа. Такой подход менее травматичен, но у него есть свои противопоказания, например значительная распространенность опухолевого процесса, вовлечение сосудистых, нервных, костных структур, низкодифференцированные опухоли, а также определенные локализации опухолевого процесса. Например, по мнению Ferrari и соавт., при поражении твердого неба, альвеолярного отростка и тела верхней челюсти, стенок орбиты, мягких тканей средней трети лица, щечного и жевательного пространства всегда необходимо открытое вмешательство, тогда как в остальных случаях обсуждается возможность применения эндоскопической техники. Эндоскопическая и открытая хирургия должны дополнять возможности друг друга, но не противопоставляться [18].

Альтернативой трансфациального и эндоскопического доступа является «демаскирующий»

бикоронарный доступ, впервые описанный S. Tajima и соавт. в 1993 г. для удаления опухолей средней трети лицевого скелета [31]. Методика такого доступа состоит в произведении коронарного разреза на 2–3 см дальше линии роста волос, а также окаймляющего глаз разреза и последовательного полнослойного подъема мягких тканей лица сверху вниз. Так называемая «маска лица» включает в себя кожу, подкожно-жировую клетчатку, мышечно-апоневротические системы, мимические мышцы и нервные пучки в их составе, что позволяет обнажить черепно-лицевой комплекс без повреждения лицевого нерва, а шрамы на лице остаются только вокруг век, как при блефаропластике. Такой доступ позволяет полностью удалить объемные новообразования основания черепа, доходящие до носовой полости, глазницы и верхней челюсти без грубого косметического дефекта и повреждения лицевого, а в некоторых случаях и зрительного нерва. Методика может быть модифицирована в зависимости от необходимой области операции, объема вмешательства, как было сказано выше. Однако в связи с высокой технологической сложностью выполнения, необходимостью владения навыками микрохирургии и использования соответствующего инструментария и техники, возможными послеоперационными осложнениями, доступ не получил широкого распространения и сейчас применяется достаточно редко.

В настоящее время предприняты попытки разработать протоколы для выбора хирургического доступа при лечении опухолей средней трети лицевого скелета и основания черепа, в частности между эндоскопической и открытой хирургией. Так, противопоказаниями к использованию эндоскопического доступа, согласно мнению разных авторов, является прорастание опухоли в мягкие ткани лица или ткани мозга, выраженное поражение мягкого или твердого неба, лобной пазухи, слезного канала [15], латеральной части глазницы, что может потребовать экзентерации орбиты, разрушения костных стенок верхнечелюстной пазухи, необходимости проведения реконструктивного этапа открытым доступом [17]. На выбор хирургического доступа может также влиять морфологическая картина новообразования: в случаях, когда онкологические результаты напрямую зависят от статуса края резекции (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, недифференцированная синоназальная карцинома, саркома), операцию предпочтительно проводить открытым способом [12, 15]. При лечении же эстезионейробластомы, меланомы слизистой и аденокистозной карциномы результаты лечения с использованием эндоскопического доступа сопоставимы с открытой хирургией, при снижении травматичности вмешательства [15].

При выборе между классическим трансфациальным и бикоронарным «демаскирующим» доступами основным критерием является прорастание злокачественной опухоли в мягкие ткани лица. При поражении кожи, подкожно-жировой клетчатки, подлежащих мимических мышц и нервных структур «демаскирующий» доступ теряет свою актуальность. По данным T. Yano и соавт., при наличии в анамнезе у пациента предшествующих операций на основании черепа и глазнице эстетические результаты после «демаскирующего» доступа в 40 % случаев остаются неудовлетворительными за счет выраженной асимметрии лица, поэтому данный фактор можно считать ограничением для бикоронарного доступа [49]. В реальной клинической практике при выборе хирургической тактики на первое место выходит опыт хирургической команды, а также уровень оснащения медицинского учреждения (табл.).

Заключение

Средняя зона лицевого скелета имеет сложное анатомическое строение, при этом ее состояние напрямую влияет на социальное и психологическое благополучие человека, являясь видимой зоной человеческого тела. Хотя злокачественные новообразования в этой области встречаются редко, хирургическое лечение чаще всего носит калечащий характер, так как диагностика происходит в основном на поздних стадиях. Целью хирургического лечения злокачественных новообразований данной области выступает максимальная радикальность при достижении минимального эстетического и функционального дефекта. Выбор оптимального хирургического доступа должен служить потенциальным решением данной проблемы. «Демаскирующий» бикоронарный доступ может выступать альтернативой стандартным трансфациальным и эндоскопическим доступам при значительном распространении опухолевого заболевания средней трети лицевого скелета и должен быть рассмотрен при выборе тактики хирургического лечения, который требует своего усовершенствования для достижения лучших результатов лечения.

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.

Петрова А.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.
Сукорцева Н.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Шевалгин А.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.
Небежев А.А. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование.
Решетов И.В. — идея публикации, научное редактирование.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.
Petrova A.A. — reviewed the publications on the topic of the article, drafted the article, performed technical editing, organized the references.
Sukortseva N.S. — reviewed the publications on the topic of the article, drafted the article.
Shevalgin A.A. — reviewed the publications on the topic of the article, drafted the article.
Nebezhev A.A. — reviewed the publications on the topic of the article, performed technical editing.
Reshetov I.V. — suggested the idea for the publication, performed scientific editing.
All authors have approved the final version of the paper before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the paper, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022: илл.; 239.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoj-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf?ysclid=m334t3k2o1814738027 .
2. Thawani R., Kim M.S., Arastu A., et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin*. 2023; 73: 72-112.-DOI: doi.org/10.3322/caac.21752.
3. Taylor M.A., Saba N.F. Cancer of the paranasal sinuses. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021; 35: 949-62.-DOI: 10.1016/j.hoc.2021.05.006.
4. Turri-Zanoni M., Gravante G., Castelnuovo P. Molecular biomarkers in sinonasal cancers: new frontiers in diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2022; 24: 55-67.-DOI: 10.1007/s11912-021-01154-3.
5. Sakata K., Maeda A., Rikimaru H., et al. Advantage of extended craniofacial resection for advanced malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome and surgical management. *World Neurosurg*. 2016; 89: 240-54.-DOI: 10.1016/j.wneu.2016.02.019.
6. Ackall F.Y., Issa K., Barak I., et al. Survival outcomes in sinonasal poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2021; 131: E1040-8.-DOI: 10.1002/lary.29090.
7. Lõpez F., Rodrigo J.P., Cardesa A., et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck*. 2016; 38: 147-55.-DOI: 10.1002/hed.23872.
8. Abt N.B., Miller L.E., Mokhtari T.E., et al. Nasal and paranasal sinus mucosal melanoma: Long-term survival outcomes and prognostic factors. *Am J Otolaryngol — Head Neck Med Surg.* 2021; 42.-DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103070.
9. Limaiem F., Das J.M. Esthesioneuroblastoma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
10. Haerle S.K., Gullane P.J., Witterick I.J., et al. Sinonasal carcinomas. epidemiology, pathology, and management. *Neurosurg Clin N Am*. 2013; 24: 39-49.-DOI: 10.1016/j.nec.2012.08.004.
11. Caudell J.J., Gillison M.L., Maghami E., et al. NCCN Guidelines® Insights: head and neck cancers, version 1.2022. *JNCCN*. 2022; 20: 224-34.-DOI: 10.6004/jnccn.2022.0016.
12. Jafari A., Shen S.A., Qualliotine J.R., et al. Impact of margin status on survival after surgery for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9: 1205-11.-DOI: 10.1002/alr.22415.
13. Hermsen M.A., Bossi P., Franchi A., Lechner M. Sinonasal cancer: improving classification, stratification and therapeutic options. *Cancers* (Basel). 2023; 15.-DOI: 10.3390/cancers15061675.
14. Ketcham A.S., Wilkins R.H., Van Buren J.M., Smith R.R. A combined intracranial facial approach to the paranasal sinuses. Am J Surg. 1963; 106: 698-703.-DOI: 10.1016/0002-9610(63)90387-8.
15. López F., Shah J.P., Beitler J.J., et al. The selective role of open and endoscopic approaches for sinonasal malignant tumours. *Adv Ther*. 2022; 39: 2379-97.-DOI: 10.1007/s12325-022-02080-x.
16. Polyakov A.P., Reshetov I. V., Zaytsev A.M., et al. A surgical approach as dysmasking in patients with malignant tumors of the paranasal sinuses and skull base. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2015; 5: 16.-DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-3-16-23.
17. Albonette-Felicio T., Rangel G.G., Martinéz-Pérez R., et al. Surgical management of anterior skull-base malignancies (endoscopic vs. craniofacial resection). *J Neurooncol*. 2020; 150: 429-36.-DOI: 10.1007/s11060-020-03413-y.
18. Liu Q., Huang X., Chen X., et al. Long-term outcomes of endoscopic resection versus open surgery for locally advanced sinonasal malignancies in combination with radiotherapy. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2022; 85: 28-37.-DOI: 10.1055/a-1980-8567.
19. Povolotskiy R., Farber N.I., Bavier R.D., et al. Endoscopic versus open resection of non-squamous cell carcinoma sinonasal malignancies. *Laryngoscope*. 2020; 130: 1872-6.-DOI: 10.1002/lary.28270.
20. Barinsky G.L., Azmy M.C., Kilic S., et al. Comparison of open and endoscopic approaches in the resection of esthesioneuroblastoma. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology.* 2021; 130: 136-41.-DOI: 10.1177/0003489420939582.
21. Kashiwazaki R., Turner M.T., Geltzeiler M., et al. The endoscopic endonasal approach for sinonasal and nasopharyngeal adenoid cystic carcinoma. *Laryngoscope*. 2020; 130: 1414-21. -DOI: 10.1002/lary.28100.
22. Farber N.I., Bavier R.D., Crippen M.M., et al. Comparing endoscopic resection and open resection for management of sinonasal mucosal melanoma. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9: 1492-8.-DOI: 10.1002/alr.22422.
23. Jiang S., Fan R., Zhang H., et al. Outcomes of endoscopic and open resection of sinonasal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022; 88: 19-31.-DOI: 10.1016/j.bjorl.2021.06.004.
24. Husain Q., Joshi R.R., Cracchiolo J.R., et al. Surgical management patterns of sinonasal malignancy: a population-based study. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2019; 80: 371-9.-DOI: 10.1055/S-0038-1675233.
25. Jiang S., Fan R., Zhang H., et al. Outcomes of endoscopic and open resection of sinonasal malignancies: a systematic

review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022; 88: 19-31.-DOI: 10.1016/j.bjorl.2021.06.004.
26. Lu V.M., Ravindran K., Phan K., et al. Surgical outcomes of endoscopic versus open resection for primary sinonasal malignancy: a meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2019; 33: 608-16.-DOI: 10.1177/1945892419856976.
27. Har-El G. Anterior craniofacial resection without facial skin incisions — A review. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery.* 2004; 130: 780-7.-DOI: 10.1016/j.otohns.2004.01.015.
28. Jaju H. Unfavourable results in skull base surgery. *Indian Journal of Plastic Surgery.* 2013; 46: 239-46.-DOI: 10.4103/0970-0358.118599.
29. Hartley F., Kenyon Jh. Experiences in cerebral surgery. *Ann Surg*. 1907; 45: 481-530.-DOI: 10.1097/00000658-190704000-00001.
30. Tessier P. The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. *Plast Reconstr Surg.* 1971; 48: 419-42.-DOI: 10.1097/00006534-197111000-00002.
31. Tajima S., Tanaka Y., Imai K., et al. Extended coronal flap — "dismasking flap" for craniofacial and skull base surgery. *Bull Osaka Med Sch.* 1993; 39: 1-8.
32. Frodel J.L., Marentette L.J. The coronal approach: anatomic and technical considerations and morbidity. *Archives of Otolaryngology — Head and Neck Surgery.* 1993; 119: 201-7.-DOI: 10.1001/archotol.1993.01880140091014.
33. Sykes J.M., Riedler K.L., Cotofana S., Palhazi P. Superficial and deep facial anatomy and its implications for rhytidectomy. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2020; 28: 243-51.-DOI: 10.1016/j.fsc.2020.03.005.
34. Higashino T., Okazaki M., Mori H., et al. Microanatomy of sensory nerves in the upper eyelid: A cadaveric anatomical study. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 142: 345-53.-DOI: 10.1097/PRS.0000000000004554.
35. Hwang K. Surgical anatomy of the facial nerve relating to facial rejuvenation surgery. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2014; 25: 1476-81.-DOI: 10.1097/SCS.0000000000000577.
36. Koda H., Tsunoda A., Iida H., et al. Facial dismasking flap for removal of tumors in the craniofacial region. *Laryngoscope*. 2007; 117: 1533-8.-DOI: 10.1097/MLG.0b013e31806dd040.
37. Kishimoto S., Tsunoda A., Koda H. 2010 Nasal downward swing approach coupled with the facial dismasking flap. *Auris Nasus Larynx*. 2010; 37: 217-9.-DOI: 10.1016/j.anl.2009.07.005.
38. Masuda M., Fukushima J., Fujimura A., Uryu H. Combined transcervical and orbitozygomatic approach for the removal of a nasopharyngeal adenocarcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2016; 43: 192-6.-DOI: 10.1016/j.anl.2015.06.006.
39. Ishii Y., Yano T., Ito O. Use of the facial dismasking flap approach for surgical treatment of a multifocal craniofacial abscess. *Arch Plast Surg*. 2018; 45: 271-4.-DOI: 10.5999/aps.2017.00969.
40. Ohno K., Tsunoda A., Shirakura S., et al. The approaches and outcomes of skull base surgery for pediatric sarcoma after initial therapy. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38: 208-14.-DOI: 10.1016/j.anl.2010.08.005.
41. Fujimoto T., Imai K., Takahashi M., et al. Retrospective assessment of the dismasking flap procedure as a craniofacial approach. *J Neurosurg Pediatr*. 2011; 7: 345-50.-DOI: 10.3171/2011.1.PEDS10271.
42. Kyrgias G., Hajiioannou J., Tolia M., et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) in head and neck cancer: A systematic review. *Medicine* (US). 2016; 95: e5035.-DOI: 10.1097/MD.0000000000005035.
43. Chiodo C., Gros S., Emami B., et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced and recurrent head and neck cancer. *Mol Clin Oncol*. 2022; 17.-DOI: 10.3892/mco.2022.2591.
44. Sarria G.R., Petrova V., Wenz F., et al. Intraoperative radiotherapy with low energy x-rays for primary and recurrent soft-tissue sarcomas. *Radiation Oncology*. 2020;15.-DOI: 10.1186/s13014-020-01559-7.
45. Villafuerte C.V.L., Ylanan A.M.D., Wong H.V.T., et al. Systematic review of intraoperative radiation therapy for head and neck cancer. *Ecancermedicalscience*. 2022; 16.-DOI: 10.3332/ecancer.2022.1488.
46. Homma A., Mikami M., Matsuura K., et al. Dose-finding and efficacy confirmation trial of the superselective intra-arterial infusion of cisplatin and concomitant radiation therapy for locally advanced maxillary sinus cancer (JCOG1212): Results of the efficacy confirmation phase in patients with T4aN0M0. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2024; 118: 1271-81.-DOI: 1016/j.ijrobp.2023.11.031.
47. Ikeda M., Suzuki M., Matsuzuka T., et al. Neoadjuvant superselective intra-arterial cisplatin chemoradiotherapy combined with surgery in patients with T4 squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2022; 80: 1445-50.-DOI: 10.1016/j.joms.2022.04.014.
48. Tsushima N., Kano S., Suzuki T., et al. Title: Salvage surgery improves the treatment outcome of patients with residual/recurrent maxillary sinus cancer after superselective intra-arterial cisplatin infusion with concomitant radiation therapy. n.d.
49. Yano T., Okazaki M., Tanaka K., et al. Indication for and limitation of the facial dismasking flap approach for skull base surgery to achieve the best esthetical and functional results. *Ann Plast Surg*. 2017; 78: 49-53.-DOI: 10.1097/SAP.0000000000000662.

Поступила в редакцию 05.11.2024
Прошла рецензирование 03.12.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / ORCID ID

Арина Алексеевна Петрова / Arina A. Petrova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4258-6196; SPIN: 7547-5303.

Наталья Сергеевна Сукорцева / Natalya S. Sukortseva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7704-1658; SPIN: 1728-6019.

Александр Алексеевич Шевалгин / Alexandr A. Shevalgin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-00020-7045-5540; SPIN: 4353-5478.

Алим Арсенович Небежев / Alim A. Nebezhev / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-6557-5841; SPIN: 4125-0091.

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

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2162

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 618.11+18-006.6
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2162

© Е.Ш. Кулигина[1], Ю.А. Горгуль[1], Г.А. Янус[1,2], С.В. Баскина[1], Е.В. Белогубова[1], А.Р. Венина[1], А.М. Беляев[1], А.В. Того[1], Е.Н. Имянитов[1,2], А.П. Соколенко[1,2]

Наследственный рак молочной железы и яичника: молекулярный патогенез и терапевтические мишени

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

© Ekaterina Sh. Kuligina[1], Yuly A. Gorgul[1], Grigory A. Yanus[1,2], Sofia V. Baskina[1], Evgenia V. Belogubova[1], Aigul R. Venina[1], Alexey M. Belyaev[1], Alexandr V. Togo[1], Evgeny N. Imyanitov[1,2], Anna P. Sokolenko[1,2]

Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Наследственные опухоли молочной железы и яичника относятся к наиболее распространенным разновидностям семейного рака. Полагают, что не менее 10 % случаев рака молочной железы (РМЖ) и около 20–30 % случаев рака яичника (РЯ) вызваны наследственными дефектами генома. Наиболее изученными высокопенетрантными генами, связанными с РМЖ и РЯ, являются *BRCA1* и *BRCA2* — ключевые компоненты системы репарации двунитевых разрывов ДНК. У некоторых пациенток возникновение РМЖ или РЯ можно объяснить мутациями в других генах, отвечающих за стабильность генома: *PALB2, CHEK2, BLM, FANCM, RECQL*, *MRE11, RAD51C, RAD51D, ATM, NBN, CDH1, TP53* и др. Примечательно, что около половины случаев РМЖ и РЯ с признаками наследственной этиологии до сих пор не имеют генетического объяснения. Развитие неоплазм у гетерозиготных носителей патогенных мутаций, как правило, происходит по двухударному механизму (*two-hit*), то есть сопровождается соматической инактивацией «нормальной» копии гена. Альтернативным вариантом патогенеза является конститутивное подавление функции пораженного гена (гаплонедостаточность), на фоне которой злокачественная трансформация становится более вероятной. Изначально исследования семейных случаев РМЖ и РЯ были нацелены преимущественно на раннюю диагностику и профилактику возникновения неоплазм. К настоящему времени накоплено множество данных о том, что наследственные раки зачастую имеют молекулярные мишени для таргетного терапевтического воздействия. Так, присутствие наследственных дефектов *BRCA1/2* ассоциировано с чувствительностью опухолей к ингибиторам PARP и ДНК-повреждающим платиносодержащим препаратам. В данном обзоре представлены современные сведения о генетических механизмах предрасположенности к РМЖ и РЯ, а также изложены основные подходы к диагностике и лечению данной категории заболеваний.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы; рак молочной железы; рак яичника; наследственные мутации; противоопухолевая терапия; молекулярный патогенез

Hereditary breast and ovarian cancers are the most common familial cancers. At least 10 % of breast cancers (BC) and approximately 20–30 % of ovarian cancers (OC) are caused by inherited genomic defects. The most studied highly penetrant genes associated with breast and ovarian cancer are *BRCA1* and *BRCA2*, key components of the DNA double-strand break repair system. In some patients, the occurrence of breast or ovarian cancer can be explained by mutations in other genes responsible for genome stability*: PALB2, CHEK2, BLM, FANCM, RECQL, MRE11, RAD51C, RAD51D, ATM, NBN, CDH1, TP53* and others. It is worth noting that about half of breast and ovarian cancer cases with signs of familial predisposition still have no genetic explanation. Tumour development in heterozygous carriers of pathogenic mutations is usually due to a two-hit mechanism, i.e. somatic inactivation of the 'normal' copy of the gene. An alternative variant of pathogenesis is constitutive suppression of the function of the affected gene (haploinsufficiency), which increases the likelihood of malignant transformation. Initially, studies of familial breast and ovarian cancer were mainly aimed at early diagnosis and prevention. To date, there is growing evidence that hereditary cancers often have molecular targets for targeted therapies. For example, the presence of inherited BRCA1/2 defects is associated with sensitivity to PARP inhibitors and platinum-based drugs. This review presents current information on the genetic mechanisms of predisposition to BC and OC and outlines the main approaches to diagnosis and treatment of this group of diseases.

Keywords: hereditary cancer syndromes; breast cancer; ovarian cancer; germline mutations; antitumor therapy; molecular pathogenesis

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (2): 280-288.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2162

For citation: Ekaterina Sh. Kuligina, Yuly A. Gorgul, Grigory A. Yanus, Sofia V. Baskina, Evgenia V. Belogubova, Aigul R. Venina, Alexey M. Belyaev, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanitov, Anna P. Sokolenko. Hereditary breast and ovarian cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 280-288. (In Rus).-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2162

✉ Контакты: Соколенко Анна Петровна, annasokolenko@mail.ru

Введение

Предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) и раку яичника (РЯ) может формироваться вследствие множества различных причин. Существует ряд редких наследственных патологий, характеризующихся широким спектром тяжелых мультиорганных поражений — в таких случаях онкологические заболевания составляют лишь часть клинического проявления синдрома; в качестве примера можно привести синдром Блума, анемию Фанкони, синдром Неймегена, атаксию-телеангиэктазию и т.д. [1]. Большинство этих синдромов связано с биаллельной инактивацией локусов, вовлеченных в процессы репарации ДНК (*BLM*, *NBS1*, *ATM*; гены из группы комплементации анемии Фанкони — *FANCA*, *FANCB*, *FANCL* и др.); они часто сопровождаются выраженным иммунодефицитом и другими нарушениями [2, 3]. Напротив, пациенты с РМЖ и РЯ, страдающие непосредственно наследственными опухолевыми синдромами, обычно не имеют явных фенотипических дефектов и отличаются от здоровых людей только повышенным риском развития неоплазм [1].

Наследственный рак молочной железы и яичника является наиболее частым типом вертикально передающихся заболеваний. Действительно, частота возникновения большинства хорошо известных медико-генетических патологий, таких как муковисцидоз или фенилкетонурия, обычно составляет менее 1:10000 [4]. В то же время популяционная частота, например, *BRCA1/2*-ассоциированного опухолевого синдрома примерно в 25–30 раз выше и составляет ориентировочно 1:300–1:400 [5, 6]. Полагают, что, по крайней мере, 2 % фенотипически здоровых людей являются носителями патогенных вариантов, ассоциированных с наследственными раками. Эти показатели могут быть значительно выше в генетически однородных популяциях с выраженным эффектом основателя (*founder effect*), к которым относится, в частности, славянское население России [7]. Вероятность развития опухоли у носителей патогенных аллелей варьирует в пределах 40–80 % [5].

Практически все наследственные опухолевые синдромы являются в той или иной степени органоспецифичными заболеваниями. Тем не менее, накопление больших объемов данных о носителях «раковых» мутаций привело к пониманию, что многие из них детерминируют более широкий спектр патологий, чем предполагалось вначале. Так, например, до недавнего времени считалось, что гены *BRCA1* и *BRCA2* связаны исключительно с раком молочной железы и яичника; недавние исследования продемонстрировали, что у носителей этих патогенных вариантов наблюдается увеличение риска развития почти всех основных видов рака, в первую очередь — поджелудочной железы, простаты, желудка, меланомы [8].

Как правило, для развития полноценной опухоли требуется биаллельная инактивация гена-супрессора. У гетерозиготного носителя патогенной мутации вторая «нормальная» копия гена сохраняет свою функцию, что позволяет продуцировать белок в достаточном количестве. В таких ситуациях процесс злокачественной трансформации запускается «вторым ударом», то есть соматической инактивацией аллеля «дикого типа» в клетках органа-мишени [9]. Этот путь патогенеза характерен для многих известных генов-онкосупрессоров, вовлеченных в патогенез РМЖ и РЯ — *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2, CHEK2* и др. [10–12]. Существуют также примеры развития наследственных форм рака без обязательной инактивации «нормального» аллеля. Предполагается, что основной причиной малигнизации в этих случаях является конститутивное уменьшение количества белкового продукта, так называемая гаплонедостаточность [13]. Интересно, что для *PALB2*- и *CHEK2*-ассоциированных опухолей могут быть задействованы оба механизма, при этом между карциномами, возникшими по разным сценариям, наблюдаются явные биологические различия. В частности, показано, что биаллельная инактивация *PALB2* сопровождается дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD), и такие опухоли являются потенциально чувствительными к HRD-специфичной терапии. Для *CHEK2*-ассоциированных опухолей также наблюдается достоверная корреляция между моно- или биаллельной инактивацией гена и выраженностью хромосомной нестабильности [11, 12].

В редких случаях причиной наследственного опухолевого синдрома является активирующая мутация в онкогене. Например, множественные эндокринные неоплазии (MEN) второго типа

(2A и 2B) связаны с наследованием мутаций рецепторной тирозинкиназы RET [14]. У пациенток с трижды негативным РМЖ в 4 % случаев обнаруживаются герминальные мутации, увеличивающие экспрессию проонкогенной пептидазы USP39 [15].

Как правило, опухолевые синдромы имеют менделевский моногенный тип наследования и передаются по аутосомно-доминантному типу [1]. Подавляющее большинство синдромов, ассоциированных с развитием РМЖ или РЯ, характеризуются именно доминантным механизмом вертикальной передачи. К настоящему времени выявлено лишь несколько примеров рецессивных мутаций, вовлеченных в формирование онкологической предрасположенности: *MUTYH*, *NTHL1, WRN, MSH3, MBD4* [16, 17].

Карциномы, возникшие по причине генетических дефектов, как правило, имеют характерные клинико-морфологические особенности [18]. Пациентки с наследственными РМЖ/РЯ-предрасполагающими мутациями часто описывают неоднократные случаи онкологического заболевания у своих кровных родственников. Опухолевые синдромы могут проявляться множественными первичными злокачественными новообразованиями — билатеральным поражением молочных желез, сочетанием РМЖ и РЯ, и др. [19]. Кроме того, в случаях изначального присутствия во всех клетках «ключевого» генетического дефекта для трансформации требуется меньше дополнительных соматических «драйверных» событий, поэтому манифестация опухоли происходит в более молодом возрасте. Так, BRCA-зависимые РМЖ и РЯ в основном диагностируют у пациенток в возрасте 30–60 лет [5]. Наследственные карциномы, как правило, отличаются характерным молекулярным портретом и наличием особых гистологических характеристик опухоли. Так, *BRCA1*-ассоциированные карциномы молочной железы обычно являются трижды негативными по рецепторному статусу, имеют признаки хромосомной нестабильности и содержат инактивирующую мутацию в гене-супрессоре *TP53* [20]. Все эти признаки (семейный онкологический анамнез, наличие множественных первичных опухолей, раннее проявление заболевания и особые фенотипические и молекулярные характеристики) представляют собой хорошо распознаваемые клинические черты наследственных опухолевых синдромов [18, 20].

1. Молекулярная эпидемиология наследственных опухолей молочной железы и яичников

Наследственный рак молочной железы и яичников трудно рассматривать как два отдельных заболевания, поскольку наиболее известные и частые генетические причины данных патологий представлены патогенными аллелями одних и тех же генов — *BRCA1 (FANCS)* и *BRCA2 (FANCD1)*. Тем не менее, между семейными РМЖ и РЯ существуют различия, которые могут оказывать существенное влияние на организацию молекулярно-генетических исследований этих заболеваний.

В развитых странах риск развития РМЖ в течение жизни составляет примерно 1:8, поэтому иногда его множественные случаи в семье, например, в парах «мать-дочь» или «сестра-сестра», вызваны случайным совпадением [21]. РЯ встречается значительно реже (1:60–1:70), поэтому вероятность его «случайного» возникновения у двух родственниц первой степени очень низка и находится в пределах 1:3500–1:5000 [22]. Две трети РЯ относятся к одному гистологическому типу — к серозным карциномам высокой степени злокачественности (*high-grade serous ovarian cancer,* HGSOC). Напротив, опухоли молочной железы отличаются более широким биологическим разнообразием, которое проявляется в различиях рецепторного статуса и других клинически важных характеристик опухоли [23].

Этиология синдрома наследственного рака молочной железы и яичников (*Hereditary Breast–Ovarian Cancer*, HBOC) изучена достаточно подробно. Существует два основных локуса, ассоциированных с предрасположенностью к этому синдрому — *BRCA1* и *BRCA2* (табл.). Оба этих гена участвуют в репарации двухцепочечной ДНК путем гомологичной рекомбинации. *BRCA2*-ассоциированные раки, как правило, развиваются в более позднем возрасте. Суммарно носительство патогенных мутаций *BRCA1/2* ассоциировано с 60–80 % вероятности развития опухолей. Индивидуальный риск развития РМЖ для генов *BRCA1* и *BRCA2* примерно одинаков и составляет около 70 %; в отношении РЯ эти вероятности существенно различаются (44 и 17 % соответственно) [24]. Важно отметить, что некоторые патогенные варианты этих генов предрасполагают преимущественно к РМЖ, в то время как другие связаны с РЯ [25]. Наследственные дефекты *BRCA1/2* обнаруживаются примерно у 2–6 % больных РМЖ и у 25–35 % женщин с серозным РЯ высокой степени злокачественности [6, 7]. Существует множество внешних, физиологических и генетических факторов, которые модифицируют пенетрантность патогенных мутаций *BRCA1/2* [26]. Некоторые гены, сходные по функциям с *BRCA1/2* — например, *RAD51/FANCR, RAD51C/FANCO, RAD51D, RAD54L, BRIP1/FANCJ, FANCM, FANCD2, SLX4/FANCP, XRCC2/FANCU, ERCC4/FANCQ* — также могут играть определенную роль в формировании

предрасположенности к развитию РМЖ и/или РЯ, однако встречаемость патогенных мутаций в этих генах и их вклад в онкологическую заболеваемость на порядок ниже по сравнению с *BRCA1/2* [27–29].

Третьим по значимости геном наследственного РМЖ является *PALB2 (FANCN)* [30]. Патогенные мутации *PALB2* встречаются с частотой ~ 1 % среди российских пациенток с РМЖ [11]. *PALB2*- и *BRCA2*-ассоциированные РМЖ демонстрируют заметное сходство в отношении своих биологических и клинических характеристик. Патогенные варианты в генах *ATM* и *CHEK2* ассоциированы с двух- или трехкратным повышением риска РМЖ, но при этом существенный вклад в формирование предрасположенности к РЯ они не вносят [28]. Ассоциация с РМЖ была также продемонстрирована для генов *NBN (NBS1)*, *BLM*, *RECQL*, *MRE11*, *RAD50, BARD1, ATRIP* и др., однако эти наблюдения отличаются меньшей воспроизводимостью [6, 31–34].

Зачастую неоплазмы молочной железы могут возникать в контексте полиорганных онкологических синдромов. Наиболее демонстративным примером является синдром Ли–Фраумени, связанный с наследованием мутаций гена *TP53*.

Таблица. Наиболее значимые гены, ассоциированные с повышенным риском рака молочной железы и яичника

Ген	Частота патогенных аллелей в популяции	Вклад в онкологическую заболеваемость
BRCA1	~ 0,1 %; > 1 % в некоторых популяциях с эффектом основателя	РМЖ: 1–3 %
		Серозная карцинома яичников высокой степени злокачественности: 15–30 %
BRCA2	~ 0,3 %; > 1 % в некоторых популяциях с эффектом основателя	РМЖ: 1–3 %
		Серозная карцинома яичников высокой степени злокачественности : 7–12 %
		Рак предстательной железы: 2–4 %
		Рак поджелудочной железы: 2–3 %
PALB2	~ 0,1 %	РМЖ: ~ 0,5–1 %; РЯ: 0,2–0,4 %
CHEK2	0,5–0,7 %	РМЖ: 0,5–2 %
		Умеренно повышенная частота среди пациентов с некоторыми другими неоплазмами (раком прямой кишки, щитовидной железы, предстательной железы, почки)
ATM	0,3–0,5 %	РМЖ: 0,5–0,8 %
		Умеренно повышенная частота среди пациентов с некоторыми другими неоплазмами (раком поджелудочной железы, легкого, предстательной железы)
BRIP1	~ 0,2 %	РЯ: ~1 %
RAD51C	~ 0,1 %	РЯ: 0,5 %
RAD51D	~ 0,1 %	РЯ: 0,5 %

Table. Top genes associated with breast and ovarian cancer risk

Gene	Frequency of pathogenic alleles in the population	Contribution to cancer incidence
BRCA1	~ 0.1 %; > 1% in some populations with founder effect	BC: 1-3 %
		High grade serous ovarian cancer: 15-30%.
BRCA2	~ 0.3 %; > 1 % in some populations with founder effect	BC: 1–3 %
		High grade serous ovarian cancer: 7-12%.
		Prostate cancer: 2-4
		Pancreatic cancer: 2-3
PALB2	~ 0.1 %	BC: ~ 0.5–1 %; OC: 0.2–0.4 %
CHEK2	0.5–0.7 %	BC: 0.5–2 %
		Moderately increased incidence in patients with certain other neoplasms (rectal. thyroid. prostate. kidney)
ATM	0.3–0.5 %	BC: 0.5–0.8 %
		Moderately increased incidence in patients with certain other neoplasms (rectal. thyroid. prostate. kidney)
BRIP1	~ 0.2 %	OC: ~1 %
RAD51C	~ 0.1 %	OC: 0.5 %
RAD51D	~ 0.1 %	OC: 0.5 %

TP53-ассоциированные РМЖ обычно диагностируют у очень молодых пациенток: медиана возраста манифестации РМЖ при синдроме Ли–Фраумени составляет 34 года [35]. Наследственные дефекты *TP53* могут обнаруживаться у пациенток со спорадическим РМЖ, не имеющих в личном или семейном анамнезе опухолей других органов [36, 37]. Другой редкий подтип наследственного РМЖ связан с наличием инактивирующих мутаций в гене Е-кадхерина (*CDH1)*, предрасполагающих также к диффузному раку желудка; *CDH1*-ассоциированные РМЖ обычно имеют дольковый (лобулярный) гистологический подтип [28, 38]. У пациенток с синдромом Линча — наследственной предрасположенностью к колоректальному и эндометриальному раку, обусловленной дефектами генов репарации неспаренных оснований (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*) — РЯ развивается заметно чаще, чем в общей популяции [39]. В отличие от *BRCA1/2*-зависимых опухолей, РЯ, ассоциированные с этим синдромом, часто относятся к несерозным гистологическим типам. При синдроме Линча также несколько увеличен риск РМЖ [27, 39]. Повышенный риск РМЖ и РЯ характерен для синдрома Пейтца–Йегерса (мутации *STK11*), болезни Коудена (мутации *PTEN*), синдрома Горлина–Гольца (мутации *PTCH1*), а также *DICER1*-синдрома [27]. Экзомное секвенирование ДНК пациенток из семей со множественными случаями РЯ выявило несколько новых генов предрасположенности к данному заболеванию, в частности *ANKRD11*, *POLE*, *ERCC3* [40, 41]. В значительной доле случаев РМЖ и РЯ (по некоторым подсчетам — до 20 %) заболевание является результатом наследования неблагоприятной комбинации нескольких неаллельных генетических вариантов [42]. Так или иначе, около половины случаев РМЖ/РЯ с выраженными клиническими признаками наследственного ракового синдрома до сих пор не имеют генетического объяснения.

К числу наиболее успешных на сегодня стратегий поиска новых генов наследственного РМЖ и РЯ относят «кандидатный» подход и полногеномный анализ ДНК. В первом случае выполняют исследование потенциально патогенных мутаций в кодирующих последовательностях генов-кандидатов, отобранных по принципу функционального подобия *BRCA1/2* и их роли в контроле репарации ДНК. Во втором — анализируют геном целиком с помощью полноэкзомного (*whole exome sequencing*, WES) или полногеномного (*whole genome sequencing*, WES) секвенирования; в качестве объекта при этом используют больных с клиническими признаками наследственного РМЖ и/или РЯ, у которых не выявлено патогенных вариантов в известных генах онкологической предрасположенности. В таких экспериментах основной сложностью является интерпретация полученных результатов; приоритет отдается локусам с понятными онкологически значимыми функциями, такими как участие в распознавании и репарации повреждений ДНК, пролиферации и дифференцировке, апоптозе, регуляции метаболизма, ответе на гипоксию и т.д. [15, 33, 34, 43]. Однако, вопреки ожиданиям последних лет, поиски новых генов, сопоставимых с *BRCA1/2* по клинической значимости, до сих пор не увенчались успехом.

2. Диагностические и профилактические мероприятия для носительниц патогенных аллелей, ассоциированных с наследственными карциномами молочной железы и яичника

Диагностика наследственных форм РМЖ и РЯ является обязательным компонентом современной медицины. В отношении РМЖ допустимо использовать отбор по клиническим критериям, то есть выполнять ДНК-тестирование преимущественно в отношении тех пациенток, у которых имеются клинические признаки предрасположенности к заболеванию (молодой возраст (до 50 лет включительно) и/или присутствие множественных опухолей, и/или наличие онкологических заболеваний в семье, и/или трижды негативный статус рецепторов). В отношении РЯ диагностика должна предоставляться всем пациенткам, у которых опухоль характеризуется высокой степенью злокачественности [44]. В нашей стране достаточно выражен «эффект основателя», проявляющийся в относительно высокой частоте повторяющихся мутаций [7, 45]. Тем не менее, использование ПЦР-тестов позволяет выявлять лишь менее половины случаев носительства патогенных аллелей, поэтому современные стандарты ДНК-тестирования подразумевают использование секвенирования нового поколения [7]. Помимо *BRCA1* и *BRCA2*, в панели для ДНК-анализа целесообразно включать гены *PALB2* и *TP53* [11, 35–37].

Обнаружение мутации у пациентки с РМЖ или РЯ подразумевает обязательное генетическое обследование ее взрослых родственников (рис. 1). Согласно существующим алгоритмам, здоровым носительницам патогенных аллелей *BRCA1*/2 рекомендуется с 18 лет регулярно проходить клиническое обследование молочных желез. У женщин в возрасте от 30 до 75 лет эта процедура должна дополняться регулярными МРТ-исследованиями и маммографией. Скрининг рака яичников включает ежегодное трансвагинальное ультразвуковое обследование и из-

мерение в крови сывороточного маркера CA-125 начиная с возраста 30–35 лет [46].

Женщинам с высоким риском РМЖ/РЯ рекомендована профилактическая операция [47]. Это связано с тем, что для носительниц патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53* и др. даже строгое соблюдение графика диагностических обследований не дает гарантии выявления рака на ранней стадии и хорошего результата лечения [48]. Гетерозиготным по мутациям *BRCA1/2* женщинам рекомендуется выполнять профилактическую сальпингоофорэктомию в возрасте 35–45 лет [49]. Данное вмешательство обосновано низкой клинической эффективностью скрининга РЯ, а также отсутствием жизненной необходимости в сохранении яичников у женщин, вступающих во вторую половину жизни. Польза от операций по снижению риска подтверждена статистическими данными, однако этот опыт в основном ограничен здоровыми родственниками онкологических больных, гетерозиготных по «раковым» мутациям [50, 51].

3. Цитостатическая и таргетная терапия

Вплоть до второго десятилетия XXI века молекулярная генетика и диагностика рака оставалась «экзотической» дисциплиной для многих практикующих онкологов. Это было связано с относительной редкостью отчетливо распознаваемых наследственных синдромов и невозможностью применить результаты генетических тестов на практике. Открытие особых фенотипических и молекулярных свойств наследственных карцином, ассоциированных с лекарственной чувствительностью новообразований, заметно усилило практическую значимость данной области науки [52].

Как уже упоминалось, РМЖ и РЯ, обусловленные мутациями *BRCA1/2*, обычно возникают в результате соматической инактивации второго «нормального» аллеля поврежденного гена. Как следствие, такие клетки неспособны к репарации двунитевых разрывов ДНК и поэтому уязвимы для повреждающих ДНК препаратов — соединений платины, митомицина С, бифункциональных алкилирующих агентов и ингибиторов PARP (PARPi) [53]. Эти рассуждения получили подтверждение в ряде масштабных клинических испытаний: было показано, что платиносодержащие схемы высокоэффективны в отношении *BRCA1/2*-ассоциированных РМЖ/РЯ [53]. Комбинированное применение цисплатина или карбоплатина и митомицина С приводит к заметному улучшению результатов лечения у пациенток — носительниц патогенных вариантов *BRCA1* [54]. PARPi были одобрены для терапии наследственных злокачественных опухолей молочной железы, яичников, поджелудочной железы и предстательной железы [55]. В целом опухоли, которые развиваются у носителей любых патогенных вариантов *BRCA1* или *BRCA2*, демонстрируют более высокую чувствительность к ДНК-повреждающим препаратам по сравнению со спорадическими фенокопиями. Однако в литературе появляются сообщения о том, что локализация мутации в гене может определять различия в чувствительности к общепринятым схемам терапии [56]. Например, считается, что повреждения, локализованные ближе к 5’-концу (N-концевой участок белка) последовательности гена, существенно нарушают убиквитин-лигазную функцию BRCA1 и его транспорт внутрь ядра — это приводит к экстремальной восприимчивости к повреждающему действию платины [56].

Закономерности, описанные на примере *BRCA1/2*, не всегда могут быть применимы к другим генам гомологичной рекомбинации, поскольку не все из них ассоциированы с двухударным механизмом развития опухолей. Более того, даже подтвержденные случаи биаллельной инактивации некоторых генов репарации ДНК (например, *ATM* или *CHEK2*) не всегда связаны с повышенной чувствительностью к производным платины или PARPi [57].

Молекулярные особенности наследственных раков часто имеют клиническое значение и в отношении их спорадических фенокопий. Например, чувствительность к цисплатину и PARPi была первоначально описана в *BRCA1/2*-ассоциированных карциномах. Впоследствии оказалось, что существуют *BRCA1/2*-негативные опухоли с похожими свойствами — особым профилем хромосомной нестабильности (*genomic scar*), дефицитом гомологичной рекомбинации и чувствительностью к ДНК-повреждающим препаратам; этот фенотип получил название BRCAness (BRCA-подобность) [58]. В этом случае нарушение функции *BRCA1/2* связано с какими-либо внутриопухолевыми событиями: эпигенетической модификацией, соматическими микромутациями или мутациями генов, взаимодействующих с *BRCA1/2* [58].

Выводы и перспективы

Вовлечение в программы геномного скрининга большого числа здоровых женщин приводит к тому, что обнаруживается множество бессимптомных носительниц патогенных мутаций; такие люди предрасположены к развитию серьезного заболевания, но при этом могут оставаться здоровыми до преклонного возраста. Практически все обновленные оценки пенетрантности РМЖ-ассоциированных мутаций оказались значительно ниже, чем предполагалось ранее, и, наоборот,

популяционная частота некоторых патогенных аллелей многократно превышает наблюдаемую частоту соответствующих генетических заболеваний [5–7]. Эти сведения ставят под сомнение целесообразность профилактических хирургических вмешательств для здоровых носительниц мутаций, выявленных в ходе популяционного скрининга, у которых нет семейного онкологического анамнеза. Разработка методов нехирургической профилактики развития опухолей у здоровых носителей патогенных аллелей является еще одним приоритетом исследований в данной области.

Почти все известные на сегодня синдромы предрасположенности к раку являются аутосомно-доминантными [1]. Эта особенность, по-видимому, отчасти объясняется трудностями в семейных исследованиях частых видов опухолей. Практически все «классические» генетические патологии являются крайне редкими (орфанными) заболеваниями, поэтому появление даже двух пациентов с уникальным фенотипом в одной семье/родословной или в одном районе сразу же распознается практикующими врачами или клиническими исследователями [46]. В случае рецессивного наследования предрасположенности к частому онкологическому заболеванию, например, РМЖ оба родителя являются бессимптомными гетерозиготными носителями рецессивного предрасполагающего аллеля. «Гомозиготные» заболевшие потомки в этом случае будут отрицать наличие в семье онкологического анамнеза, следовательно, шансов отличить этих людей от спорадических фенокопий практически нет [59]. Систематическое секвенирование образцов ДНК онкологических больных безотносительно их семейной истории поможет выявить примеры рецессивной предрасположенности к распространенным видам рака, таким как РМЖ и РЯ. Привлечение в скрининг представителей популяций с выраженным эффектом основателя и высокой частотой повторяющихся мутаций может облегчить работу в этом направлении.

Большая часть онкологических исследований направлена на идентификацию аберраций в кодирующих областях генов, сопровождающихся несомненной инактивацией соответствующего белка — нонсенс-мутаций, сдвигов рамки считывания, нарушений сплайсинга. Оценка потенциальной патогенности других вариантов — миссенс-мутаций, аберраций в регуляторных областях, синонимичных замен — значительно затруднена. Существует потребность в эффективных биоинформатических и экспериментальных подходах, позволяющих разграничить функционально значимые патогенные мутации и нейтральные генные варианты.

И, наконец, большинство генов наследственного РМЖ и РЯ были идентифицированы в ходе изучения пациенток, проживающих в Северной Америке или Западной Европе. Для генетических заболеваний в наибольшей степени характерны этнические вариации — это связано с тем, каждая нация обладает уникальным набором патогенных аллелей. Анализ ранее не изученных популяций может привести к открытию новых клинически значимых локусов, ассоциированных с РМЖ и РЯ [45, 60].

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Работа поддержана грантом РНФ 22-15-00266.
Funding
This work was supported by the Russian Science Foundation (grant 22-15-00266).

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 and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., et al. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol.* 2023; 14(2): 40-68.-DOI: 10.5306/wjco.v14.i2.40.
2. Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. Hereditary conditions associated with elevated cancer risk in childhood. *Biochemistry (Mosc)*. 2023; 88(7): 880-891.-DOI: 10.1134/S0006297923070039.
3. Sharma R., Lewis S., Wlodarski M.W. DNA Repair syndromes and cancer: insights into genetics and phenotype patterns. *Front Pediatr.* 2020; 8: 570084.-DOI: 10.3389/fped.2020.570084.
4. Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993-2024.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/.
5. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L., Carvalho S., et al. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021; 384: 428-439.-DOI: 10.1056/NEJMoa1913948.
6. Hu C., Hart S.N., Gnanaolivu R., et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(5):440-451.-DOI: 10.1056/NEJMoa2005936.
7. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229-235.-DOI: 10.1007/s10549-020-05827-8.
8. Mersch J., Jackson M.A., Park M., et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast

and ovarian. *Cancer.* 2015; 121(2): 269-75.-DOI: 10.1002/cncr.29041.

9. Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971; 68(4): 820-3.-DOI: 10.1073/pnas.68.4.820.
10. Maxwell K.N., Wubbenhorst B., Wenz B.M., et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 319.-DOI: 10.1038/s41467-017-00388-9.
11. Preobrazhenskaya E.V., Shleykina A.U., Gorustovich O.A., et al. Frequency and molecular characteristics of PALB2-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer.* 2021; 148(1): 203-210.-DOI: 10.1002/ijc.33317.
12. Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., et al. Somatic loss of the remaining allele occurs approximately in half of CHEK2-driven breast cancers and is accompanied by a border-line increase of chromosomal instability. *Breast Cancer Res Treat.* 2022; 192(2): 283-291.-DOI: 10.1007/s10549-022-06517-3.
13. Peri S., Caretti E., Tricarico R., et al. Haploinsufficiency in tumor predisposition syndromes: altered genomic transcription in morphologically normal cells heterozygous for VHL or TSC mutation. *Oncotarget.* 2017; 8(11): 17628-17642.-DOI: 10.18632/oncotarget.12192.
14. McDonnell J.E., Gild M.L., Clifton-Bligh R.J., et al. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J.* 2019; 49: 954-961.-DOI: 10.1111/imj.14394.
15. Kuligina E.S., Sokolenko A.P., Bizin I.V., et al. Exome sequencing study of Russian breast cancer patients suggests a predisposing role for USP39. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 179(3): 731-742.-DOI: 10.1007/s10549-019-05492-6.
16. Poulsen L.M., Bisgaard M.L. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Current Genomics.* 2008; 9: 420-435.-DOI: 10.2174/138920208785699562.
17. Magrin L., Fanale D., Brando C., et al. POLE, POLD1, and NTHL1: the last but not the least hereditary cancer-predisposing genes. *Oncogene.* 2021; 40(40): 5893-5901.-DOI: 10.1038/s41388-021-01984-2.
18. Brown G.R., Simon M., Wentling C., et al. A review of inherited cancer susceptibility syndromes. *JAAPA.* 2020; 33(12): 10-16.-DOI: 10.1097/01.JAA.0000721648.46099.2c.
19. Whitworth J., Smith P.S., Martin J.E., et al. Comprehensive cancer-predisposition gene testing in an adult multiple primary tumor series shows a broad range of deleterious variants and atypical tumor phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2018; 103(1): 3-18.-DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.04.013.
20. Breast Cancer Association Consortium; Mavaddat N., Dorling L., et al. Pathology of tumors associated with pathogenic germline variants in 9 breast cancer susceptibility genes. *JAMA Oncol.* 2022; 8(3): e216744.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6744.
21. Fierheller C.T., Alenezi W.M., Tonin P.N. The genetic analyses of french canadians of quebec facilitate the characterization of new cancer predisposing genes implicated in hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome families. *Cancers (Basel).* 2021; 13: 3406.-DOI: 10.3390/cancers13143406.
22. Lheureux S., Go-URLey C., Vergote I., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 2019; 393: 1240-1253.-DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
23. Loibl S., Poortmans P., Morrow M., et al. Breast cancer. *Lancet.* 2021; 397(10286): 1750-1769.-DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3.
24. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017; 317(23): 2402-2416.-DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
25. Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F., et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA.* 2015; 313(13): 1347-61.-DOI: 10.1001/jama.2014.5985.
26. Milne R.L., Antoniou A.C. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23: 69-84.-DOI: 10.1530/ERC-16-0277.
27. Pietragalla A., Arcieri M., Marchetti C., et al. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(11): 1803-1810.-DOI: 10.1136/ijgc-2020-001556.
28. Colas C., Golmard L., de Pauw A., et al. "Decoding hereditary breast cancer" benefits and questions from multigene panel testing. *Breast.* 2019; 45: 29-35.-DOI: 10.1016/j.breast.2019.01.002.
29. Yang X., Song H., Leslie G., et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112(12): 1242-1250.-DOI: 10.1093/jnci/djaa030.
30. Antoniou A.C., Foulkes W.D., Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014; 371(17): 1651-2.-DOI: 10.1056/NEJMc1410673.
31. Dong L., Zhang H., Zhang H., et al. The mutation landscape of multiple cancer predisposition genes in Chinese familial/hereditary breast cancer families. *Cancer Biol Med.* 2021; 19(6): 850-70.-DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0011.
32. Neidhardt G., Hauke J., Ramser J., et al. Association between loss-of-function mutations within the FANCM gene and early-onset familial breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017; 3(9): 1245-1248.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5592.
33. Felicio P.S., Grasel R.S., Campacci N., et al. Whole-exome sequencing of non-BRCA1/BRCA2 mutation carrier cases at high-risk for hereditary breast/ovarian cancer. *Hum Mutat.* 2021; 42(3): 290-299.-DOI: 10.1002/humu.24158.
34. Koivuluoma S., Tervasmäki A., Kauppila S., et al. Exome sequencing identifies a recurrent variant in SERPINA3 associating with hereditary susceptibility to breast cancer. *Eur J Cancer.* 2021; 143: 46-51.-DOI: 10.1016/j.ejca.2020.10.033.
35. Shin S.J., Dodd-Eaton E.B., Peng G., et al. Penetrance of different cancer types in families with li-fraumeni syndrome: a validation study using multicenter cohorts. *Cancer Res.* 2020; 80: 354-360.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0728.
36. Rana H.Q., Gelman R., LaDuca H., et al. Differences in TP53 mutation carrier phenotypes emerge from panel-based testing. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110: 863-870.-DOI: 10.1093/jnci/djy001.
37. Kratz C.P., Freycon C., Maxwell K.N., et al. Analysis of the li-fraumeni spectrum based on an international germline TP53 variant data set: an international agency for research on cancer TP53 database analysis. *JAMA Oncol.* 2021; 7: 1800-1805.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4398.
38. Corso G., Montagna G., Figueiredo J., et al. Hereditary gastric and breast cancer syndromes related to CDH1 germline mutation: a multidisciplinary clinical review. *Cancers (Basel).* 2020; 12: 1598.-DOI: 10.3390/cancers12061598.
39. Bucksch K., Zachariae S., Aretz S., et al. Cancer risks in Lynch syndrome, Lynch-like syndrome, and familial colorectal cancer type X: a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 460.-DOI: 10.1186/s12885-020-06926-x.
40. Zhu Q., Zhang J., Chen Y., et al. Whole-exome sequencing of ovarian cancer families uncovers putative predisposition genes. *Int J Cancer.* 2020; 146: 2147-2155.-DOI: 10.1002/ijc.32545.
41. Stradella A., Del Valle J., Rofes P., et al. ERCC3, a new ovarian cancer susceptibility gene? *Eur J Cancer.* 2020; 141: 1-8.-DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.023.

42. Roberts E., Howell S., Evans D.G. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *Breast.* 2023; 67: 71-77.-DOI: 10.1016/j.breast.2023.01.003.
43. Соколенко А.П., Бройде Р.В., Ни В.И., et al. Поиск новых генов наследственного рака яичника посредством полноэкзомного анализа пациенток, продемонстрировавших выраженный ответ на платиносодержащую терапию. Вопросы онкологии. 2023; 69(4): 676-683.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-676-683. [Sokolenko A.P., Broyde R.V., Ni V.I., et al. Search for novel hereditary ovarian cancer susceptibility genes through whole-exome sequencing of responders to platinum-based therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(4): 676-683.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-676-683 (In Rus)].
44. Имянитов Е.Н., Филипенко М.Л., Кекеева Т.В., Демидова И.А. Практические аспекты тестирования наследственных мутаций в генах BRCA1/2: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. Вопросы онкологии. 2022; 68: 260-266.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-260-266. [Imyanitov E.N., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Demidova I.A. Practical aspects of BRCA1/2 testing: position of the Russian society of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68: 260-266.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-260-266 (In Rus)].
45. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., et al. Ethnicity-specific BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat*. 2024; 203(2): 307-315.-DOI: 10.1007/s10549-023-07135-3.
46. Samadder N.J., Baffy N., Giridhar K.V., et al. Hereditary cancer syndromes-a primer on diagnosis and management, part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 1099-1116. 10.1016/j.mayocp.2019.01.042.
47. Pouptsis A., Swafe L., Patwardhan M., Stavraka C. Surgical and Systemic Treatment of Hereditary Breast Cancer: A Mini-Review With a Focus on BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Front Oncol.* 2020;10:553080.-DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2020.553080.
48. Møller P., Stormorken A., Jonsrud C., et al. Survival of patients with BRCA1-associated breast cancer diagnosed in an MRI-based surveillance program. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 139: 155-161.-DOI: 10.1007/s10549-013-2540-z.
49. Jacobson M., Coakley N., Bernardini M., et al. Risk reduction strategies for BRCA1/2 hereditary ovarian cancer syndromes: a clinical practice guideline. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021; 19: 39.-DOI: 10.1186/s13053-021-00196-9.
50. Eleje G.U., Eke A.C., Ezebialu I.U., et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8: CD012464.-DOI: 10.1002/14651858.CD012464.pub2.
51. Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Jager A., Koppert L.B., et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 177: 723-733.-DOI: 10.1007/s10549-019-05345-2.
52. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016; 14: 17.-DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2.
53. Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021; 19: 36.-DOI: 10.1186/s13053-021-00193-y.
54. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kondratiev S.V., et al. Mitomycin C plus cisplatin for systemic treatment of recurrent BRCA1-associated ovarian cancer. *Invest New Drugs.* 2020; 38: 1872-1878.-DOI: 10.1007/s10637-020-00965-8.
55. Chan C.Y., Tan K.V., Cornelissen B. PARP Inhibitors in Cancer Diagnosis and Therapy. *Clin Cancer Res*. 2021; 27: 1585-1594.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2766.
56. Le Page C., Amuzu S., Rahimi K., et al. Lessons learned from understanding chemotherapy resistance in epithelial tubo-ovarian carcinoma from BRCA1and BRCA2 mutation carriers. *Semin Cancer Biol.* 2021; 77: 110-126.-DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.08.005.
57. Stopsack K.H. Efficacy of PARP Inhibition in metastatic castration-resistant prostate cancer is very different with non-BRCA DNA repair alterations: reconstructing prespecified endpoints for cohort b from the phase 3 PROfound trial of olaparib. *Eur Urol.* 2021; 79: 442-445.-DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.024.
58. Byrum A.K., Vindigni A., Mosammaparast N. Defining and Modulating 'BRCAness'. *Trends Cell Biol.* 2019; 29(9): 740-751.-DOI: 10.1016/j.tcb.2019.06.005.
59. Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., et al. Value of bilateral breast cancer for identification of rare recessive at-risk alleles: evidence for the role of homozygous GEN1 c.2515_2519delAAGTT mutation. *Fam Cancer.* 2013; 12: 129-132.-DOI: 10.1007/s10689-012-9575-x.
60. Yadav S., LaDuca H., Polley E.C., et al. Racial and ethnic differences in multigene hereditary cancer panel test results for women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113: 1429-1433.-DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djaa167.

Поступила в редакцию / Received / 26.08.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 23.09.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina Sh. Kuligina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2396-6540.
Юлий Андреевич Горгуль / Yuliy A. Gorgul / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5686-2871.
Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9844-4536.
Софья Владимировна Баскина / Sofia V. Baskina / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-9884-3607.
Евгения Витальевна Белогубова / Evgenia V. Belogubova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2658-3860.
Айгуль Рифовна Венина / Aigul R. Venina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6504-8636.
Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5580-4821.
Александр Викторович Того / Alexandr V. Togo / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3830-8364.
Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891.
Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6304-1609.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616.351-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-289-296

© *Г.М.Телетаева[1], Е.А. Дегтярёва[2], Т.Ю. Семиглазова[1], Л.С. Бабошкина[1], Е.Н. Имянитов[1]*

Современные подходы к лечению KRAS-мутированного метастатического колоректального рака: обзор литературы

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Клиника высоких технологий «Белоостров», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Gulfia M. Teletaeva[1], Ekaterina A. Degtiareva[2], Tatiana Yu. Semiglazova[1], Lilia S. Baboshkina[1], Evgeniy N. Imyanitov[1]*

Current Treatment Approaches for KRAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Literature Review

[1]N.N. Petrov National Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Beloostrov Clinic of High Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

Колоректальный рак (КРР) — гетерогенное заболевание с огромным количеством изменений на клеточном и молекулярном уровнях. Мутации в гене *KRAS* встречаются почти у каждого второго пациента с КРР и служат как прогностическим, так и предиктивным биомаркером. Отдельной прогностически неблагоприятной когортой являются пациенты с *KRAS*^{G12C}-позитивным мКРР, на долю которых приходится около 4 % всех случаев. В настоящее время сразу несколько ингибиторов, специфичных для аллеля *KRAS*^{G12C}, проходят III фазу клинических испытаний; кроме того, активно изучаются новые препараты и стратегии лечения. В этой статье мы приводим анализ современных подходов к лечению пациентов с *KRAS*-mut мКРР.

Ключевые слова: колоректальный рак; мутации в гене *KRAS*; ингибиторы *KRAS*^{G12C}

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 289-296.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-289-296

Colorectal cancer (CRC) is a heterogeneous disease with a myriad alterations at the cellular and molecular levels. *KRAS* mutations occur in nearly one in two patients with CRC and serve as both prognostic and predictive biomarkers. Patients with *KRAS*^{G12C}-positive mCRC are a distinct prognostically unfavourable cohort, accounting for approximately 4 % of all cases. Currently, several *KRAS*^{G12C} allele-specific inhibitors are undergoing phase III clinical trials, and new drugs and treatment strategies are being actively investigated.

Keywords: colorectal cancer; KRAS mutations; *KRAS*^{G12C} inhibitors

For Citation: Gulfia *M.* Teletaeva, Ekaterina A. Degtiareva, Tatiana Yu. Semiglazova, Lilia S. Baboshkina, Evgeniy N. Imyanitov. Current treatment approaches for KRAS-mutant metastatic colorectal cancer: a literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 289-296. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-289-296

✉ Контакты: Телетаева Гульфия Мидхатовна, drteletaeva@yahoo.com

Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности онкологическим заболеванием и второй по частоте причиной смерти от рака в мире [1]. За последние 30 лет прогноз пациентов с метастатическим КРР (мКРР) значительно улучшился благодаря внедрению таргетных и иммунологических препаратов. Однако большой проблемой по-прежнему остается группа пациентов с *KRAS*-mut мКРР, на долю которой приходится около половины всех случаев. Терапевтические опции ограничены несколькими классами цитостатической терапии и таргетными препаратами с антиангиогенным действием, что лишь незначительно продлевает общую выживаемость (ОВ). Таким образом, требуется поиск новых терапевтических мишеней и путей воздействия на них, а также разработка новых лекарственных препаратов, возможно, с иным механизмом действия. Ниже мы проводим анализ современных стратегий лечения *KRAS*-позитивного мКРР, обсуждаем результаты недавно опубликованных исследований по синтетическим анти-KRAS-соединениям и другим терапевтическим агентам, а также переосмысливаем значение молекулярно-генетического тестирования для пациентов с *KRAS* mut мКРР.

Первая линия терапии

Общеизвестно, что пациенты с *KRAS*-позитивным мКРР получают больший выигрыш от применения химиотерапии с добавлением анти-VEGF моноклональных антител (МКА). Явным преимуществом в отношении общей выживаемости (ОВ) обладает четырехкомпонентный режим FOLFOXIRI + бевацизумаб, позволяющий снизить риск смерти почти на 20 % по сравнению с режимом FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб (ОР = 0,82, 95 % ДИ: 0,70–0,97) [2]. С другой стороны, такой многокомпонентный режим в два-три раза чаще приводит к тяжелой гематологической и гастроинтестинальной токсичности, а значит, может быть рекомендован только молодым пациентам с удовлетворительным соматическим статусом.

Анти-EGFR МКА, напротив, не рекомендованы к применению у пациентов с *KRAS* mut КРР, поскольку ухудшают показатели выживаемости [3, 4]. Провальной также оказалась комбинация МЕК-ингибиторов и анти-EGFR МКА, а именно биниметиниба и панитумамаба. Согласно результатам многоцентрового исследования Ib/II фазы, объективный ответ так и не был достигнут, а медиана ОВ в подгруппе пациентов с *RAS*-мутацией составила менее полугода вне зависимости от применения ранее анти-EGFR МКА [5]. Однако наше внимание больше привлекло наличие в этом исследовании подгруппы пациентов с *KRAS*-мутацией, «приобретенной» в ходе анти-EGFR терапии (5/20 случаев), что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Вторая линия терапии

Пациентам, не ответившим на I линию химиотерапии с бевацизумабом, целесообразно продолжение антиангиогенной терапии одним из трех препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт либо рамуцирумаб). Все три препарата демонстрируют практически одинаковые показатели ОВ (в пределах 12–13 мес.), при этом рамуцирумаб чаще приводит к серьезным нежелательным явлениям [6–8].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости выполнения повторной биопсии вторичного очага с целью оценки мутационного статуса при прогрессировании заболевания. По мнению большинства онкологов, проведение тканевой биопсии не имеет смысла ввиду высокого процента конкордантности по молекулярно-генетическому профилю между первичной опухолью и метастазами [9]. Однако последние работы по исследованию циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) показывают, что наличие мутации в гене *KRAS* — явление непостоянное. По некоторым данным, почти у каждого третьего пациента с *KRAS* mut мКРР в процессе лечения опухоль приобретает NeoRas wt фенотип — вариант ранее *KRAS*-позитивной опухоли, которая приобрела чувствительность к терапии анти-EGFR МКА [10–12]. Для более точного изучения природы данного феномена необходима разработка достоверных методов выделения цоДНК и усовершенствование методов обнаружения опухоль-специфических мутаций. Возможно, в будущем жидкостная биопсия найдет свое практическое применение.

Третья и последующие линии терапии

Выбор лекарственного препарата у пациентов, рефрактерных к стандартной химиотерапии, по сути, ограничен регорафенибом и трифлуридином/типирацилом. Причем даже попытка назначить атезолизумаб ± кобиметиниб не привела к выигрышу по сравнению с классическим регорафенибом (медиана ОВ: 8,9, 7,1 и 8,5 мес. соответственно) [13]. Что касается пациентов с *KRAS*-позитивным мКРР, то оба препарата приводят лишь к достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не ОВ [14–16]. Однако оказалось, что эффективность, особенно трифлуридина/типирацила, напрямую зависит от варианта мутации в гене *KRAS*. Обзор реальной клинической практики с включением 960 пациентов показал, что мутации в 12-м кодоне гена *KRAS* ассоциированы с низкой чувствительностью к трифлуридину/типирацилу; напротив, опухоли, имеющие мутации в 13-м кодоне, хорошо отвечают на лечение (медиана ОВ: 9,0 и 15,2 мес. соответственно) [17]. Позже эти данные были подтверждены при подгрупповом анализе плацебо-контролируемого исследования RECOURSE (фаза III): риск смерти был снижен лишь в группе пациентов с мутацией $KRAS^{G13}$ (ОР = 0,21, $p < 0,001$), но не с $KRAS^{G12}$ (ОР = 0,91, $p = 0,53$) [16, 17]. В другом аналогичном поданализе исследования III фазы SUNLIGHT, где изучалась комбинация трифлуридина/типирацила и бевацизумаба, мутационный статус, напротив, роли не сыграл [18, 19]. Комбинация оказалась эффективной как при наличии мутации в 12-м кодоне гена *KRAS* (медиана ОВ: 9,4 и 7,2 мес. соответственно), так и при других вариантах мутаций (медиана ОВ: 11,3 и 7,1 мес. соответственно). Для регорафениба разница не столь очевидна, хотя некоторый выигрыш отмечен при $KRAS^{G12D}$-фенотипе опухоли [20]. Если все-таки выбирать между регорафенибом и трифлуридином/типирацилом для *KRAS*-позитивной

популяции пациентов, то здесь, как показывает практика, победителя нет — оба препарата абсолютно равноэффективны (ОР = 1) [21].

Новые стратегии в лечении *KRAS*-позитивного мКРР

1. Химиоиммунотерапия

В последнее время широкое внимание уделено иммунотерапии как многообещающей терапевтической опции. Однако попытка добавить ингибиторы контрольных точек к стандартной химиотерапии как в I, так и во II линии у пациентов с мКРР не увенчалась успехом (табл. 1). Большинство опубликованных работ подчеркивают худшие результаты лечения анти-PD-1 МКА в сочетании с химиотерапией в случае наличия *KRAS*-мутации по сравнению с опухолями дикого типа [22]. Причина кроется в пониженной инфильтрации иммунных клеток в микроокружении *KRAS*-позитивных опухолей, главным образом, цитотоксических Т-клеток, Th1-клеток и В-клеток [23]. Интенсификация лечения с подключением и анти-VEGF МКА несколько улучшает объективный ответ, однако данных по ОВ пока еще нет [24, 25]. Весьма перспективной и многообещающей представляется тройная комбинация цитостатиков, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4 МКА. Так, в исследовании Ib/II фазы MEDITREME медиана ОВ при назначении mFOLFOX-6 в комбинации с дурвалумабом и тремелимумабом в I линии так и не была достигнута, хотя медиана наблюдения составила три года (табл. 1) [26].

2. Ингибиторы $KRAS^{G12C}$

Попытки разработать селективные ингибиторы KRAS долгое время оставались безуспешными. Лишь в 2013 г., спустя более 30 лет после открытия онкогена *KRAS*, группе ученых из Сан-Франциско удалось разработать малые молекулы, которые необратимо связываются с белком $KRAS^{G12C}$ [27]. Данная альтерация при диссеминированном раке толстой кишки встречается редко, приблизительно в 3–4 % случаев. В настоящее время для пациентов с $KRAS^{G12C}$ мутированным мКРР активно исследуются три препарата: соторасиб, адаграсиб и диварасиб. В табл. 2 приведены их основные различия. К сожалению, на текущий момент ни один из KRAS-ингибиторов не продемонстрировал какой-то выраженной клинической эффективности (табл. 3). Здесь стоит подчеркнуть, что все исследования были сосредоточены на интенсивно предлеченных пациентах, когда общая продолжительность жизни и так ограничена. Другой причиной низкой эффективности является развитие резистентности, обусловленной гиперэкспрессией рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR). Поэтому в клинических исследованиях стали изучать комбинацию данных препаратов с антителами к EGFR (панитумумабом или цетуксимабом). Сочетание $KRAS^{G12C}$-ингибиторов с анти-EGFR МКА, вероятно, позволяет избежать лекарственной резистентности. Тем не менее, среди всего разнообразия только комбинация адаграсиба с цетуксимабом, согласно исследованию I/II фазы KRYSTAL-1, продемонстрировала хорошую эффективность и переносимость и в конце июня 2024 г. была одобрена FDA в ускоренном порядке для пациентов с $KRAS^{G12C}$-позитивным мКРР, ранее получивших терапию на основе фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана [28]. На данный момент ожидаются результаты исследования III фазы KRYSTAL-10 (NCT04793958), сравнивающего данную комбинацию со стандартной химиотерапией во II линии. Кроме того, продолжаются несколько исследований I фазы, изучающих эффективность тройной комбинации, включающей KRAS-ингибиторы, анти-EGFR МКА и цитостатики (NCT05722327, NCT04929223). В Российской Федерации ни одна из опций для данной группы пациентов пока официально недоступна.

3. Ингибиторы polo-подобной киназы 1

Другой перспективной терапевтической мишенью для КРР является polo-подобная киназа 1 (Polo-like kinase 1, PLK1), входящая в группу серин/треониновых киназ. Этот фермент обеспечивает неконтролируемый рост в М-фазе клеточного цикла, а также участвует в восстановлении поврежденной ДНК в S-фазе клеточного цикла. Доказано, что высокая экспрессия данного белка в опухолевых клетках коррелирует с плохой выживаемостью и химиорезистентностью [35].

На сегодняшний момент разработан высокоселективный ингибитор PLK1 — онвансертиниб. Его клиническая эффективность апробирована у пациентов с *KRAS* mut мКРР, ранее получивших химиотерапию на основе фторпиримидинов и оксалиплатина (табл. 1) [36]. В исследовании Ib фазы комбинация «онвансертиниб + FOLFIRI + бевацизумаб» позволила достичь объективного ответа почти у каждого второго пациента, в среднем, длительность ответа сохранялась в течение 9,5 мес. При этом тяжелые нежелательные явления отмечены лишь у 15 % пациентов, преимущественно в виде нейтропении. Эти данные позволили инициировать исследование II фазы, сравнивающее эту же комбинацию с традиционным режимом «FOLFIRI + бевацизумаб» в качестве II линии лечения у пациентов с *KRAS*-позитивным мКРР (NCT05593328).

Таблица 1. Результаты клинических исследований по применению новых схем лечения у пациентов с *KRAS*-позитивным мКРР

Клиническое исследование	Фаза	Режим терапии	Количество пациентов	ЧОО, %	мВБП, мес.	мОВ, мес.
Химиоиммунотерапия						
KEYNOTE-651 [22]	Ib	Пембролизумаб + mFOLFOX-7 в 1L (когорта B) Пембролизумаб + FOLFIRI во 2L (когорта D)	*KRAS*-: 14 *KRAS*+: 19 *KRAS*-: 15 *KRAS*+: 18	*KRAS*-: 71 *KRAS*+: 53 *KRAS*-: 47 *KRAS*+: 6	*KRAS*-: 8,6 *KRAS*+: 9,3 *KRAS*-: 16,4 *KRAS*+: 2,3	*KRAS*-: 29,5 *KRAS*+: 23,4 *KRAS*-: НД *KRAS*+: 21,6
MEDITREME [26]	Ib/II	Дурвалумаб + тремелимумаб + mFOLFOX-6 в 1L	57	65	8,2	НД
NIVACOR [24]	II	Ниволумаб + FOLFOXIRI + бевацизумаб в 1L	73	79	9,8	–
CheckMate 9X8 [25]	II/III	Ниволумаб + mFOLFOX-6 + бевацизумаб vs mFOLFOX-6 + бевацизумаб в 1L	*KRAS*-: 72 *KRAS*$^{G12D/V/C}$: 28 *KRAS* $^{не\ G12D/V/C}$: 27 *KRAS*-: 31 *KRAS*$^{G12D/V/C}$: 17 *KRAS* $^{не\ G12D/V/C}$: 19	60 (во всей популяции) 46 (во всей популяции)	*KRAS*-: 11,9 *KRAS*$^{G12D/V/C}$: 12,0 *KRAS* $^{не\ G12D/V/C}$: 10,6 *KRAS*-: 14,0 *KRAS*$^{G12D/V/C}$: 10,3 *KRAS* $^{не\ G12D/V/C}$: 11,4	29,2 (во всей популяции) НД (во всей популяции)
Новые препараты						
Ahn D.H. и соавт./	Ib	Онвансертиб + FOLFIRI + бевацизумаб во 2L	18	43,8	12,6	–
FRESCO [37]	III	Фруквинтиниб vs плацебо в ≥ 3L	*KRAS*-: 157 *KRAS*+: 121 *KRAS*-: 74 *KRAS*+: 64	4,7 (во всей популяции) 0 (во всей популяции)	3,7 (во всей популяции) 1,8 (во всей популяции)	9,3 (во всей популяции) 6,6 (во всей популяции)
FRESCO-2 [38]	III	Фруквинтиниб vs плацебо в ≥ 3L	*KRAS*-: 170 *KRAS*+: 291 *KRAS*-: 85 *KRAS*+: 145	2 (во всей популяции) 0 (во всей популяции)	*KRAS*-: 3,7 *KRAS*+: 3,6 *KRAS*-: 1,9 *KRAS*+: 1,8	*KRAS*-: 7,7 *KRAS*+: 7,1 *KRAS*-: 4,4 *KRAS*+: 5,1

ЧОО — частота объективного ответа, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость, НД — не достигнута.

Table 1. Clinical trial results for new treatment regimens in patients with KRAS-mut mCRC

Clinical trial	Phase	Regimen	No of patients	ORR, %	mPFS, mo	mOS, mo
Chemoimmunotherapy						
KEYNOTE-651 [22]	Ib	Pembrolizumab + mFOLFOX-7 in 1L (arm B) Pembrolizumab + FOLFIRI in 2L (arm D)	*KRAS*-: 14 *KRAS*+: 19 *KRAS*-: 15 *KRAS*+: 18	*KRAS*-: 71 *KRAS*+: 53 *KRAS*-: 47 *KRAS*+: 6	*KRAS*-: 8.6 *KRAS*+: 9.3 *KRAS*-: 16.4 *KRAS*+: 2.3	*KRAS*-: 29.5 *KRAS*+: 23.4 *KRAS*-: NA *KRAS*+: 21.6
MEDITREME [26]	Ib/II	Durvalumab + tremelimumab + mFOLFOX-6 in 1L	57	65	8.2	NA
NIVACOR [24]	II	Nivolumab + FOLFOXIRI + bevacizumab in 1L	73	79	9.8	–
CheckMate 9X8 [25]	II/III	Nivolumab + mFOLFOX-6 + bevacizumab vs mFOLFOX-6 + bevacizumab in 1L	*KRAS*-: 72 *KRAS*$^{G12D/V/C}$: 28 *KRAS* $^{non\ G12D/V/C}$: 27 *KRAS*-: 31 *KRAS*$^{G12D/V/C}$: 17 *KRAS* $^{non\ G12D/V/C}$: 19	60 in the overall population 46 in the overall population	*KRAS*-: 11,9 *KRAS*$^{G12D/V/C}$: 12,0 *KRAS* $^{non\ G12D/V/C}$: 10.6 *KRAS*-: 14.0 *KRAS*$^{G12D/V/C}$: 10.3 *KRAS* $^{non\ G12D/V/C}$: 11.4	29.2 in the overall population NA in the overall population
New drugs						
Ahn D.H. et al. [36]	Ib	Onvansertib + FOLFIRI + bevacizumab in 2L	18	43,8	12,6	–
FRESCO [37]	III	Fruquintinib vs placebo in ≥ 3L	*KRAS*-: 157 *KRAS*+: 121 *KRAS*-: 74 *KRAS*+: 64	4.7 in the overall population 0 in the overall population	3.7 in the overall population 1.8 in the overall population	9.3 in the overall population 6.6 in the overall population
FRESCO-2 [38]	III	Fruquintinib vs placebo in ≥ 3L	*KRAS*-: 170 *KRAS*+: 291 *KRAS*-: 85 *KRAS*+: 145	2 in the overall population 0 in the overall population	*KRAS*-: 3.7 *KRAS*+: 3.6 *KRAS*-: 1.9 *KRAS*+: 1.8	*KRAS*-: 7.7 *KRAS*+: .7.1 *KRAS*-: 4.4 *KRAS*+: 5.1

ORR — overall response rate, PFS — progression free survival, OS — overall survival, NA — not achieved.

Таблица 2. Ключевые различия *KRAS*^{G12C}-ингибиторов

	Соторасиб	Адаграсиб	Диварасиб
Доза препарата	960 мг/сут.	600 мг 2 р/сут.	400 мг/сут.
Период полувыведения (T1/2), ч.	5,5 ± 1,8	23	17,6 ± 2,7
Медиана Tmax, ч.	1	6	2

Table 2. Key differences between *KRAS*^{G12C}-inhibitors

	Sotorasib	Adagrasib	Divarasib
Dose of drug	960 mg QD	600 mg BID	400 mg QD
Half-life (T1/2), h.	5.5 ± 1.8	23	17.6 ± 2.7
Median Tmax, h.	1	6	2

Таблица 3. Результаты клинических исследований по применению KRAS-ингибиторов в монорежиме или в сочетании с другими препаратами у пациентов с *KRAS*^{G12C}-позитивным мКРР

Клиническое исследование	Фаза	Препарат	Количество пациентов	ЧОО, %	мВБП, мес.	мОВ, мес.	НЯ ≥ 3 ст. тяж., %
CodeBreaK 100 [29]	I/II	Соторасиб	42	7,1	4,0	–	52,7 (во всей популяции)
KRYSTAL-1 [28]	I/II	Адаграсиб	43	19	5,6	19,8	34
Sacher A. и соавт. [30]	I	Диварасиб 50–400 мг Диварасиб 400 мг	55 39	29,1 35,9	5,6 6,9	–	7 –
CodeBreaK 101 [31]	Ib	Соторасиб + панитумумаб	40	30,0	5,7	15,2	27
CodeBreaK 101 [32] (arm H)	Ib	Соторасиб + панитумумаб + FOLFIRI	33	58,1	–	–	45,5
CodeBreaK 300 [33]	III	Соторасиб 960 мг + панитумумаб Соторасиб 240 мг + панитумумаб Регорафениб или трифлуридин/типирацил	53 53 54	26,4 5,7 0	5,6 3,9 2,2	–	35,8 30,2 43,1
KRYSTAL-1 [28]	I/II	Адаграсиб + цетуксимаб	32	46	6,9	13,4	16
Desai J. и соавт. [34] (arm C)	Ib	Диварасиб + цетуксимаб	24	62,5	8,1	–	44,8

ЧОО — частота объективного ответа, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость, НЯ — нежелательные явления.

Table 3. The outcomes of clinical trials involving KRAS inhibitors alone or in combination with other drugs for patients with *KRAS*^{G12C}-positive mCRC

Clinical trial	Phase	Drug	No of patients	ORR, %	mPFS, mo	mOS, mo	AEs grade ≥ 3, %
CodeBreaK 100 [29]	I/II	Sotorasib	42	7.1	4.0	–	52.7 (in the overall population)
KRYSTAL-1 [28]	I/II	Adagrasib	43	19	5.6	19.8	34
Sacher A. et al. [30]	I	Divarasib 50–400 mg Divarasib 400 mg	55 39	29.1 35.9	5.6 6.9	–	7 –
CodeBreaK 101 [31]	Ib	Sotorasib + panitimumab	40	30.0	5.7	15.2	27
CodeBreaK 101 [32] (arm H)	Ib	Sotorasib + panitimumab + FOLFIRI	33	58.1	–	–	45.5
CodeBreaK 300 [33]	III	Sotorasib 960 mg + panitimumab Sotorasib 240 mg + panitimumab Regorafenib or trifluridine-tipiracil	53 53 54	26.4 5.7 0	5.6 3.9 2.2	–	35.8 30.2 43.1
KRYSTAL-1 [28]	I/II	Adagrasib + cetuximab	32	46	6.9	13.4	16
Desai J. et al. [34] (arm C)	Ib	Divarasib + cetuximab	24	62.5	8.1	–	44.8

ORR — overall response rate, PFS — progression free survival, OS — overall survival, AEs — adverse events.

4. Новые анти-VEGF МКА

Фруквинтиниб — новый лекарственный препарат, разработанный в Китае. Представляет собой пероральный высокоселективный ингибитор рецепторов VEGF. Положительные результаты двух рандомизированных клинических исследований III фазы (FRESCO и FRESCO-2) позволили FDA одобрить фруквинтиниб для пациентов с мКРР, ранее получивших несколько линий терапии [37, 38]. При этом для пациентов с *KRAS*-позитивным мКРР фруквинтиниб, по всей видимости, лучше использовать после всех исчерпанных возможностей, включая ранее перенесенную терапию регорафенибом и/или трифлуридином/типирацилом, согласно результатам исследования FRESCO-2 (табл. 1) [38].

В настоящее время запущено сразу несколько клинических испытаний, оценивающих эффективность фруквинтиниба в различных комбинациях, например с mFOLFOX6/FOLFIRI во II линии у пациентов с *KRAS* mut мКРР (NCT05522738, NCT05634590) или с mFOLFOX6/FOLFIRI в I линии вне зависимости от статуса генов *KRAS/BRAF* (NCT05004441). Кроме того, изучается эффективность поддерживающей терапии фруквинтинибом в монорежиме (NCT04296019) в сочетании с капецитабином (NCT05016869) или попеременно с бевацизумабом и капецитабином (NCT05659290).

Заключение

С точки зрения молекулярно-генетического профиля, колоректальный рак представляет собой весьма гетерогенную группу опухолей, отличающихся механизмами канцерогенеза, агрессивностью течения опухолевого процесса и чувствительностью к противоопухолевому лекарственному лечению, что во многом определяет прогноз заболевания. Выявление мутаций в гене RAS (*KRAS, NRAS*) является первым шагом на пути персонализированного подхода терапии больных метастатическим раком толстой кишки. Не все противоопухолевые препараты эффективны в случае наличия мутаций в генах RAS. До последнего времени доступной терапевтической опцией для пациентов с *KRAS*-mut мКРР являлись цитостатическая терапия, а из таргетных препаратов — только антиангиогенно направленная терапия. Развитие молекулярной генетики, клинической фармакологии позволило создать абсолютно новую группу таргетных препаратов, ингибирующих белок, который образуется при мутации в гене $KRAS^{G12C}$; разработан и изучается высокоселективный ингибитор PLK1, мишенью для которого является polo-подобная киназа 1 (Polo-like kinase 1, PLK1), внедряются новые анти-VEGFR МКА, что существенно расширяет спектр эффективных препаратов и, следовательно, терапевтические возможности для пациентов с *KRAS*-mut мКРР.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors declare no conflict of interests.

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Fundig
The work was performed without external funding.

Участие авторов
Телетаева Г.М. — идея публикации;
Дегтярёва Е.А., Телетаева Г.М., Бабошкина Л.С. — поиск литературы, написание текста статьи;
Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Имянитов Е.Н. — 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
Gulfia M. Teletaeva proposed the idea for publication.
Ekaterina A. Degtiareva, Gulfia M. Teletaeva and Lilia S. Baboshkina carried out literature research and drafted the article.
Gulfia M. Teletaeva, Tatiana Yu. Semiglazova and Evgeniy N. Imyanitov revised the article.
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. 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: 10.3390/ijms24054868.
2. Cremolini C., Antoniotti C., Stein A., et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020: JCO2001225.-DOI: 10.1200/JCO.20.01225.
3. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369(11): 1023-34.-DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
4. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T., et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(10): 1065-75.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
5. Van Cutsem E., Yaeger R., Delord J.P., et al. Phase Ib/II Study of the efficacy and safety of binimetinib (MEK162) plus panitumumab for mutant or wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2023; 28(12): e1209-e1218.-DOI: 10.1093/oncolo/oyad210.

6. Bennouna J., Sastre J., Arnold D., et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(1): 29-37.-DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
7. Fernández Montes A., Martínez Lago N., Covela Rúa M., et al J. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers. *Cancer Med.* 2019; 8(3): 882-889.-DOI: 10.1002/cam4.1903.
8. Obermannová R., van Cutsem E., Yoshino T., et al. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Ann Oncol.* 2016; 27(11): 2082-2090.-DOI: 10.1093/annonc/mdw402.
9. Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения пациентов раком толстой кишки: дис. … д-ра мед. наук. М., 2018. 414 с. [Fedyanin M.Yu. Modern clinical and molecular biological platform for the treatment of patients with colon cancer: dis. ... Doctor of Medical Sciences, Moscow. 2018.;414 (In Rus)].
10. Osumi H., Takashima A., Ooki A., et al. A multi-institutional observational study evaluating the incidence and the clinicopathological characteristics of NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Transl Oncol.* 2023; 35: 101718.-DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101718.
11. Albuquerque J., Neto da Silva D., Padrão T., et al. Loss of RAS mutations in liquid biopsies of patients with multi-treated metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2024; 29(3): e337-e344.-DOI: 10.1093/oncolo/oyad299.
12. Harada K., Yuki S., Kawamoto Y., et al. Anti-epidermal growth factor receptor treatment for patients with Neo*RAS* wild-type metastatic colorectal cancer: a case report of two cases. *Ther Adv Med Oncol.* 2023; 15: 17588359231216090.-DOI: 10.1177/17588359231216090.
13. Eng C., Kim T.W., Bendell J., et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(6): 849-861.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0.
14. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 303-12.-DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
15. Li J., Qin S., Xu R., et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6): 619-29.-DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
16. Mayer R.J., van Cutsem E., Falcone A., et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(20): 1909-19.-DOI: 10.1056/NEJMoa141432.
17. van de Haar J., Ma X., Ooft S.N., et al. Codon-specific KRAS mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Nat Med.* 2023; 29(3): 605-614.-DOI: 10.1038/s41591-023-02240-8.
18. Prager G.W., Taieb J., Fakih M., et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(18): 1657-1667.-DOI: 10.1056/NEJMoa2214963.
19. Tabernero J., Taieb J., Fakih M., et al. Impact of $KRAS^{G12}$ mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. *ESMO Open*. 2024; 9(3): 102945.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102945.
20. Basso M., Signorelli C., Calegari M.A., et al. Efficacy of regorafenib and trifluridine/tipiracil according to extended RAS evaluation in advanced metastatic colorectal cancer patients: a multicenter retrospective analysis. *Target Oncol.* 2024; 19(3): 371-382.-DOI: 10.1007/s11523-024-01050-3.
21. Nevala-Plagemann C., Sama S., Ying J., et al. A real-world comparison of regorafenib and trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer in the United States. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(3): 257-264.-DOI: 10.6004/jnccn.2022.7082.
22. Kim R., Tehfe M., Kavan P., et al. Pembrolizumab Plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for microsatellite stable/mismatch repair-proficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-651 cohorts B and D. *Clin Colorectal Cancer.* 2024; 23(2): 118-127.e6.-DOI: 10.1016/j.clcc.2024.03.001.
23. Edin S., Gylling B., Li X., et al. Opposing roles by KRAS and BRAF mutation on immune cell infiltration in colorectal cancer — possible implications for immunotherapy. *Br J Cancer.* 2024; 130(1): 143-150.-DOI: 10.1038/s41416-023-02483-9.
24. Damato A., Bergamo F., Antonuzzo L., et al. Phase II study of nivolumab in combination with FOLFOXIRI/bevacizumab as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer RAS/BRAF mutated (mut): NIVACOR trial (GOIRC-03-2018). *J Clin Oncol.* 2022; 40: 16_suppl, 3509-3509.-DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3509.
25. Lenz H.J., Parikh A., Spigel D.R., et al. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2024; 12(3): e008409.-DOI: 10.1136/jitc-2023-008409.
26. Thibaudin M., Fumet J.D., Chibaudel B., et al. First-line durvalumab and tremelimumab with chemotherapy in RAS-mutated metastatic colorectal cancer: a phase 1b/2 trial. *Nat Med.* 2023; 29(8): 2087-2098.-DOI: 10.1038/s41591-023-02497-z.
27. Ostrem J.M., Peters U., Sos M.L., et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature*. 2013; 503(7477): 548-51.-DOI: 10.1038/nature12796.
28. Yaeger R., Weiss J., Pelster M.S., et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated $KRAS^{G12C}$. *N Engl J Med*. 2023; 388(1): 44-54.-DOI: 10.1056/NEJMoa2212419.
29. Hong D.S., Fakih M.G., Strickler J.H., et al. $KRAS^{G12C}$ inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020; 383(13): 1207-1217.-DOI: 10.1056/NEJMoa1917239.
30. Sacher A., LoRusso P., Patel M.R., et al. Single-agent divarasib (GDC-6036) in solid tumors with a $KRAS^{G12C}$ mutation. *N Engl J Med.* 2023; 389(8): 710-721.-DOI: 10.1056/NEJMoa2303810.
31. Kuboki Y., Fakih M., Strickler J., et al. Sotorasib with panitumumab in chemotherapy-refractory $KRAS^{G12C}$-mutated colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med.* 2024; 30(1): 265-270.-DOI: 10.1038/s41591-023-02717-6.
32. Hong D.S., Kuboki Y., Strickler J.H., et al. Sotorasib (Soto) plus panitumumab (Pmab) and FOLFIRI for previously treated $KRAS^{G12C}$-mutated metastatic colorectal cancer

(mCRC): CodeBreaK 101 phase 1b safety and efficacy. *J Clin Oncol*. 2023; 41: 16_suppl, 3513-3513.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3513.

33. Fakih M.G., Salvatore L., Esaki T., et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated *KRAS*^{G12C}. *N Engl J Med.* 2023; 389(23): 2125-2139.-DOI: 10.1056/NEJMoa2308795.
34. Desai J., Alonso G., Kim S.H., et al. Divarasib plus cetuximab in *KRAS*^{G12C}-positive colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med.* 2024; 30(1): 271-278.-DOI: 10.1038/s41591-023-02696-8.
35. Ran Z., Chen W., Shang J., et al. Clinicopathological and prognostic implications of polo-like kinase 1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gene.* 2019; 721: 144097.-DOI: 10.1016/j.gene.2019.144097.
36. Ahn D.H., Barzi A, Ridinger M, et al. Onvansertib in combination with FOLFIRI and bevacizumab in second-line treatment of KRAS-mutant metastatic colorectal cancer: a phase Ib clinical study. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(10): 2039-2047.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3053.
37. Li J., Qin S., Xu R.H., et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The FRESCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(24): 2486-2496.-DOI: 10.1001/jama.2018.7855.
38. Dasari A., Lonardi S., Garcia-Carbonero R., et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023; 402(10395): 41-53.-DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9.

Поступила в редакцию / Received / 07.11.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 22.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfia M. Teletaeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9365-8554.
Екатерина Александровна Дегтярёва / Ekaterina A. Degtiareva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8533-1770.
Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4305-6691.
Лилия Сергеевна Бабошкина / Lilia S. Baboshkina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5079-3382.
Евгений Наумович Имянитов / Evgeniy N. Imyanitov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616.351-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2207

© Г.А. Янус[1,2], А.Г. Иевлева[1,2], Д.Е. Мартыненко[2], А.Н. Ершова[1,2], А.А. Перевалова[2], С.Н. Алексахина[2], Е.Н. Имянитов[1,2,3]

Актуальные тенденции в поиске биомаркеров эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Grigory A. Yanus[1,2], Aglaya G. Iyevleva[1,2], Darya E. Martynenko[2], Anastasia N. Ershova[1,2], Arina A. Perevalova[2], Svetlana N. Aleksakhina[2], Evgeny N. Imyanitov[1,2,3]

Current Trends in the Search for Biomarkers of the Immune Response Checkpoint Blockers Efficacy in Colorectal Cancer

[1]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Микросателлитная нестабильность (high-level microsatellite instability, MSI-H) является основным предиктивным маркером ответа на иммунотерапию пациентов с раком толстой кишки (РТК). Несмотря на очевидную пользу этого показателя, он не позволяет с высокой точностью предсказать длительный эффект от применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО): до половины пациентов с метастатическим MSI-H РТК имеют первичную или приобретённую резистентность к терапии. Вместе с тем позитивный эффект иммунотерапии возможен и в отсутствие MSI-H. Значительные усилия исследователей направлены на то, чтобы идентифицировать дополнительные факторы, связанные с ответом на ИКТИО, и найти пути индуцировать чувствительность к этой разновидности лечения. В настоящем обзоре суммированы накопленные сведения и новые тенденции в сфере изучения факторов, обуславливающих успех иммунотерапии. В частности, обсуждаются значение свойств опухолевого микроокружения, включая субпопуляционный состав иммунного инфильтрата; наследственно-обусловленные и приобретенные особенности функционирования иммунной системы, роль соматических мутаций в различных сигнальных каскадах, роль состава кишечной микрофлоры и др.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; MSI-H; колоректальный рак; иммунотерапия; прогностические маркеры; микроокружение опухоли; блокаторы контрольных точек иммунного ответа

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (2): 297-305.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2207

High-level microsatellite instability (MSI-H) is a major predictive marker of response to immunotherapy in patients with colorectal cancer (CRC). Despite its apparent utility, it does not accurately predict long-term benefit from immune checkpoint inhibitors (ICIs): up to half of patients with metastatic MSI-H CRC demonstrate primary or acquired resistance to therapy. Meanwhile, immunotherapy may be beneficial even in the absence of MSI-H. Considerable research effort has been devoted to identifying additional factors associated with response to ICI and finding ways to induce sensitivity to this type of treatment. This review summarizes the accumulated evidence and emerging trends in the study of factors that determine the success of immunotherapy. In particular, the importance of characteristics of the tumor microenvironment, including the subpopulation composition of the immune infiltrate; inherited and acquired characteristics of immune system function; the role of somatic mutations in various molecular signaling cascades; the role of the intestinal microbiome, etc. are discussed.

Keywords: microsatellite instability; MSI-H; colorectal cancer; immunotherapy; predictive markers; tumor microenvironment; immune response checkpoint inhibitors

For Citation: Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva, Darya E. Martynenko, Anastasia N. Ershova, Arima A. Perevalova, Svetlana N. Aleksakhina, Evgeny N. Imyanitov. Current trends in the search for biomarkers of the immune response checkpoint blockers efficacy in colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 297-305. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2207

✉ Контакты: Янус Григорий Аркадьевич, octavedoctor@yandex.ru

Введение

Основной предиктивный маркер эффективности иммунотерапии при раке толстой кишки (РТК) — это присутствие в опухоли микросателлитной нестабильности (high-level microsatellite instability, MSI-H) или дефицита системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR). При метастатическом MSI-H РТК объективный ответ на монотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) PD1/PD-L1 наблюдается у 31–44 % пациентов, и достигает 65–70 % при использовании комбинации блокаторов PD1/PD-L1 и CTLA4 [1–4]. Применение ИКТИО в неоадъювантном режиме имеет ещё большую эффективность — подавляющее большинство больных с местно-распространёнными MSI-H опухолями (до 75 %) демонстрируют полный патоморфологический ответ на лечение [5–9]. Хорошие результаты иммунотерапии при микросателлитной нестабильности объясняются высокой иммуногенностью таких опухолей, что связано как с общим повышением количества соматических мутаций при MSI-H (высокой мутационной опухолевой нагрузкой), так и высокой способностью характерных именно для дефицита системы MMR мутаций формировать презентируемые иммунной системе неоэпитопы. Вместе с тем до 50 % поздних форм MSI-H РТК демонстрируют первичную или вторичную резистентность к ИКТИО. Также было показано, что иммунотерапия может быть полезной и при микросателлит-стабильных опухолях как местно-распространённых, так и РТК поздних стадий [5, 10, 11]. Одни из наиболее перспективных направлений поиска дополнительных факторов, влияющих на эффект иммунотерапии, изучение местных (внутриопухолевых) и системных особенностей функционирования иммунной системы. Данный обзор призван охарактеризовать основные результаты поиска биомаркеров эффективности ИКТИО и успехи исследований последних лет (рис. 1).

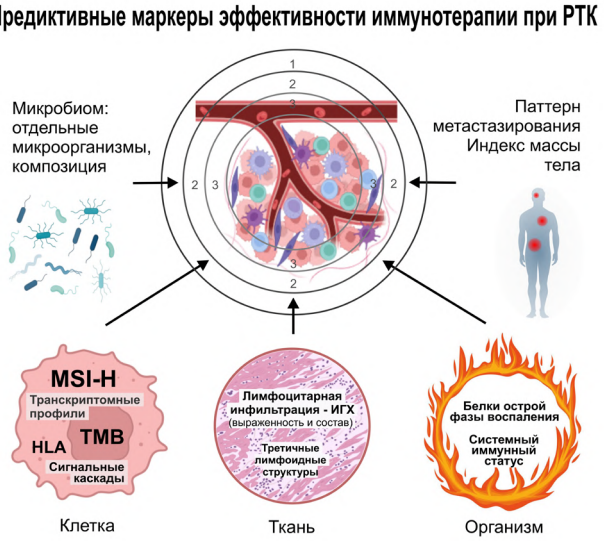


Рис. 1. Многообразие факторов, влияющих на эффективность ИКТИО при РТК

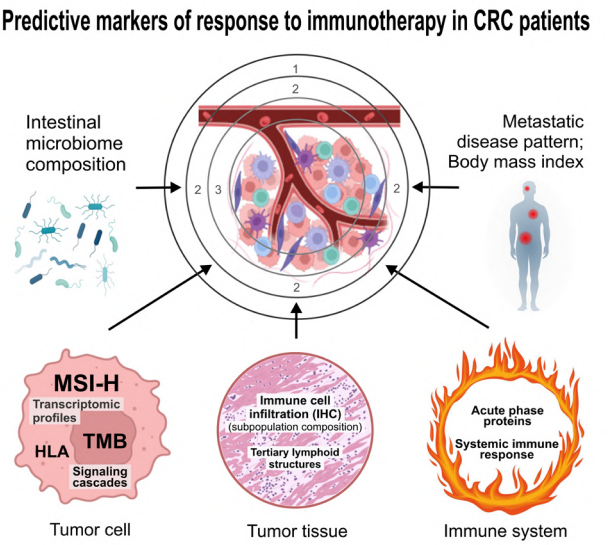


Fig. 1. The variety of factors influencing the efficacy of ICI in CRC

Вариабельность аллельного состава компонентов системы главного комплекса гистосовместимости (HLA)

Репертуар презентируемых на мембране клетки неоантигенов зависит от индивидуальной аллельной композиции системы HLA. Было высказано предположение, что врожденная или приобретенная опухолевой клеткой гомозиготность по локусам HLA снижает эффективность презентации неоантигенов иммунной системе [12]. Некоторые исследования частично подтверждают эту гипотезу. Так, оказалось, что гомозиготность по локусам HLA увеличивает риск развития колоректального рака (как связанного, так и не связанного с микросателлитной нестабильностью) [13], а носительство родственных аллелей HLA способствует снижению эффективности иммунотерапии гастроинтестинальных опухолей при одинаковом уровне мутационной опухолевой нагрузки (TMB) [14]. В исследованиях, анализирующих врожденный аллельный состав локусов HLA и их соматические мутации совместно с уровнем мутационной опухолевой нагрузки, также подтверждается предиктивное значение этих маркеров [15, 16]. Можно отметить, что инактивация одной или обеих копий HLA в опухоли может происходить как за счет крупной делеции (потери гетерозиготности), так и в результате других типов мутационных событий. Например, недавно было обнаружено, что в 13 % MSI-H РТК встречаются микроинсерции/делеции в микросателлитных последовательностях кодирующей области локусов HLA-A и HLA-B [17]. В исследовании Filip и соавт. (2023)

использовался новый подход к оценке статуса системы HLA: была проанализирована аллель-специфическая потеря экспрессия локусов HLA, которая оказалась связана со снижением эффективности иммунотерапии [18].

Мутации в генах антиген-презентирующей системы и каскада интерферона-гамма

Известно, что мутации в генах антиген-презентирующей системы и сигнального каскада интерферона-гамма (активатор экспрессии HLA) — частый механизм резистентности к иммунотерапии при раке легкого и меланоме [19]. В MSI-H/dMMR РТК очень часто встречаются мутации в подобных локусах, например, в гене бета-микроглобулина (B2M), одного из необходимых компонентов комплекса HLA I типа [20, 21]. Парадоксально, но MSI-H/dMMR РТК с мутациями в гене B2M демонстрируют такой же или даже лучший ответ на ИКТИО, чем опухоли без подобных мутаций [22, 23]. Существует предположение, что эффекторами иммунотерапии в таких случаях служат несколько разновидностей т.н. γδ Т-клеток [24]. Эти малоизученные категории лимфоцитов обладают способностью как к антиген-опосредованному, так и неспецифическому цитотоксическому иммунному ответу, инфильтрируют неоплазмы с утратой HLA, обильно экспрессируют PD1 и могут активироваться анти-PD1 ингибиторами [24, 25]. Их способность к специфической иммунной реакции, не нуждающейся в наличии на мембране HLA I типа, до сих пор пока не получила физиологического объяснения [24–26].

Функционирование антиген-презентирующего аппарата зависит от работы нескольких сигнальных каскадов в клетке. Прежде всего это уже упомянутый сигнальный каскад гамма-интерферона (IFNG). Активация гамма-интерферона и сопряжённый с ней транскрипционный профиль связаны с лучшим ответом на иммунотерапию в микросателлит-стабильных и нестабильных РТК [27–29]. Подобный транскрипционный профиль характерен для приблизительно половины MSI-H/dMMR РТК [30]. Интересно, что среди MSI-H/dMMR РТК спорадические опухоли чаще характеризуются связанным с интерфероном профилем экспрессии, чем опухоли, возникающие в контексте синдрома Линча [31]. Для MSI-H опухолей также характерна высокая частота мутаций в генах JAK1/2, играющих ключевую роль в ответе клетки на интерферон [32, 33]. Аналогично утрате HLA, если в случае многих опухолевых локализаций инактивирующие мутации в генах каскада гамма-интерферона (JAK1/2) традиционно рассматриваются как предиктор отсутствия пользы от назначения иммунотерапии, с MSI-H/dMMR РТК дело обстоит совершенно обратным образом, это маркер благоприятного ответа [19, 33, 30]. Пример MSI-H/dMMR неоплазм заставил пересмотреть оценку роли JAK1 в контексте иммунотерапии и в некоторых иных опухолях: оказалось, что в ряде случаев прерывание интерферонового сигнала действует на иммунное микроокружение опухоли стимулирующим образом [34].

Сигнальные каскады Wnt, TGF-beta, RTK-RAS-MAPK

Хотя мутации в генах соответствующих каскадов встречаются в любых категориях РТК, экспрессионный профиль, соответствующий гиперактивации сигнальных каскадов Wnt и TGF-beta, реже встречается в РТК с микросателлитной нестабильностью, чем в MSS/pMMR РТК [28]. Транскрипционные профили, характерные для выраженного ответа на эти цитокины, способствуют иммуносупрессии и обладают негативной предиктивной значимостью в отношении иммунотерапии [28, 35]. В случае сигнального каскада PTEN/AKT/MTOR показана негативная предиктивная значимость мутаций в генах PTEN и AKT1 [36, 37]. Ситуация с мутациями в гене PIK3CA, формально относящемся к тому же сигнальному каскаду, более сложна, по крайней мере, в случае MSS/pMMR РТК они обладают скорее позитивным предиктивным значением в отношении иммунотерапии [38]. Возможно, причина этого состоит в высокой потенциальной иммуногенности некоторых частых мутаций в гене PIK3CA, а также в различном биологическом значении мутаций в разных доменах этого гена. В MSI-H/dMMR РТК часто встречаются повреждения сигнального каскада RTK-RAS-MAPK, в частности, мутация BRAF V600E, реже — частые мутации в генах RAS, транслокации NTRK1-3, ALK, RET [39, 40]. По-видимому, никакие из этих событий не влияют на эффективность иммунотерапии, хотя свидетельства в отношении онкогенных транслокаций тирозинкиназ пока единичны [28, 41, 42].

Экспрессионные молекулярные подтипы РТК

В 2015 г. на основании комплексного анализа экспрессионных профилей нескольких тысяч случаев рака толстой кишки была разработана классификация РТК, включающая 4 «консенсусных» молекулярных подтипа (consensus molecular subtypes, CMS1-4) [43]. MSI-H/dMMR РТКв соответствии с этой классификацией наиболее часто относятся к 1 и 4 молекулярному подтипу, а наиболее редко — ко 2 подтипу. CMS1 ассоциирован с выраженной экспрессией различных иммунных маркеров, и, в частности, генов каскада гамма-интерферона; это предиктивный маркер высокой эффективности иммунотерапии [33, 44]. Напротив, для CMS4 характерна активация каскада TGF-beta со стороны стромальных клеток и плохой ответ на ИКТИО даже в случае MSI-H/dMMR РТК [43, 45, 35].

Экспрессия PD-L1

В случае ряда опухолевых локализаций предиктивным маркером, который используется при назначении иммунотерапии, является экспрессия PD-L1. Уже в первых исследованиях на эту тему стало ясно, что для опухолевых клеток MSI-H/dMMR РТК экспрессия PD-L1 не характерна, она наблюдается на различных клетках микроокружения и более выражена в области инвазивного фронта опухоли [21, 46]. Клинические испытания показали, что различные количественные пороги белковой экспрессии PD-L1 не позволяют предсказать ответ MSI-H/dMMR РТК на иммунотерапию [47, 48]. Попытка оценить суммарную экспрессию белков и мРНК контрольных точек иммунного ответа в РТК позволила выяснить, что экспрессия целого ряда «классических» иммунных молекул (CTLA4, IDO1, LAG3, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIGIT), взятых по отдельности, коррелирует друг с другом, а также с MSI-H и TMB, но не образует общего универсального иммунного экспрессионного профиля [49].

Лимфоцитарная инфильтрация опухоли

На микроскопическом уровне морфологическим коррелятом потенциальной иммуногенности служит лимфоцитарная инфильтрация. В ходе клинических испытаний иммунотерапии при MSI-H/dMMR РТК не было зафиксировано ассоциации между общей плотностью инфильтрации Т-лимфоцитами (CD3+ клетки) и ответом на иммунотерапию [47]. Основными эффекторами анти-PD1/PD-L1 ингибиторов служат CD8+ Т-киллеры, однако суммарная плотность инфильтрации опухоли этими клетками также не связана с вероятностью ответа, хотя в опухолях, ответивших на лечение, наблюдалась несколько большая плотность CD8+ клеток в области инвазивного фронта [47]. Хотя клинический опыт иммунотерапевтического лечения MUTYH-ассоциированного РТК ограничивается единичными наблюдениями, можно отметить, что для таких опухолей также характерна выраженная инфильтрация Т-киллерами [50].

Отсутствие предиктивного значения инфильтрации CD8+ клетками может быть связано с отсутствием учета пространственного распределения иммунных клеток, с недооценкой гетерогенности CD8+ клеток или с наличием CD8-негативных эффекторов иммунотерапии. Для оценки иммунного инфильтрата был разработан интегративный маркер Immunoscore, оценивающий отношение CD8+/CD3+ клеток в центре и на периферии опухоли. Определённую предиктивную значимость в отношении иммунотерапии РТК имеет его модификация, оценивающая экспрессию PD-L1, CD8 и дистанцию между лимфоцитами и PD-L1-экспрессирующими клетками, Immunoscore IC [11]. Важно, что в недавнем исследовании эффективности химиоиммунотерапии неселектированного метастатического РТК (AtezoTRIBE) этот маркер оказался способен не только разграничить случаи dMMR РТК со стойким ответом и ранними рецидивами, но и выявил подгруппу из 32 % случаев pMMR РТК, которым принесло пользу добавление в терапевтическую схему анти-PD-L1 антитела [11].

Недостаточно изучена пока роль интра- и периопухолевых образований из иммунных клеток, таких как т. н. «третичные лимфоидные структуры», значимые для прогноза эффективности иммунотерапии опухолей различных локализаций, а также роль экспрессии хемокинов, связанных с их формированием (CXCL9, CXCL13 и т. д.) [51]. В ряде исследований для местнораспространенного MSS/pMMR РТК показана предиктивная роль инфильтрации особым подтипом Т-киллеров, CD8+PD1+ клетками [5, 10]. В недавней работе у пациентов, достигших полной эрадикации опухоли, наблюдалась высокая экспрессия Ki-67, CTLA4 и PD1 среди CD8+ клеток, инфильтрировавших опухоль до начала лечения [10]. Негативным предиктивным значением обладала инфильтрация Т-регуляторными лимфоцитами, особенно CD45RA−FoxP3hiCD4+ эффекторным подтипом [10]. Возможно, дополнительное уточнение биологических подтипов присутствующих в опухоли Т-клеток позволит повысить предиктивную значимость анализа лимфоцитарной инфильтрации. В ряде подобных работ важным значением для реализации эффекта ИКТИО имели TCF-1+PD-1+CD8+Т-клетки (precursor exhausted T-cells, Tpex); опухольспецифичные Т-клетки памяти (tumor-specific T-memory cells, Ttsm), выявляемые в лимфатических узлах, дренирующих опухоль; антигенпрезентирующие макрофаги (CD68+CD74+PD-L1+ клетки) и др. [28, 29, 52–55]. Заслуживает внимания недавнее исследование, показавшее, что схожие по экспрессионным маркерам разновидности CD8+ клеток, инфильтрирующих MSS/pMMR и MSI-H/dMMR РТК, могут различаться по специфичности Т-клеточных рецепторов [29]. Если в MSI-H/dMMR РТК такие клетки реагируют на неоантигены, в MSS/pMMR опухолях очень схожий подтип лимфоцитов может реагировать, например, на промежуточные продукты синтеза рибофлавина микрофлорой кишки. Эти клетки не вносят вклад в эрадикацию опухоли, хотя участвуют в формировании выраженной инфильтрации и обладают высокой экспрессией PD1 и IFNG. Наконец, очень мало изучена на данный момент предиктивная значимость инфильтрации γδ Т-клетками — CD8-негативными эффекторными лимфоцитами, способными атаковать опухоль, утратившую главный комплекс

гистосовместимости [24]. В целом, изучение иммунологических характеристик микроокружения опухоли представляется очень перспективным, но на сегодняшний день неясно, удастся ли получить на основе подобных исследований простые интегративные предиктивные маркеры, которые возможно будет внедрить в рутинную ИГХ- или молекулярную диагностику.

Системный иммунный статус организма

Помимо свойств опухолевой клетки и характеристик микроокружения, определенный вклад в обеспечение эффективности иммунотерапии может вносить системный иммунный статус организма, наличие системных воспалительных изменений. Для многих опухолевых локализаций негативными предиктивными факторами при иммунотерапии являются повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), тромбоцитоз и моноцитоз, эозинопения, повышение С-реактивного белка, аномально высокий или низкий уровень конкретных подтипов лимфоцитов или интерлейкинов и т. д. [56]. Изучение системных иммунологических факторов при лечении РТК ИКТИО отстает от аналогичных исследований в отношении меланомы или немелкоклеточного рака легкого. Тем не менее общие закономерности, например, негативное значение повышения доли нейтрофилов, тромбоцитов и моноцитов относительно доли лимфоцитов, сохраняется и в контексте MSI-H/dMMR РТК [57, 58]. Возможно, подключение анти-CTLA4 терапии нивелирует негативный эффект системного воспаления [59]. Фактически, механизм влияния NLR и иных подобных маркеров на эффективность иммунотерапии не вполне ясен. Несомненно, это факторы достаточно комплексной природы: помимо влияния непосредственно воспалительных изменений крови на реакцию лимфоцитов микроокружения неоплазмы, на результат лечения влияет и косвенно связанная с подобными факторами величина опухолевой нагрузки, и наличие инфекционных осложнений и т. д.

Иные комплексные факторы

Известным фактором, способствующим снижению эффективности иммунотерапии РТК, являются метастазы в печень и/или канцероматоз брюшины [59, 60]. Канцероматоз брюшины, вероятно, обладает в большей степени прогностическим значением, т. к. в случае MSI-H/dMMR РТК с вовлечением брюшины иммунотерапия все равно демонстрирует преимущество, по сравнению с химиотерапевтическим лечением [61].

Формирование метастатического очага в печени, как предполагается, стимулирует поглощение печенью циркулирующих активированных Т-киллеров и их уничтожение специфическим подтипом макрофагов, что приводит к системному снижению способности организма к противоопухолевому иммунному ответу [62]. Данная ситуация не уникальна для РТК и продемонстрирована в контексте метастатического рака легкого и меланомы с вовлечением печени; охарактеризован низкий уровень лимфоцитарной инфильтрации в подобных неоплазмах [63]. Напротив, изолированное метастатическое поражение легких оказывается благоприятным признаком для подключения иммунотерапии даже в ситуации MSS РТК, причины этого пока не вполне ясны [64].

Наследственный характер MSI-H/dMMR РТК, по одним данным, способствует ответу на иммунотерапию [5, 41], по другим, напротив, является негативным предиктивным маркером [47]. Следует отметить, что спорадический MSI-H/dMMR РТК чаще всего связан с гиперметилированием гена MLH1, он чаще встречается у лиц женского пола и пожилого возраста, для него больше характерна активация гамма-интерферонового каскада [31]. Вместе с тем наследственный MSI-H/dMMR РТК может быть связан с мутациями разных генов MMR (а значит, разной величиной и паттерном TMB), возникает у лиц молодого возраста, слабо или никак не связан с полом пациентов.

Еще один модификатор эффективности иммунотерапии — избыточная масса тела (ИМТ). Описан специфический мутационный профиль, характерный для возникновения опухолей на фоне высокого ИМТ [65]. Считается, что при высоком ИМТ в жировой ткани возникает хроническое воспаление, и для снижения интенсивности этого процесса реактивно стимулируется продукция PD-L1 и подобных ему белков-контрольных точек иммунного ответа [66]. В опухолях, возникающих на фоне высокого ИМТ, попадающие в кровяное русло адипогенные цитокины также могут стимулировать повышенную экспрессию толерогенных иммунных молекул [67]. Этим объясняют благоприятное предиктивное значение высокого индекса массы тела у онкологических пациентов в отношении иммунотерапии [68, 69]. На фоне ожирения лечение ИКТИО чаще сопровождается иммуноопосредованными побочными эффектами [69]. Надо отметить, что подобные иммунные реакции сами по себе часто свидетельствуют о благоприятном исходе иммунотерапевтического лечения.

Чрезвычайно сложными представляются вопросы взаимосвязи микробиома кишки, колоректального канцерогенеза и иммунотерапии. Рассмотрение этой исключительно комплексной проблемы выходит за рамки данного краткого обзора, но представляется уместным перечислить несколько установленных фактов.

Известно, что ряд микроорганизмов продуцирует генотоксичные соединения (колибактин tox+ штаммов E.coli), извращает клеточный сигналинг и/или иммунный ответ (активация каскада Wnt - F. nucleatum, многоплановое действие энтеротоксина B. fragilis), непосредственно способствуя возникновению тех или иных разновидностей колоректального рака [70–72]. Кроме того, общая композиция микрофлоры кишки может приводить к повышенной продукции генотоксичных соединений. Интересно, например, что по ряду данных избыточное разрастание бутират-продуцирующей флоры приводит к формированию специфических повреждений ДНК, которые приводят к возникновению MSI-H/dMMR РТК с онкогенными транслокациями рецепторных тирозинкиназ [73]. Помимо этого, различные метаболиты, производимые кишечными микроорганизмами, могут как стимулировать (лактобактерии), так и приводить к дисфункции Т-клеточного иммунитета (промежуточные продукты синтеза рибофлавина) [29, 74]. Известно, что некоторые отдельные представители микрофлоры, например, F. nucleatum, непосредственно ассоциированы с меньшей эффективностью иммунотерапии при РТК [75].

Заключение

Помимо микросателлитной нестабильности, описано большое разнообразие факторов, потенциально влияющих на эффект иммунотерапии. Некоторые области поиска, такие как уточнение значимости различных компонентов иммунного микроокружения опухоли или микробиома организма, исключительно активно разрабатываются, но пока еще не привели к появлению маркеров, готовых к внедрению в клиническую практику. Можно отметить, что на данном этапе большей ценностью обладают благоприятные предиктивные маркеры, позволяющие расширить круг пациентов MSS/pMMR РТК, способных получить пользу от иммунотерапии, чем предикторы неэффективности ИКТИО при MSI-H/dMMR опухолях. Создание многокомпонентной предиктивной модели, учитывающей сразу множество факторов и величину их вклада, позволило бы помочь в принятии решения о назначении иммунотерапевтического лечения, и о необходимости назначения комбинации иммунопрепаратов или добавления ИКТИО к химиотерапевтической схеме. Несомненно, прогресс в области поиска новых биомаркеров эффективности ИКТИО приведет не только к уточнению показаний к иммунотерапии, но и к разработке новых лекарственных средств и новых подходов к лечению злокачественных новообразований.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Данная работа поддержана грантом РНФ 23-15-00461.
Funding
This work was supported by the RSF grant No. 23-15-00461.

Участие авторов
Янус Г.А., Иевлева А.Г., Мартыненко Д.Е. — разработка концепции научной работы, составление черновика статьи;
Янус Г.А., Алексахина С.Н., Ершова А.Н., Перевалова А.А. — поиск и анализ данных литературы (различные аспекты), обработка данных;
Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.
Author contributions
Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva, Darya E. Martynenko developed the concept of the study, and drafted the article;
Grigory A. Yanus, Svetlana N. Aleksakhina, Anastasia N. Ershova, Arima A. Perevalova found and analyzed literature data (various aspects) and processed the data;
Aglaya G. Iyevleva, Evgeny N. Imyanitov carried out critical analysis of the work and edited the text, introducing valuable intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Overman M.J., McDermott R., Leach J.L., et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1182-1191.-DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
2. André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2207-2218.-DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
3. Lenz H.J., Van Cutsem E., Luisa Limon M., et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II checkmate 142 study. *J Clin Oncol*. 2022; 40(2): 161-170.-DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
4. Andre E., Elez E., Van Cutsem E., et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *J Clin Oncol*. 2024; 42: 3_suppl, LBA768-LBA768.
5. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. 2020; 26(4): 566-576.-DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
6. Hu H., Kang L., Zhang J., et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(1): 38-48.-DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
7. Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., et al. PD-1 Blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer.

N Engl J Med. 2022; 386(25): 2363-2376.-DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.

8. Han K., Tang J.H., Liao L.E., et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition improves organ preservation in T4bM0 colorectal cancer with mismatch repair deficiency: a retrospective observational study. *Dis Colon Rectum*. 2023; 66(10): e996-e1005.-DOI: 10.1097/DCR.0000000000002466.
9. Wang Z., Cheng S., Yao Y., et al. Long-term survivals of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant and adjuvant therapy in dMMR/MSI-H colorectal and gastric cancers. *Cancer Immunol Immunother*. 2024; 73(9): 182.-DOI: 10.1007/s00262-024-03764-9.
10. Bando H., Tsukada Y., Inamori K., et al. Preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(6): 1136-1146.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213.
11. Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., et al. GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7): 876-887.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00274-1.
12. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 2018; 359(6375): 582-587.-DOI: 10.1126/science.aao4572.
13. Tsai Y.Y., Qu C., Bonner J.D., et al. Heterozygote advantage at HLA class I and II loci and reduced risk of colorectal cancer. *Front Immunol*. 2023; 14: 1268117.-DOI: 10.3389/fimmu.2023.1268117.
14. Lu Z., Chen H., Jiao X., et al. Germline HLA-B evolutionary divergence influences the efficacy of immune checkpoint blockade therapy in gastrointestinal cancer. *Genome Med*. 2021; 13(1): 175.-DOI: 10.1186/s13073-021-00997-6.
15. Montesion M., Murugesan K., Jin D.X., et al. Somatic HLA class I loss is a widespread mechanism of immune evasion which refines the use of tumor mutational burden as a biomarker of checkpoint inhibitor response. *Cancer Discov*. 2021; 11(2): 282-292.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0672.
16. Han J., Dong Y., Zhu X., et al. Assessment of human leukocyte antigen-based neoantigen presentation to determine pan-cancer response to immunotherapy. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 1199.-DOI: 10.1038/s41467-024-45361-5.
17. Raab W.J., Mazzocchi A., Radice P., et al. Colon Cancer Immunology and Immunotherapy (CCII) study group. A microsatellite in the coding sequence of HLA-A/B is a mutation hotspot in colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology*. 2022; 162(3): 960-963.e3.-DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.006.
18. Filip I., Wang A., Kravets O., et al. Pervasiveness of HLA allele-specific expression loss across tumor types. *Genome Med*. 2023; 15(1): 8.-DOI: 10.1186/s13073-023-01154-x.
19. Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2016; 375(9): 819-29.-DOI: 10.1056/NEJMoa1604958.
20. Kloor M., Michel S., Buckowitz B., et al. Beta2-microglobulin mutations in microsatellite unstable colorectal tumors. *Int J Cancer*. 2007; 121(2): 454-8.-DOI: 10.1002/ijc.22691.
21. Challoner B.R., Woolston A., Lau D., et al. Genetic and immune landscape evolution in MMR-deficient colorectal cancer. *J Pathol*. 2024; 262(2): 226-239.-DOI: 10.1002/path.6228.
22. Middha S., Yaeger R., Shia J., et al. Majority of B2M-mutant and -deficient colorectal carcinomas achieve clinical benefit from immune checkpoint inhibitor therapy and are microsatellite instability-high. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3: PO.18.00321.-DOI: 10.1200/PO.18.00321.
23. Zhang C., Li D., Xiao B., et al. B2M and JAK1/2-mutated MSI-H colorectal carcinomas can benefit from anti-PD-1 therapy. *J Immunother*. 2022; 45(4): 187-193.-DOI: 10.1097/CJI.0000000000000417.
24. de Vries N.L., van de Haar J., Veninga V., et al. γδ T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects. *Nature*. 2023; 613(7945): 743-750.-DOI: 10.1038/s41586-022-05593-1.
25. Zhu D., Ren X., Xie W., et al. Potential of gamma/delta T cells for solid tumor immunotherapy. *Front Immunol*. 2024; 15: 1466266.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1466266.
26. Jungbluth A.A., Frosina D., Fayad M., et al. Immunohistochemical detection of gamma/delta T lymphocytes in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019; 27(8): 581-583.-DOI: 10.1097/PAI.0000000000000650.
27. Fakih M., Raghav K.P.S., Chang D.Z., et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study. *EClinicalMedicine*. 2023; 58: 101917.-DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101917.
28. Bortolomeazzi M., Keddar M.R., Montorsi L., et al. Immunogenomics of colorectal cancer response to checkpoint blockade: analysis of the KEYNOTE 177 trial and validation cohorts. *Gastroenterology*. 2021; 161(4): 1179-1193.-DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.064.
29. Borràs D.M., Verbandt S., Ausserhofer M., et al. Single cell dynamics of tumor specificity vs bystander activity in CD8+ T cells define the diverse immune landscapes in colorectal cancer. *Cell Discov*. 2023; 9(1): 114.-DOI: 10.1038/s41421-023-00605-4.
30. Cristescu R., Mogg R., Ayers M., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 2018; 362(6411): eaar3593.-DOI: 10.1126/science.aar3593.
31. Martin S., Katainen R., Taira A., et al. Lynch syndrome-associated and sporadic microsatellite unstable colorectal cancers: different patterns of clonal evolution yield highly similar tumours. *Hum Mol Genet*. 2024: ddae124.-DOI: .1093/hmg/ddae124.
32. Albacker L.A., Wu J., Smith P., et al. Loss of function JAK1 mutations occur at high frequency in cancers with microsatellite instability and are suggestive of immune evasion. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0176181.-DOI: 10.1371/journal.pone.0176181.
33. Sveen A., Johannessen B., Tengs T., et al. Multilevel genomics of colorectal cancers with microsatellite instability-clinical impact of JAK1 mutations and consensus molecular subtype 1. *Genome Med*. 2017; 9(1): 46.-DOI: 10.1186/s13073-017-0434-0.
34. Mathew D., Marmarelis M.E., Foley C., et al. Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients. *Science*. 2024; 384(6702): eadf1329.-DOI: 10.1126/science.adf1329.
35. Ratovomanana T., Nicolle R., Cohen R., et al. Prediction of response to immune checkpoint blockade in patients with metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Ann Oncol*. 2023; 34(8): 703-713.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.010.
36. Chida K., Kawazoe A., Kawazu M., et al. A low tumor mutational burden and pten mutations are predictors of a negative

response to PD-1 blockade in MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(13): 3714-3724.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0401.

37. Wang Z., Zhang Q., Qi C., et al. Combination of AKT1 and CDH1 mutations predicts primary resistance to immunotherapy in dMMR/MSI-H gastrointestinal cancer. *J Immunother Cancer*. 2022; 10(6): e004703.-DOI: 10.1136/jitc-2022-004703.
38. Nusrat M., Roszik J., Katkhuda R., et al. Association of PIK-3CA mutations (mut) with immune engagement and clinical benefit from immunotherapy in microsatellite stable (MSS) colorectal cancer (CRC) patients (pts). *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37: 15_suppl, 3604-3604.
39. 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: 10.3390/ijms24054868.
40. Mulkidjan R.S., Saitova E.S., Preobrazhenskaya E.V., et al. ALK, ROS1, RET and NTRK1-3 gene fusions in colorectal and non-colorectal microsatellite-unstable cancers. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(17): 13610.-DOI: 10.3390/ijms241713610.
41. Colle R., Lonardi S., Cachanado M., et al. BRAF V600E/RAS mutations and lynch syndrome in patients with MSI-H/dMMR metastatic colorectal cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncologist*. 2023; 28(9): 771-779.-DOI: 10.1093/oncolo/oyad082.
42. Hua H., He W., Chen N., et al. Genomic and transcriptomic analysis of MSI-H colorectal cancer patients with targetable alterations identifies clinical implications for immunotherapy. *Front Immunol*. 2023; 13: 974793.-DOI: 10.3389/fimmu.2022.974793.
43. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015; 21(11): 1350-6.-DOI: 10.1038/nm.3967.
44. Borràs, Daniel Morales, et al. Single cell dynamics of tumor specificity vs bystander activity in CD8+ T cells define the diverse immune landscapes in colorectal cancer. *Cell Discovery*. 2023; 9.1: 114.
45. Chida K., Kawazoe A., Suzuki T., et al. Transcriptomic profiling of MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors to identify determinants of responsiveness to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(10): 2110-2117.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0041.
46. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015; 5(1): 43-51.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
47. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2509-20.-DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
48. Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M., et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8): 773-779.-DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
49. Miyashita H., Bevins N.J., Thangathurai K., et al. The transcriptomic expression pattern of immune checkpoints shows heterogeneity between and within cancer types. *Am J Cancer Res*. 2024; 14(5): 2240-2252.-DOI: 10.62347/JRJP7877.
50. Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2020; 38(3): 894-898.-DOI: 10.1007/s10637-019-00842-z.
51. Feng H., Zhang S., Zhou Q., et al. Intratumor tertiary lymphatic structure evaluation predicts the prognosis and immunotherapy response of patients with colorectal cancer. *Front Immunol*. 2024; 15: 1302903.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1302903.
52. Masuda K., Kornberg A., Miller J., et al. Multiplexed single-cell analysis reveals prognostic and nonprognostic T cell types in human colorectal cancer. *JCI Insight*. 2022; 7(7): e154646.-DOI: 10.1172/jci.insight.154646.
53. Huang Q., Wu X., Wang Z., et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8+ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes. *Cell*. 2022; 185(22): 4049-4066.e25.-DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.020.
54. Huang H., Ge J., Fang Z., et al. Precursor exhausted CD8+T cells in colorectal cancer tissues associated with patient's survival and immunotherapy responsiveness. *Front Immunol*. 2024; 15: 1362140.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362140.
55. Li J., Hu H., Qin G., et al. Biomarkers of pathologic complete response to neoadjuvant immunotherapy in mismatch repair–deficient colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2023; 30(2): 368-378.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2213.
56. An H.J., Chon H.J., Kim C. Peripheral blood-based biomarkers for immune checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(17): 9414.-DOI: 10.3390/ijms22179414.
57. Corti F., Lonardi S., Intini R. et al. The Pan-Immune-Inflammation Value in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2021; 150: 155-167.-DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.043.
58. Pietrantonio F., Lonardi S., Corti F., et al. Nomogram to predict the outcomes of patients with microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(8): e003370.-DOI: 10.1136/jitc-2021-003370.
59. Saberzadeh-Ardestani B., Jones J.C., Hubbard J.M., et al. Association between survival and metastatic site in mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(2): e230400.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0400.
60. Flecchia C., Auclin E., Alouani E., et al. Primary resistance to immunotherapy in patients with a dMMR/MSI metastatic gastrointestinal cancer: who is at risk? An AGEO real-world study. *Br J Cancer*. 2024; 130(3): 442-449.-DOI: 10.1038/s41416-023-02524-3.
61. Khorfan R., Sedighim S., Caba-Molina D., et al. Improved survival with immunotherapy for microsatellite unstable colorectal cancer with peritoneal metastases. *J Surg Oncol*. 2024.-DOI: 10.1002/jso.27740.
62. Yu J., Green M.D., Li S., et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med*. 2021; 27(1): 152-164.-DOI: 10.1038/s41591-020-1131-x.
63. Tumeh P.C., Hellmann M.D., Hamid O., et al. Liver metastasis and treatment outcome with anti-PD-1 monoclonal antibody in patients with melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2017; 5(5): 417-424.-DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0325.
64. Fakih M., Wang C., Sandhu J., et al. Immunotherapy response in microsatellite stable metastatic colorectal cancer is influenced by site of metastases. *Eur J Cancer*. 2024; 196: 113437.-DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113437.
65. Afsari B., Kuo A., Zhang Y., et al. Supervised mutational signatures for obesity and other tissue-specific etiological

factors in cancer. *Elife*. 2021; 10: e61082.-DOI: 10.7554/eLife.61082.
66. Schwartz C., Schmidt V., Deinzer A., et al. Deinzer AInnate PD-L1 limits T cell-mediated adipose tissue inflammation and ameliorates diet-induced obesity. *Sci Transl Med*. 2022; 14(635): eabj6879.-DOI: 10.1126/scitranslmed.abj6879.
67. Pasquarelli-do-Nascimento G., Machado S.A., de Carvalho J.M.A., Magalhães K.G. Obesity and adipose tissue impact on T-cell response and cancer immune checkpoint blockade therapy. *Immunother Adv*. 2022; 2(1): ltac015.-DOI: 10.1093/immadv/ltac015.
68. Cortellini A., Bersanelli M., Buti S., et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 57.-DOI: 10.1186/s40425-019-0527-y.
69. Collet L., Delrieu L., Bouhamama A., et al. Association between body mass index and survival outcome in metastatic cancer patients treated by immunotherapy: analysis of a french retrospective cohort. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(9): 2200.-DOI: 10.3390/cancers13092200.
70. Pleguezuelos-Manzano C., Puschhof J., Rosendahl Huber A., et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks(+) E. coli. *Nature*. 2020; 580(7802): 269-273.-DOI: 10.1038/s41586-020-2080-8.
71. Allen J., Rosendahl Huber A., Pleguezuelos-Manzano C., et al. Colon tumors in enterotoxigenic bacteroides fragilis (ETBF)-colonized mice do not display a unique mutational signature but instead possess host-dependent alterations in the APC gene. *Microbiol Spectr*. 2022; 10(3): e0105522.-DOI: 10.1128/spectrum.01055-22.
72. Joo J.E., Chu Y.L., Georgeson P., et al. Intratumoral presence of the genotoxic gut bacteria pks+ E. coli, Enterotoxigenic Bacteroides fragilis, and Fusobacterium nucleatum and their association with clinicopathological and molecular features of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2024; 130(5): 728-740.-DOI: 10.1038/s41416-023-02554-x.
73. Madison R.W., Hu X., Ramanan V., et al. Clustered 8-oxoguanine mutations and oncogenic gene fusions in microsatellite-unstable colorectal cancer. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2100477.-DOI: 10.1200/PO.21.00477.
74. Jia D., Wang Q., Qi Y., et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pan-cancer. *Cell*. 2024; 187(7): 1651-1665.e21.-DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.022.
75. Jiang S.S., Xie Y.L., Xiao X.Y., et al. Fusobacterium nucleatum-derived succinic acid induces tumor resistance to immunotherapy in colorectal cancer. *Cell Host Microbe*. 2023; 31(5): 781-797.e9.-DOI: 10.1016/j.chom.2023.04.010.

Поступила в редакцию / Received / 07.11.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 29.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9844-4536, SPIN: 7502-5907.

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5454-5186.

Дарья Евгеньевна Мартыненко / Darya E. Martynenko / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-7127-900X.

Анастасия Николаевна Ершова / Anastasia N. Ershova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-8043-5265.

Арина Андреевна Перевалова / Arina A. Perevalova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-9673-9590.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2149-7728, SPIN: 6898-4687; Researcher ID (WOS) B-2136-2013; Author ID (Scopus): 56003023200.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891; SPIN (РИНЦ): 1909-7323, Author ID (Scopus) 7003644486.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 618.11-007.6:615.036.2
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-306-317

© *В.М. Мерабишвили[1], Е.В. Бахидзе[1], А.Ф. Урманчеева[1,2], Т.В. Городнова[1], Е.А. Ульрих[1,2,3], А.В. Беляева[2], К.В. Сафронова[1,2], И.В. Берлев[1,2], А.М. Беляев[1,2]*

Состояние онкологической помощи в России: рак яичников, распространенность, качество учета, выживаемость больных (клинико-популяционное исследование)

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Vakhtang M. Merabishvili[1], Elena V. Bakhidze[1], Adiliia F. Urmancheeva[1,2], Tatiana V. Gorodnova[1], Elena A. Ulrich[1,2,3], Anna V. Belyaeva[2], Kristina V. Safronova[1,2], Igor V. Berlev[1,2], Alexey M. Belyaev[1,2]*

Cancer Care in Russia: Ovarian Cancer, Prevalence, Registration Quality, Survival (Clinical and Population Study)

[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Рак яичников (РЯ) представляет серьезную проблему здравоохранения во всем мире в связи с самым высоким соотношением смертности и заболеваемости среди всех гинекологических злокачественных новообразований. Получение новых данных популяционных статистических исследований позволяет разрабатывать и оценивать эффективность противораковых программ в различных популяциях на международном уровне и среди регионов России.

Цель. На популяционном уровне изучить характер динамики заболеваемости, смертности, качества первичной регистрации и выживаемости больных РЯ в России и Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ).

Материалы и методы. Материалом исследования являются данные Международного агентства по исследованию рака (МАИР), справочники МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, базы данных (БД) популяционных раковых регистров (ПРР) Санкт-Петербурга и СЗФО РФ. Изучена динамика показателей заболеваемости, смертности и выживаемости при РЯ. Для расчета использованы показатели наблюдаемой и относительной выживаемости, исчисленные по международным стандартам (Eurocare).

Результаты. Проведенное клинико-популяционное исследование позволило выявить закономерности динамики заболеваемости, смертности, качества учета и выживаемости больных РЯ в России и СЗФО РФ. Заболеваемость РЯ женщин России с 2011 по 2022 г. практически оставалась стабильной (10,72 и 10,88 $^{0}/_{0000}$ соответственно), а смертность существенно снизилась (с 5,51 до 4,57 $^{0}/_{0000}$ или на 17,1 %). Возросло качество первичного учета. Однолетняя выживаемость больных РЯ, получавших лечение в СЗФО РФ в период с 2000 по 2004 гг. по сравнению с периодом

Introduction. Ovarian cancer (OC) is a serious global health problem, with the highest mortality and morbidity rates of any gynecological malignancy. Obtaining new data from population statistical studies allows the development and evaluation of the effectiveness of cancer control programs in different populations at the international level and in the regions of Russia.

Aim. At the population level, to study the nature of the dynamics of morbidity, mortality, quality of initial registration and survival of patients with OC in Russia and the North-Western Federal District of the Russian Federation (NWFD RF).

Materials and Methods. The study material was based on data from the International Agency for Research on Cancer (IARC), reference books of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute and the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, and databases (DB) of the St. Petersburg and the NWFD RF Population Cancer Registries (PCR). The dynamics of morbidity, mortality and survival in OC were studied. The observed and relative survival rates were calculated according to international standards (Eurocare).

Results. The conducted clinical and population study allowed to identify patterns in the dynamics of morbidity, mortality, quality of registration and survival of OC patients in Russia and the NWFD RF. The incidence of OC in Russian women from 2011 to 2022 remained stable (10.72 and 10.88$^{0}/_{0000}$, respectively), and mortality decreased significantly (from 5.51 to 4.57$^{0}/_{0000}$, or by 17.1$^{0}/_{0000}$). The quality of primary registration has improved. The one-year survival rate of OC patients treated in the NWFD RF between 2000 and 2004, compared with 2015-2019, increased from 64.7% to 74.9%, or by 15.8%,

2015–2019 гг. возросла с 64,7 до 74,9 % или на 15,8 %, а пятилетняя — с 36,4 до 41,4 % или на 13 %.

Ключевые слова: рак яичников; заболеваемость; смертность, качество учета, выживаемость больных, Россия, СЗФО РФ, база данных ракового регистра

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Городнова Т.В., Ульрих Е.А., Беляева А.В., Сафронова К.В, Берлев И.В., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: рак яичников, распространенность, качество учета, выживаемость больных (клинико-популяционное исследование). *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 306-317.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-306-317

and the five-year survival rate increased from 36. 4 to 41.4%, or by 13%.

Keywords: ovarian cancer; morbidity; mortality; registration quality; patient survival; Russia; the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF); cancer registry database

For Citation: Vakhtang M. Merabishvili, Elena V. Bakhidze, Adiliia F. Urmancheeva, Tatiana V. Gorodnova, Elena A. Ulrich, Anna V. Belyaeva, Kristina V. Safronova, Igor V. Berlev, Alexey M. Belyaev. Cancer care in russia: ovarian cancer, prevalence, registration quality, survival (clinical and population study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 306-317.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-306-317

✉ Контакты: Бахидзе Елена Вилльевна, Bakhidze@yandex.ru

Введение

Рак яичника (РЯ) — гетерогенное заболевание, объединяющее в себе опухоли с разнообразной гистологической структурой и гистогенетическим происхождением.

В глобальном масштабе РЯ является восьмым по распространенности видом рака у женщин, на его долю приходится, по разным оценкам, около 4 % от всех случаев рака и 5 % смертей от рака в 2020 г. [1]. Такое бремя возникает главным образом из-за отсутствия четко выраженных симптомов на ранних стадиях и эффективной программы скрининга РЯ, поэтому у большинства пациентов на момент постановки диагноза заболевание находится на поздней стадии. Пациенты с ранней стадией заболевания, ограниченной яичником или тазом (стадии I и II соответственно), имеют выживаемость в диапазоне 80–95 %, тогда как выживаемость пациентов с заболеванием, вовлекающим верхнюю часть живота или выходящим за его пределы (стадии III и IV соответственно), составляет 10–30 % [2, 3]. Стандартным лечением распространенного РЯ является агрессивная циторедуктивная хирургия в сочетании с химиотерапией на основе производных платины и таксанов. Несмотря на некоторые достижения в лечении РЯ, риск рецидивирования заболевания остается очень высоким, а уровень выживаемости при рецидивирующем химиорезистентном РЯ удручающе низок [3].

Несмотря на многочисленные исследования по проблеме РЯ, работ по динамике заболеваемости, смертности и выживаемости на популяционном уровне крайне мало [3–27]. Более того, качество регистрации больных РЯ на популяционном уровне ранее не оценивалось. Целью настоящего исследования является изучение на популяционном уровне динамики заболеваемости, смертности, качества первичной регистрации и выживаемости больных РЯ в России и Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ).

Материалы и методы

Материалом исследования являются данные Международного агентства по исследованию рака (МАИР), справочники МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, базы данных (БД) популяционных раковых регистров (ПРР) Санкт-Петербурга и СЗФО РФ.

Для определения показателей качества учета больных РЯ использовали предложенный нами ранее критерий индекса достоверности учета (ИДУ), который рассчитывали как отношение числа умерших к первично учтенным больным [17, 18]. Данный критерий не должен быть более 1.0. По этому показателю и по проценту морфологически верифицированных диагнозов МАИР отбирает в монографию «Рак на пяти континентах» базы данных популяционных раковых регистров. Сейчас величина ИДУ в Европе на все злокачественные новообразования (ЗНО) меньше 0,5, как и в России. В зависимости от тяжести онкопатологии, этот критерий распределяется на три части: для локализаций с высоким уровнем летальности его величина должна быть не более 0,7, для локализаций со средним уровнем летальности — 0,5–0,7, с низким уровнем летальности — менее 0,5.

БД ПРР СЗФО РФ насчитывает более 1,5 млн наблюдений, из которых было отобрано более 26 тыс. наблюдений для расчета показателей выживаемости больных РЯ. СЗФО РФ включает около 14 млн населения, что больше, чем население Беларуси, Латвии и Эстонии вместе взятых. Методологии расчета выживаемости больных ЗНО посвящено большое число публикаций [21–27].

Расчет показателя выживаемости проведен по базе данных СЗФО. Уровни стандартизованных показателей заболеваемости и смертности по России и в СЗФО РФ близки, как и величина ИДУ, что позволяет экстраполировать данные по СЗФО РФ на Россию в целом, тем более что на уровне других федеральных округов такие расчеты не ведутся.

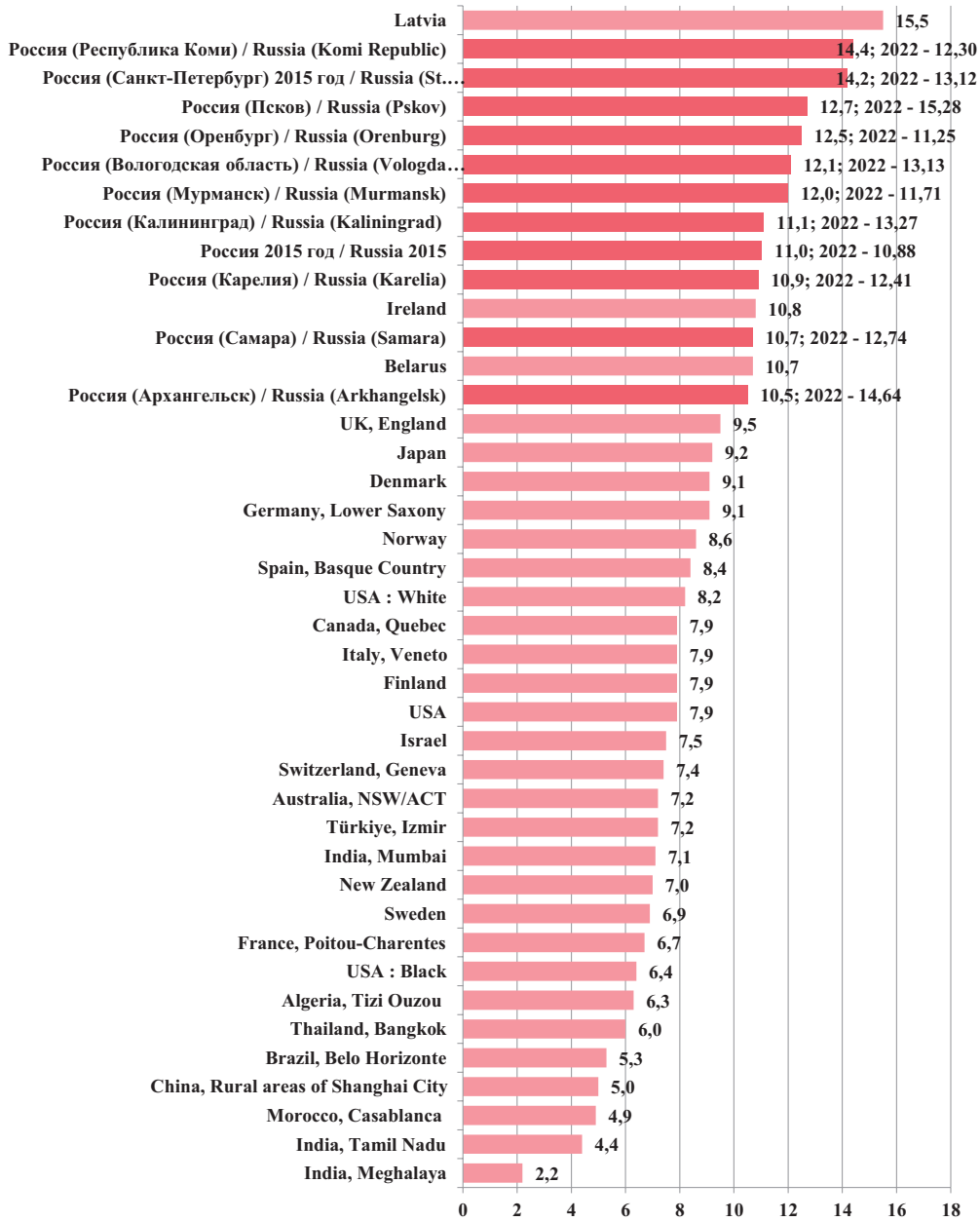


Рис. 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Яичник. С56. Женщины. 2013–2017. МАИР «Рак на 5 континентах». XII том. Cancer incidence in Five Continents. Females. Vol. XII, IARC. 2013-2017 [адаптировано, 4].
Fig. 1. Malignant neoplasms in selected countries of the world. Ovary. C56. Cancer incidence in Five Continents. Females. V. XII IARC. 2013–2017 [adapted, 4]

Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013–2016 и STATISTICA 6.1. Для расчета использованы показатели наблюдаемой и относительной выживаемости, исчисленные по международным стандартам (Eurocare), а также математические, библиографические и статистические методы.

Результаты

Заболеваемость

В XII том МАИР «Рак на пяти континентах» были включены сведения почти о 600 популяционных раковых регистрах, в том числе впервые о девяти из России (семь — СЗФО РФ и два — от Поволжского ФО), до этого практически около 30 лет был представлен от России только раковый регистр Санкт-Петербурга [4].

По данным популяционных раковых регистров, наибольший уровень заболеваемости РЯ зарегистрирован в Латвии — 15,5 $^{0}/_{0000}$, наименьший — в Китае, Марокко и Индии (< 5,0 $^{0}/_{0000}$) (рис. 1). Основной уровень стандартизованных показателей заболеваемости женщин РЯ колеблется в пределах 7–10 $^{0}/_{0000}$ [4]. Характер распределения повозрастных показателей заболеваемости РЯ близок по всем странам, с наибольшим уровнем в США (среди женщин в возрасте 65–69 лет ее величина — 40,6 $^{0}/_{0000}$). Значительно более низкие показатели — среди женщин Индии (рис. 2).

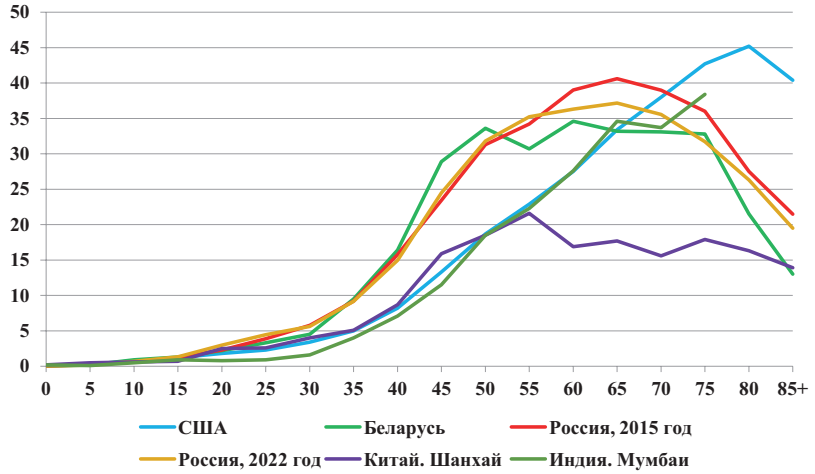


Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости населения некоторых стран раком яичников (С56). МАИР «Рак на пяти континентах». XII том. Cancer incidence in Five Continents. Females. V. XII IARC. 2013–2017 [адаптировано, 4, 5].
Fig. 2. Age-standardized incidence rates of ovarian cancer in the population of some countries (C56). Cancer incidence in Five Continents. Females. V. XII IARC. 2013–2017 [adapted, 4, 5]

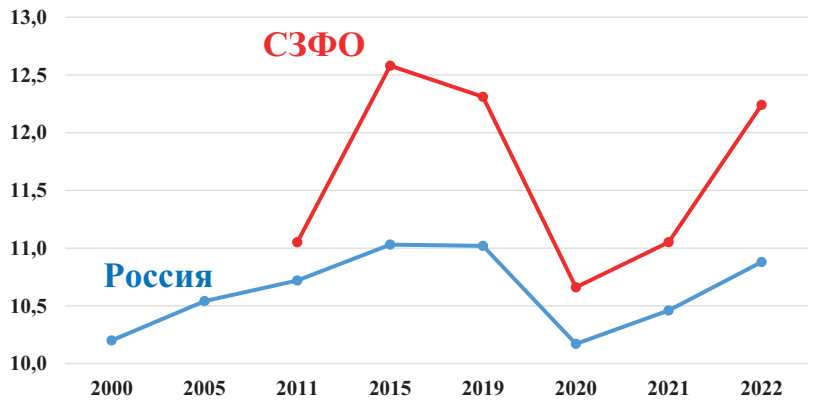


Рис. 3. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости женщин России и СЗФО РФ раком яичника (С56), 2011–2022 [адаптировано, 5, 10–16].
Fig. 3. Dynamics of standardized OC incidence rates among women in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (C56), 2011–2022 [adapted, 5, 10–16]

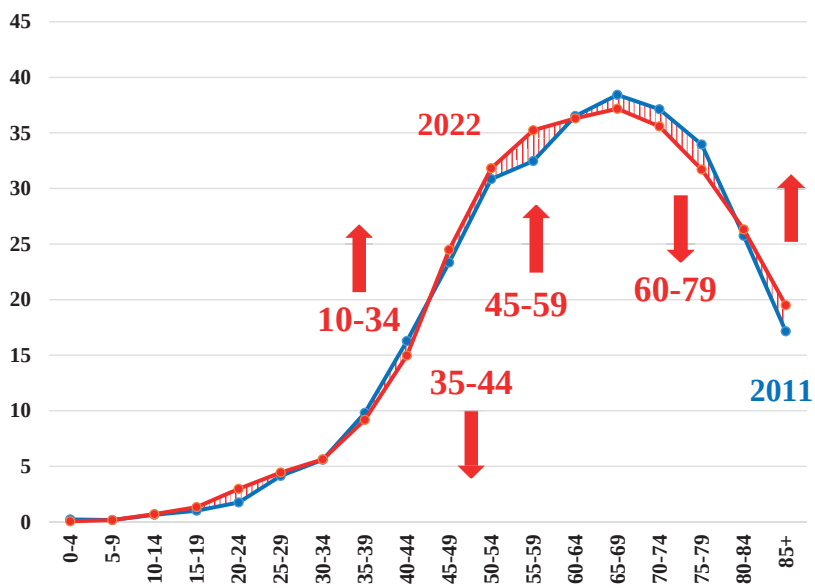


Рис. 4. Повозрастная динамика заболеваемости раком яичника (С56) среди женского населения России по возрастным группам, 2011 и 2022 г. [адаптировано, 5, 13].
Fig. 4. Age-standardized dynamics of OC incidence (C56) among the female population of Russia by age group, 2011 and 2022 [adapted, 5, 13]

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-306-317

Таблица 1. Динамика заболеваемости РЯ женского населения России и СЗФО РФ [адаптировано, 10–16]

		2000	2005	2011	2015	2019	2020	2021	2022	Прирост/убыль, 2000–2022, %	Прирост/убыль, 2019–2020, %
Россия	Абсолютные числа	11 742	12 338	12 960	14 049	14 206	13 144	13 315	14 068	19,81	– 7,48
	«Грубые» показатели	15,21	16,21	16,86	17,88	18,06	16,75	17,05	17,93	17,88	– 7,25
	Стандарт. показатели	10,20	10,54	10,72	11,03	11,02	10,17	10,46	10,88	6,67	– 7,71
СЗФО	Абсолютные числа	–	–	1317	1626	1620	1400	1432	1622	23,16	– 13,58
	«Грубые» показатели	–	–	17,85	21,79	21,51	18,61	19,10	21,56	20,78	– 13,48
	Стандарт. показатели	–	–	11,05	12,58	12,31	10,66	11,05	12,24	10,77	– 13,40

Table 1. Dynamics of OC incidence in the female population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation [adapted, 10–16]

		2000	2005	2011	2015	2019	2020	2021	2022	Growth/Loss, 2000–2022, %	Growth/Loss, 2019–2020, %
Russia	Absolute numbers	11,742	12,338	12,960	14,049	14,206	13,144	13,315	14,068	19.81	– 7.48
	Rough indicators	15.21	16.21	16.86	17.88	18.06	16.75	17.05	17.93	17.88	– 7.25
	Standardized indicators	10.20	10.54	10.72	11.03	11.02	10.17	10.46	10.88	6.67	– 7.71
NWFD	Absolute numbers	–	–	1317	1626	1620	1400	1432	1622	23.16	– 13.58
	Rough indicators	–	–	17.85	21.79	21.51	18.61	19.10	21.56	20.78	– 13.48
	Standardized indicators	–	–	11.05	12.58	12.31	10.66	11.05	12.24	10.77	– 13.40

Таблица 2. Ранговое распределение заболеваемости женщин раком яичника (С56) по некоторым административным территориям и всем федеральным округам России в 2022 году [адаптировано, 5]

Ранг	Республика, край, область, федеральный округ (ФО)	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
1	Сахалинская область	68	28,03	18,66
2	Республика Бурятия	128	24,69	16,73
3	Ненецкий автономный округ	6	27,9	15,81
4	Псковская область	80	24,73	15,28
5	Алтайский край	278	23,9	15,17
6	Амурская область	86	21,48	15,14
7	Костромская область	77	24,54	14,85
8	Иркутская область	304	23,88	14,73
9	Ивановская область	133	26,23	14,66
10	Архангельская область	136	26,08	14,64
11	Владимирская область	177	24,31	14,59
11	Томская область	130	23,09	14,59
13	Брянская область	149	23,73	14,08
	…			
23	г. Санкт-Петербург	723	23,5	13,12
	…			
28	Дальневосточный ФО	820	19,62	12,85
	…			
31	Сибирский ФО	1808	20,07	12,67
	…			
40	Северо-Западный ФО	1622	21,56	12,24
	…			
47	Уральский ФО	1281	19,5	11,87
	…			
50	Приволжский ФО	3018	19,5	11,57

Ранг	Республика, край, область, федеральный округ (ФО)	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
		…		
57	Россия	14068	17,93	10,88
		…		
73	Южный ФО	1463	16,51	10,01
		…		
79	Центральный ФО	3440	15,92	9,38
		…		
82	Северо-Кавказский ФО	612	11,64	8,72
		…		
92	г. Москва	660	9,44	5,57

Table 2. Rank distribution of ovarian cancer incidence in women (C56) in some administrative territories and all federal districts of Russia in 2022 [adapted, 5]

Rank	Republic. krai. oblast. federal district (FD)	Absolute number	Rough indicator	Standardized indicator
1	Sakhalin oblast	68	28.03	18.66
2	Republic of Buryatia	128	24.69	16.73
3	Nenets Autonomous Okrug	6	27.9	15.81
4	Pskov oblast	80	24.73	15.28
5	Altai krai	278	23.9	15.17
6	Amur oblast	86	21.48	15.14
7	Kostroma oblast	77	24.54	14.85
8	Irkutsk oblast	304	23.88	14.73
9	Ivanovo oblast	133	26.23	14.66
10	Arkhangelsk oblast	136	26.08	14.64
11	Vladimir oblast	177	24.31	14.59
11	Tomsk oblast	130	23.09	14.59
13	Bryansk oblast	149	23.73	14.08
		…		
23	St. Petersburg	723	23.5	13.12
		…		
28	Far Eastern FD	820	19.62	12.85
		…		
31	Siberian FD	1808	20.07	12.67
		…		
40	Northwestern FD	1622	21.56	12.24
		…		
47	Ural FD	1281	19.5	11.87
		…		
50	Volga FD	3018	19.5	11.57
		…		
57	Russia	14068	17.93	10.88
		…		
73	Southern FD	1463	16.51	10.01
		…		
79	Central FD	3440	15.92	9.38
		…		
82	North Caucasus FD	612	11.64	8.72
		…		
92	Moscow	660	9.44	5.57

Таблица 5. Динамика однолетней и пятилетней наблюдаемой выживаемости больных РЯ в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Год установления диагноза		2000	2005	2010	2015	2019
Абсолютное число заболевших		1115	1258	1357	1531	1521
Медиана		2,1 года	2,8 года	3 года	3,4 года	
Период наблюдения	1	65,4	69,1	70,2	74,0	77,2
	2	50,8	54,8	57,5	61,9	
	3	43,4	48,9	49,7	53,4	
	4	39,4	44,0	44,1	44,3	
	5	35,9	40,9	40,3	39,2	

Table 5. Dynamics of one-year and five-year observed survival of patients with OC in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF DB PCR)

Year of diagnosis		2000	2005	2010	2015	2019
Absolute number of patients		1115	1258	1357	1531	1521
Median		2.1 years	2.8 years	3 years	3.4 years	
Observation period	1	65.4	69.1	70.2	74.0	77.2
	2	50.8	54.8	57.5	61.9	
	3	43.4	48.9	49.7	53.4	
	4	39.4	44.0	44.1	44.3	
	5	35.9	40.9	40.3	39.2	

Ежегодно в России регистрируется более 14 тыс. новых случаев РЯ (14 068 в 2022 г.) [5]. В табл. 1 показана динамика абсолютных чисел, «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости РЯ женского населения России и СЗФО РФ. С 2000 по 2022 г. по России и с 2011 по 2022 г. по СЗФО РФ показаны динамика роста этих показателей и урон, нанесенный пандемией коронавирусной инфекции с 2019 по 2020 г. (рис. 3). Рост абсолютных чисел и «грубых» показателей заболеваемости составил около 20 %, стандартизованных показателей — в пределах 7–11 %. Около 8 % больных РЯ в России и около 14 % в СЗФО РФ в период пандемии не смогли вовремя получить квалифицированную специализированную онкологическую помощь. В последующие годы ситуация стала постепенно улучшаться [9].

Динамика повозрастных показателей заболеваемости женщин России РЯ за 10 лет не претерпела существенных изменений (рис. 4).

Исследование стандартизованных показателей заболеваемости РЯ по административным территориям и федеральным округам, а также по городам Москва и Санкт-Петербург обнаружило самый низкий показатель в г. Москве — 5,57 $^{0}/_{0000}$, самый высокий — в Сахалинской области — 18,66 $^{0}/_{0000}$ (табл. 2).

Смертность от рака яичников

По данным GLOBOCAN, стандартизованный показатель смертности (mortality rate) от РЯ в мире в 2022 г. составил 4,0 $^{0}/_{0000}$ [1]. Уровень смертности в европейских странах в 2012 г. составил 5,2 на 100 000 человек [1]. Ежегодно в России от РЯ погибает более 7 тыс. женщин (7228 в 2022 г.) [5].

Стандартизованные показатели смертности в России в 2022 г. составили 4,57 $^{0}/_{0000,}$ а в СЗФО — 4,77 $^{0}/_{0000}$. За период с 2000 по 2022 гг. смертность женщин от РЯ в стандартизованных показателях снизилась на 21,34 %, а в СЗФО РФ только за последние 10 лет — на 26,62 % (табл. 3, см. прил. online). При этом динамика показателя смертности женщин от РЯ в России аналогична динамике данного показателя в СЗФО РФ (рис. 5, см. прил. online).

Качество учета злокачественных новообразований

В табл. 4 (см. прил. online) представлена динамика показателей качества учета больных РЯ. За последние десятилетия ИДУ для РЯ снизился в России с 0,59 до 0,51 или на 13,56 %, в СЗФО РФ — на 26,15 %. Этот показатель свидетельствует о среднем уровне летальности больных РЯ, который снижается, но остается в пределах среднего уровня.

Выживаемость больных раком яичников

Пятилетняя выживаемость больных РЯ в мире длительный период держится на уровне 35–45 % [21, 23, 27].

Исследования по выживаемости больных РЯ в СЗФО показывают, что с 2000 г. медиана выживаемости возросла с 2,1 до 3,4 лет к 2015 г., однолетняя выживаемость увеличилась за два десятилетия к 2019 г. с 65,4 до 77,2 % или на 18 %. Пятилетняя выживаемость составила в 2000 г. 35,9 %, в 2005 г. — 40,9 %, в 2010 г. — 40,3 %, в 2015 — 39,2 % (табл. 5).

Таблица 6. Погодичная летальность больных раком яичника в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Период наблюдения	2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019	
	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность	Абс. число	Летальность
1	5743	35,3	6394	30,9	6564	28,0	7843	25,1
2	3621	20,5	4220	19,4	4479	17,1	5210	17,0
3	2859	15,2	3391	14,1	3682	13,5	3599	16,0
4	2410	9,2	2894	10,4	3088	11,5		
5	2181	8,1	2582	7,4	2536	9,4		
6	1993	5,7	2382	6,0				
7	1874	5,0	2227	5,4				
8	1772	4,1	2088	6,0				
9	1686	4,6	1907	3,9				
10	1598	3,3	1673	5,2				

Table 6. Annual mortality rate of patients with ovarian cancer in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF DB PCR)

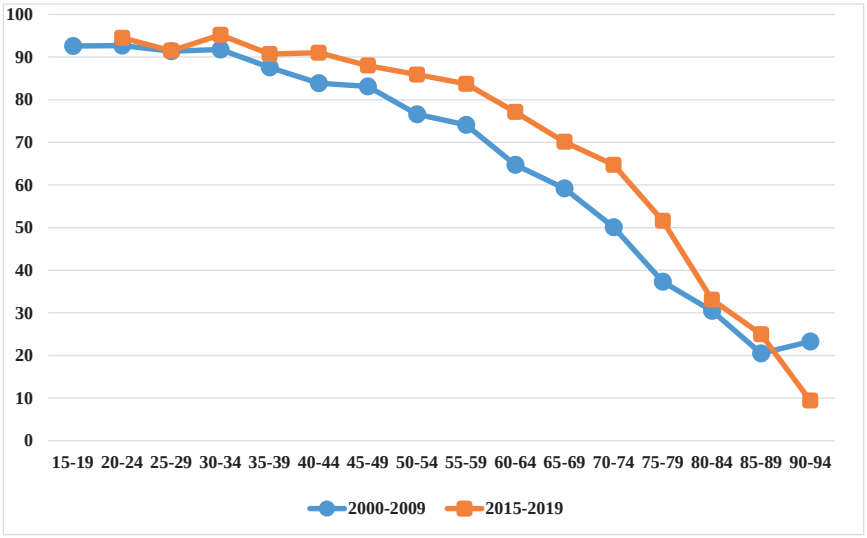
Observation period	2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019	
	Abs. number	Lethality	Abs. number	Lethality	Abs. number	Lethality	Abs. number	Lethality
1	5743	35.3	6394	30.9	6564	28.0	7843	25.1
2	3621	20.5	4220	19.4	4479	17.1	5210	17.0
3	2859	15.2	3391	14.1	3682	13.5	3599	16.0
4	2410	9.2	2894	10.4	3088	11.5		
5	2181	8.1	2582	7.4	2536	9.4		
6	1993	5.7	2382	6.0				
7	1874	5.0	2227	5.4				
8	1772	4.1	2088	6.0				
9	1686	4.6	1907	3.9				
10	1598	3.3	1673	5.2				

Динамика летальности больных на каждом годе наблюдения по пятилетним когортным группам отражена в табл. 6. В целом наблюдается снижение летальности больных РЯ на первом годе наблюдения (с 35,3 до 25,1 %).

На рис. 6 с таблицей представлена динамика повозрастных показателей наблюдаемой однолетней выживаемости больных РЯ в СЗФО РФ. Некоторый прирост однолетней выживаемости наблюдался в возрастных группах с 40 до 79 лет. На представленном графике четко выражено, что у женщин до тридцатилетнего возраста однолетняя выживаемость РЯ находится в пределах от 90 до 80 %, а среди пожилых и старческих возрастов — менее 50 %.

Прежде всего, рассмотрим динамику удельного веса больных РЯ, выявленных с локализованным опухолевым процессом (I–II стадиями). В первый период (2000–2004) он был равен 30,2 %, в третьем (2010–2014) — 35,2 %. Для однолетней выживаемости мы располагаем возможностью получить сведения, включая 2019 г. В последней когорте (2015–2019) выживаемость больных РЯ исчислена до трехлетнего наблюдения. Удельный вес ранних стадий к этому периоду достиг 38,3 %.

На рис. 7 с табл. (см. прил. online) представлена динамика выживаемости больных РЯ, получавших лечение в СЗФО РФ в соответствующие периоды (2000–2004, 2005–2009, 2010–2014, 2015–2019). Однолетняя выживаемость больных РЯ в указанные периоды наблюдения составила 64,7, 69,1, 72,0, 74,9 % соответственно. Пятилетняя выживаемость в эти же периоды составила, соответственно, 36,4, 39,7, 41,4 % (за период 2015–2019 представлена только трехлетняя выживаемость). Таким образом, однолетняя наблюдаемая выживаемость больных РЯ в СЗФО РФ с 2000–2004 до 2015–2019 гг. возросла с 64,7 до 74,9 % или на 15,8 %, а пятилетняя — до 2014 г. с 36,4 до 41,4 % или на 13,7 %. На рис. 7 с табл. (см. прил. online) также приведены показатели выживаемости в зависимости от стадии заболевания.



Период	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94
2000-2009	92,6	92,7	91,4	91,8	87,6	83,9	83,1	76,6	74,1	64,7	59,2	50,1	37,3	30,5	20,5	23,3
2015-2019		94,5	91,5	95,2	90,7	91,0	88,0	85,9	83,7	77,1	70,1	64,7	51,6	33,1	25,0	9,4

Рис. 6 с таблицей. Повозрастная выживаемость женщин, больных раком яичника в СЗФО РФ, за два периода: 2000–2009 и 2015–2019 гг. (БД ПРР СЗФО РФ).

Time period	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94
2000-2009	92.6	92.7	91.4	91.8	87.6	83.9	83.1	76.6	74.1	64.7	59.2	50.1	37.3	30.5	20.5	23.3
2015-2019		94.5	91.5	95.2	90.7	91.0	88.0	85.9	83.7	77.1	70.1	64.7	51.6	33.1	25.0	9.4

Fig. 6 with table. Age-standardized survival of women with OC in the Northwestern Federal District of the Russian Federation for two periods: 2000–2009 and 2015–2019. (NWFD RF DB PCR)

Обсуждение

По данным МАИР, ежегодно в мире регистрируется более 225 тыс. случаев карциномы яичников и около 140 тыс. смертей от данного заболевания [4]. До начала 2000-х гг. стандартизированная по возрасту заболеваемость была наиболее высокой в Северной Европе и Северной Америке, но эта тенденция изменилась; в настоящее время она снижается в этих регионах и увеличивается в некоторых частях Восточной Европы и Азии. Частично снижение заболеваемости РЯ в Северной Европе и Северной Америке объясняется широким использованием защитных пероральных контрацептивов и уменьшением приема постменопаузальных гормональных препаратов [3].

В России ежегодно регистрируется более 14 тыс. новых случаев РЯ (С56), в том числе более 2 тыс. среди женщин в возрасте 60–64 лет. Максимальные повозрастные показатели заболеваемости РЯ в возрастной группе женщин от 50 до 79 лет (31–7 $^{0}/_{0000}$) [8]. В возрастной группе женщин 65–69 лет регистрируется наиболее высокий повозрастной показатель заболеваемости РЯ — 37 $^{0}/_{0000}$ [8]. В этом исследовании показано, что заболеваемость РЯ женщин России с 2011 по 2022 г. практически не изменилась, составляя 10,72 и 10,88 $^{0}/_{0000}$ соответственно.

Стандартизованный показатель смертности от РЯ в мире в 2022 г., по данным GLOBOCAN 2024 г., составил 4,0 $^{0}/_{0000}$ [1]. Стандартизованные показатели смертности в России в 2022 г. — 4,57 $^{0}/_{0000,}$ а в СЗФО — 4,77 $^{0}/_{0000.}$ Показатели смертности от РЯ в России в целом соответствуют соответствующему показателю в глобальном плане, при этом они различаются в странах с высоким и низким экономическим развитием [1]. Показатели заболеваемости и смертности от РЯ высокие в экономически более развитых странах (США) и низкие в менее развитых (Индии), вероятно, за счет недостаточной регистрации.

По мнению E.A. Eisenhauer [3], наиболее убедительные доказательства эффективности лечения появляются, когда уровень заболеваемости остается неизменным, а уровень смертности снижается. Таким образом, данные о заболеваемости и смертности в России и СЗФО РФ, полученные в данном исследовании, могут косвенно свидетельствовать об эффективности лечения больных РЯ.

Пятилетняя наблюдаемая выживаемость больных РЯ в мире и в России длительный период находилась на уровне 30–40 % [21–25].

По последним данным CONCORD-3 [27], стандартизованная пятилетняя выживаемость для женщин, у которых диагноз был поставлен в 2010–2014 гг., колеблется 30–49 % с широкими вариациями в Европе и Азии. Выживаемость находилась в диапазоне 40–49 % в 25 странах: в Канаде и США, в восьми странах Азии, в 14 странах Европы и в Австралии. Выживаемость находилась в диапазоне 30–39 % в 19 странах: четыре — в Центральной и Южной Америке, и в 12 странах Европы (37). В этом исследовании наблюдаемая пятилетняя выживаемость для женщин СЗФО РФ, у которых диагноз был поставлен в 2010–2014 гг., составила 41,4 %, что приближается к показателям большинства стран Европы и Северной Америки.

Заключение

Проведенное клинико-популяционное исследование позволило выявить закономерности динамики заболеваемости, смертности, качества учета и выживаемости больных РЯ в России и СЗФО РФ. Заболеваемость РЯ женщин России с 2011 по 2022 г. практически оставалась стабильной (10,72 и 10,88 $^{0}/_{0000}$ соответственно), а смертность существенно снизилась (с 5,51 до 4,57 $^{0}/_{0000}$ или на 17,1 %). Возросло качество первичного учета. Однолетняя выживаемость больных РЯ, получавших лечение в СЗФО РФ в период с 2000 по 2004 гг., по сравнению с периодом 2015–2019 возросла с 64,7 до 74,9 % или на 15,8 %, а пятилетняя — с 36,4 до 41,4 % или на 13,7 %.

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
Мерабишвили В.М. — разработка дизайна исследования, создание базы данных ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, написание текста статьи;
Бахидзе Е.В. — обзор публикаций, написание текста и научное редактирование статьи;
Урманчеева А.Ф. — научное редактирование статьи;
Городнова Т.В. — обзор публикаций;
Ульрих Е.А. — обзор публикаций, научное редактирование статьи;
Беляева А.В. — обзор публикаций; научное редактирование статьи;
Сафронова К.В. — обзор публикаций; редактирование статьи;
Берлев И.В. — научное редактирование статьи;
Беляев А.М. — научное редактирование статьи.
Authors' contributions
Vakhtang M. Merabishvili developed the study design, created the cancer registry database of the Northwestern Federal District of Russia, drafted the article;
Elena V. Bakhidze reviewed the publications, drafted the article and performed scientific editing of the article;
Adiliia F. Urmancheeva performed scientific editing of the article;
TatianaV. Gorodnova reviewed the publications;
Elena A. Ulrich reviewed the publications and performed scientific editing of the article;
Anna V. Belyaeva reviewed the publications and performed scientific editing of the article;
Kristina V. Safronova reviewed the publications and performed scientific editing of the article;
Igor V. Berlev performed scientific editing of the article;
Alexey M. Belyaev performed scientific editing of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Webb P.M., Jordan S.J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024; 21(5): 389-400.-DOI: 10.1038/s41571-024-00881-3.
2. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115(6): 1234-44.-DOI: 10.1002/cncr.24149. Erratum in: *Cancer*. 2024; 130(17): 3043-3045.-DOI: 10.1002/cncr.35344.
3. Eisenhauer E.A. Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_8): viii61-viii65.-DOI: 10.1093/annonc/mdx443.
4. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry Summary tables. IARC. 2025.-URL: https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary.
5. Злокачественные новообразования в России в 2022 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МинздраваРоссии. 2023; 275 (илл). [Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., Lisichnikova I.V. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2023; 275(ill) (In Rus)].
6. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., et al. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных. Вопросы онкологии. 2014; 60(3): 288-297. [Merabishvili V.M., Bakhidze E.V., Laliantsi E.I., et al. The prevalence of gynecological cancer and patient survival. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2014; 60(3): 288-297 (In Rus)].
7. Colombo N., Sessa c., du Bois A., et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 672-705.-DOI: 10.1093/annonc/mdz062.
8. la Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26(1): 55-62.-DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000217.

9. Berek J.S., Renz M., Kehoe S., et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1): 61-85.-DOI: 10.1002/ijgo.13878.
10. *Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова*, В.В. *Старинского*. М.: МНИОИ им. П.*А. Герцена*. 2002; 264. [Malignant neoplasms in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Ed. by Chissov V.I., Starinsky V.V. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2002; 264 (In Rus)].
11. Злокачественные новообразования в России в 2005 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2007; 252. [Malignant neoplasms in Russia in 2005 (morbidity and mortality). Ed. by Chissov V.I., Starinsky V.V. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2007; 252 (In Rus)].
12. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2012; 260. [Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2012; 260 (in Rus)].
13. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2017; 250. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P. A. Hertsen MNIOI. 2017; 250 (In Rus)].
14. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020; 214. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2020; 214 (In Rus)].
15. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021; 252. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V, Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2021; 252 (In Rus)].
16. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. АД. Каприна, В.В. Старинского, АО. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 252. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A. D., Starinsky V. V., A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2022; 252 (In Rus)].
17. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели. индекс достоверности учета. Вопросы онкологии. 2018; 64(3): 445-452. [Analytical indicators. accounting reliability index. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64(3): 445-452 (In Rus)].
18. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета - важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных. Вопросы онкологии. 2019; 65(4): 510-515. [Merabishvili V.M. The reliability index is the most important criterion for objective assessment of oncological service performance for all localisations of cancer, regardless of the level of mortality of patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2019; 65(4): 510-515 (In Rus)].
19. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии. 2020; 236. [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the North-West Federal District of Russia (morbidity, mortality, reliability of accounting, survival rate of patients). Express-information. Ed. by Belyaev A.M., Shcherbakov A.M. SPb.: T8 Izdatel'skie tekhnologii. 2020: 236. (In Rus)].
20. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. СПб. 2023; 498. [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the North-West Federal District of Russia (morbidity, mortality, reliability of accounting, survival rate of patients). Express-information. Ed. by Belyaev A.M. St. Petersburg. 2023: 498 (In Rus)].
21. Berrino F., Sant M., Verdecchia V., et al., eds. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1995.
22. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., et al. (eds.) Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002. The EUROCARE-4 study. *Eur J Cancer*. 2009; 45.
23. de Angelis R., Sant M., Coleman M. et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5 - a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 23-34.-DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
24. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть II. СПб.: КОСТА. 2011; 408. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St. Petersburg: KOSTA. 2011; 408 (In Rus)].
25. Hakulinen T. On long-term relative survival rates. *J Chronic Dis*. 1977; 30(7): 431-43.-DOI: 10.1016/0021-9681(77)90036-4.
26. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. Вопросы онкологии. 2023; 69(2): 227-237.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 227-237.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237 (In Rus)].
27. Allemani c., Matsuda T., di Carlo V., et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018; 391(10125): 1023-1075.-DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

Поступила в редакцию / Received / 11.06.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 03.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Вахтанг Михайлович Мерабишвили / Vakhtang M. Merabishvili / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1521-455X.

Елена Вилльевна Бахидзе / Elena V. Bakhidze / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0317-8050.

Адилия Феттеховна Урманчеева / Adiliia F. Urmancheeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2835-2983.

Татьяна Васильевна Городнова / TatianaV. Gorodnova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1719-7498.

Елена Александровна Ульрих / Elena A. Ulrich / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2701-8812.

Анна Валерьевна Беляева / Anna V. Belyaeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6299-2856.

Кристина Витальевна Сафронова / Kristina V. Safronova / https://orcid.org/0000-0002-7795-1854.

Игорь Викторович Берлев / Igor V. Berlev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6937-2740.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5580-4821.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616.36-006:612.084
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2192

© *В.Н. Анисимов, И.В. Мизгирев, Е.И. Федорос, А.В. Панченко, Ю.Д. Вон, И.Г. Попович*

Влияние применения полифенольной композиции BP-C2 у облученных рыб *Danio rerio* на индуцированный канцерогенез печени у потомства второго поколения

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

© *Vladimir N. Anisimov, Igor V. Mizgirev, Elena I. Fedoros, Andrey V. Panchenko, Yulia D. Von, Irina G. Popovich*

Effect of BP-C2 Polyphenolic Composition in Irradiated *Danio rerio* Fish on Induced Liver Carcinogenesis in Second Generation Offspring

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

Введение. Экспериментальные исследования на млекопитающих указывают на возможный риск сохранения нарушений, вызванных облучением родителей, у потомков не только первого, но и второго поколения. В связи с этим важной задачей является поиск средств для смягчения данного эффекта.

Цель. Оценка трансгенерационного влияния полифенольного препарата BP-C2 на формирование опухолей у рыб *Danio rerio* (зебрафиш) поколения F2, ведущих происхождение от облученных самцов.

Материалы и методы. Поколение F2 было получено при скрещивании интактной самки с самцами генерации F1, ведущими свое происхождение от самцов, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 5 Гр и обработанных или необработанных в растворе препарата BP-C2, а также от контрольных интактных самцов.

Рыбы генерации F2 в возрасте 10 мес. были подвергнуты воздействию N-диэтилнитрозоамина (100 ppm) в течение 20 дней. Эвтаназию проводили через 6 мес. после завершения экспозиции с канцерогеном; после гистологической обработки оценивали частоту опухолей печени различного типа.

Результаты. У рыб генерации F2, ведущих происхождение от облученных рыб, обнаружено увеличение частоты возникновения гепатоцеллюлярных карцином в 2,75 раза ($p = 0,0213$), опухолей в целом в 1,86 раз ($p = 0,0329$), а также злокачественных опухолей в 2,17 раз ($p = 0,0128$) по сравнению с потомками интактных рыб. Использование BP-C2 после облучения самцов F0 приводило к снижению количества злокачественных опухолей до уровня контроля ($p = 0,7300$) и к изменению структуры опухолевой патологии: обнаружено уменьшение частоты гепатоцеллюлярных карцином, а также тенденция к увеличению частоты аденом печени и холангиокарцином по сравнению с другими группами.

Заключение. Обнаружено, что трансгенерационные последствия радиационного воздействия у рыб *Danio rerio* сохраняются у потомков облученных самцов во втором поколении. При этом использование полифенольной композиции BP-C2 сразу после облучения рыб уменьшает тяжесть индуцированного диэтилнитрозоамином канцерогенеза печени у потомков.

Introduction. Experimental studies in mammals indicate a possible risk of inheritance of disorders caused by parental irradiation in the offspring, not only of the first but also of the second generation. Therefore, the search for means to mitigate this effect is an important task.

Aim. To evaluate the transgenerational effect of the polyphenolic composition BP-C2 on tumor formation in F2 generation of *Danio rerio* (zebrafish) originated from irradiated males.

Materials and Methods. The F2 generation was obtained by crossing an intact female with F1 generation males originating from males exposed to 5 Gy X-rays and treated or not in a solution of the BP-C2 composition, as well as from control intact males.

F2 generation fish at the age of 10 months were exposed to N-diethylnitrosamine (100 ppm) for 20 days. Euthanasia was performed 6 months after the end of exposure to the carcinogen and the frequency of different types of liver tumors was assessed after histological processing.

Results. In the F2 generation progeny of irradiated fish, the incidence of hepatocellular carcinoma increased by 2.75-fold ($p = 0.0213$), total tumors by 1.86-fold ($p = 0.0329$) and malignant tumors by 2.17-fold ($p = 0.0128$) compared with the progeny of intact fish. The use of BP-C2 in F0 males after irradiation led to a decrease in the number of malignant tumors to the control level ($p = 0.7300$) and to a change in the structure of the tumor pathology: a decrease in the incidence of hepatocellular carcinomas was observed, as well as a tendency to an increase in the incidence of liver adenomas and cholangiocarcinomas compared to the other groups.

Conclusion. It was found that transgenerational effects of radiation exposure in *Danio rerio* fish persist in the second generation offspring of irradiated males. At the same time, the use of the polyphenolic composition BP-C2 immediately after irradiation reduced the severity of DENA-induced liver carcinogenesis in the offspring.

Ключевые слова: *Danio rerio;* онкология; радиация; канцерогенез; BP-C2; полифенолы

Для цитирования: Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Федорос Е.И., Панченко А.В., Вон Ю.Д., Попович И.Г. Влияние применения полифенольной композиции BP-C2 у облученных рыб *Danio rerio* на индуцированный канцерогенез печени у потомства второго поколения. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (2): 318-324.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2192

Keywords: Danio rerio; oncology; radiation; carcinogenesis; BP-C2; polyphenols

For Citation: Vladimir N. Anisimov, Igor V. Mizgirev, Elena I. Fedoros, Andrey V. Panchenko, Yulia D. Von, Irina G. Popovich. Effect of BP-C2 polyphenolic composition administration in irradiated *Danio rerio* fish on induced liver carcinogenesis in second generation offspring. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 318-324. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2192

✉ Контакты: Федорос Елена Ивановна, elenafedoros@gmail.com

Введение

Вопрос о возможности трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к канцерогенезу потомкам от облученных родителей вызывает пристальный интерес исследователей с конца 20 века [1–3]. При этом существуют экспериментальные данные на млекопитающих, указывающие на возможность сохранения таких эффектов как минимум у второго поколения потомков [4].

Исследования на рыбах *Danio rerio* (зебрафиш) выявили, что преконцептивное облучение самцов приводит к увеличению уровня поврежденности ДНК и содержания продуктов перекисного окисления липидов в тканях потомства поколения F1 [5], а также к снижению скорости реверсии индуцибельных опухолей печени у трансгенного Tg (fabp10:TA; TRE:xmrk; krt4:GFP) потомства F1 [6].

Ранее было показано, что для ослабления проявлений трансгенерационно передающихся нарушений у животных поколения F1 возможно использование химиопрофилактики у родителей, например, с помощью полифенольной композиции BP-C2, обладающей антигенотоксическим и антимутагенным действием [7–8]. Целью настоящего исследования являлась оценка трансгенерационного влияния полифенольного препарата BP-C2 на формирование опухолей у рыб *Danio rerio* (зебрафиш) поколения F2, полученных при скрещивании интактной самки с самцами генерации F1, ведущими свое происхождение от самцов, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 5 Гр и обработанных или необработанных препаратом BP-C2, а также от контрольных интактных самцов.

Материалы и методы

Животные

При проведении исследования была использована линия рыб *Danio rerio* дикого типа, поддерживающаяся в лаборатории на протяжении более 10 лет и характеризующаяся низкой частотой спонтанных опухолей. В то же время эта линия имеет высокую чувствительность к действию химических канцерогенных агентов и, в частности, нитрозаминов, вызывающих у рыб опухоли печени различного происхождения [9].

Условия содержания

Взрослые рыбы, а также их потомство начиная с возраста около 3 нед. содержались в стандартных условиях в аквариумном комплексе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России за исключением периода экспозиции с канцерогеном N-диэтилнитрозоамином (ДЭНА). Кормление рыб производилось ежедневно, использовались гранулы сухого корма (тетрамин) и живые науплии *Artemia salina.* Рыбы содержались при температуре 28,5 ºС и световом режиме 14/10 ч свет/темнота.

Личинки первые три дня содержались в 10-сантиметровых чашках Петри, а остальное время — в стеклянных стаканах из расчета 10 мл на одно животное при температуре 28,5 ºС и световом режиме 14/10 ч свет/темнота и имели неограниченный доступ к стартовому корму — инфузориям *Paramecia.* После перехода на питание науплиями *Artemia* (примерный возраст — 2–3 нед.) личинок переводили на содержание в проточные системные аквариумы.

Вещества/препараты

Разведения препарата BP-C2 до рабочей концентрации 50 мг/л были выполнены из базового 2 %-ного водного раствора (производитель — ООО «Нобель», серия M220321D33) *ex tempore* для уменьшения вероятности распада препарата в водной среде. Канцероген N-нитрозодиэтиламин, ДЭНА (SIGMA-ALDRICH, Lot # 049K1613) был разведен в системной воде в концентрации 100 ppm.

Параметры облучения

14 самцов рыб дикого типа генерации F0 в возрасте 8 мес. были облучены рентгеновскими лучами в дозе 5 Гр на линейном ускорителе Novalis-TX (Varian) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Параметры работы ускорителя: скорость выдачи дозы — 400 сГр/мин, расстояние от источника излучения — 1000 мм. Облучение проводилось в пластиковых культуральных флаконах с минимальным количеством воды.

Обработка BP-C2

В течение 60 мин после облучения взрослые самцы были разделены на две группы — облученную, подвергнутую воздействию препара-

та BP-C2 в дозе 50 мг/л на протяжении 24 ч (n = 7), и облученную без воздействия BP-C2 (n = 7). Затем рыбы из обеих групп были помещены в аквариумы, встроенные в проточную систему, обеспечивающую стандартные условия содержания. Группа необлученного интактного контроля, состоявшая из взрослых самцов дикого типа (n = 7), содержалась в аналогичных условиях. В системных аквариумах рыбы находились на протяжении 6 мес. до момента их использования в разведении.

Искусственное оплодотворение

При разведении рыб всех генераций использовалось искусственное оплодотворение. Для этого сперма от четырех самцов генерации F0 или (на следующем этапе) F1 из каждой группы помещалась на отдельное часовое стекло, содержащее 100 мкл раствора Рингера, и тщательно перемешивалась. Затем на каждое стекло добавлялась порция икры, полученная от одной и той же самки, чтобы избежать дополнительного влияния генетических различий между самками на развитие потомства. После перемешивания к смеси половых продуктов добавлялось 200 мкл воды для активации подвижности сперматозоидов. Через 5 мин яйцеклетки были перенесены в чашки Петри для дальнейшего культивирования в термостате при температуре 28 ºC. Через 3 ч после оплодотворения состояние эмбрионов анализировалось под стереоскопическим микроскопом Nikon SMZ 1500 (Nikon, Japan) и неоплодотворенные яйцеклетки удалялись из культуральных чашек. Способные к развитию эмбрионы были помещены в термостат для дальнейшего культивирования. Через 54 ч была проведена оценка темпов выхода эмбрионов из яйцевых оболочек, а в возрасте 72 ч свободные от оболочек эмбрионы были изучены под стереомикроскопом на предмет наличия аномалий развития.

Обработка ДЭНА

Рыбы генерации F2, ведущие происхождение от облученных и обработанных препаратом BP-C2 (группа 1, n = 16), только облученных (группа 2, n = 14), контрольных (группа 3, n = 14) самцов F1, были выращены до взрослого состояния и в возрасте 10 мес. подвергнуты воздействию канцерогена ДЭНА (100 ppm) в индивидуальных непроточных аквариумах в течение 20 дней при температуре 26 ± 1 ºC. Экспозиция с канцерогеном проводилась в объеме 10 л системной воды, сменяемой еженедельно. После окончания экспозиции рыбы содержались в стандартных условиях в системных аквариумах на протяжении 6 мес. и затем были подвергнуты эвтаназии посредством помещения на 30 мин в ледяную воду.

Гистологическая обработка

После эвтаназии рыбы со вскрытой брюшной полостью помещались на 48 ч в 4 % нейтральный формалин, после чего под контролем стереомикроскопа в образцах отделялась печень вместе с прилегающими органами (кишечником, поджелудочной железой, селезенкой, гонадами). Полученные образцы укладывались в гистологические кассеты и хранились в 4 %-ном нейтральном формалине до начала гистологической обработки, но не более 7 дней. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм были депарафинированы и окрашены гематоксилин-эозином по стандартной методике.

Статистическая обработка

Количество животных, включенных в исследование, было достаточно для полной регистрации изучаемых эффектов и последующей компьютерной обработки результатов.

Различия между группами оценивались в соответствии с точным критерием Фишера с использованием программного пакета GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, LLC). Выявленные различия считали значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Эмбриональное развитие рыб генерации F2

При анализе развивающихся эмбрионов не было выявлено каких-либо различий между группами по таким критериям, как процент оплодотворения, количество аномалий и темп выхода личинок из яйцевых оболочек.

Выживаемость рыб генерации F2 после экспозиции с ДЭНА

Субхроническая экспозиция рыб с ДЭНА на протяжении 20 дней (n = 44) выявила невысокую токсичность этого соединения для рыб обоего пола и не вызывала гибели во время и после экспозиции. Первые макроскопически различимые опухоли были обнаружены во всех группах примерно через 3 мес. после отмены канцерогена. Всего к моменту эвтаназии дожили все 44 рыбы поколения F2. Их распределение по группам составило 16, 14 и 14 особей в Гр. 1, Гр. 2 и Гр. 3 соответственно. На аутопсии в большинстве случаев наблюдали значительное увеличение печени. Орган имел гладкую или бугристую поверхность, в ряде случаев были видны обширные некротические изменения или кисты, заполненные прозрачным содержимым.

Гистологический анализ тканей печени

Основные результаты по частоте возникновения различных типов опухолей представлены в таблице. При гистологическом анализе в печени рыб, подвергнутых экспозиции с ДЭНА, были выявлены многочисленные опухоли, типичные для действия этого канцерогена [9–10].

Таблица. Частота опухолей различных типов, индуцированных ДЭНА у рыб поколения F2

Группы	Воздействие на F0	Кол-во F2	HCC		ChC		HCA		Всего опухолей (в том числе злокачественных)	
			сл.	%	сл.	%	сл.	%	сл.	%
1	Облучение + BP-C2	16	$4^{\#\#}$	25	4	25	$5^{\#}$	31	13 ($8^{\#}$)	81 (50)
2	Облучение	14	11^{*}	79	2	14	0	0	13^{*} (13^{*})	93 (93)
3	Без облучения	14	4	29	1	7	2	14	7 (6)	50 (43)

Примечание: * — p < 0,05 *по сравнению с контролем (группа 3);*
#, ## — *p* < 0,05, p < 0,01 по сравнению с потомками облученных рыб (группа 2), точный критерий Фишера.
Сокращения: сл. — случаев; HCC — *гепатоцеллюлярная карцинома;* ChC — *холангиолярная карцинома;* HCA — *гепатоцеллюлярная аденома.*

Table. Incidence of different types of tumors induced by DENA in F2 generation fish

Group	Treatment of F0	Number of F2	HCC		ChC		HCA		Total tumors (including malignant)	
			inc.	%	inc.	%	inc.	%	inc.	%
1	Irradiation + BP-C2	16	$4^{\#\#}$	25	4	25	$5^{\#}$	31	13 ($8^{\#}$)	81 (50)
2	Irradiation	14	11^{*}	79	2	14	0	0	13^{*} (13^{*})	93 (93)
3	Non-irradiated	14	4	29	1	7	2	14	7 (6)	50 (43)

Note: * — p < 0.05 vs. non-irradiated control group (3);
#, ## — p < 0.05, p < 0.01 vs. progeny of irradiated fish (group 2); Fisher's exact test.
Abbreviations: inc. — incidence; HCC — hepatocellular carcinoma; ChC — cholangiocarcinoma; HCA — hepatocellular adenoma.

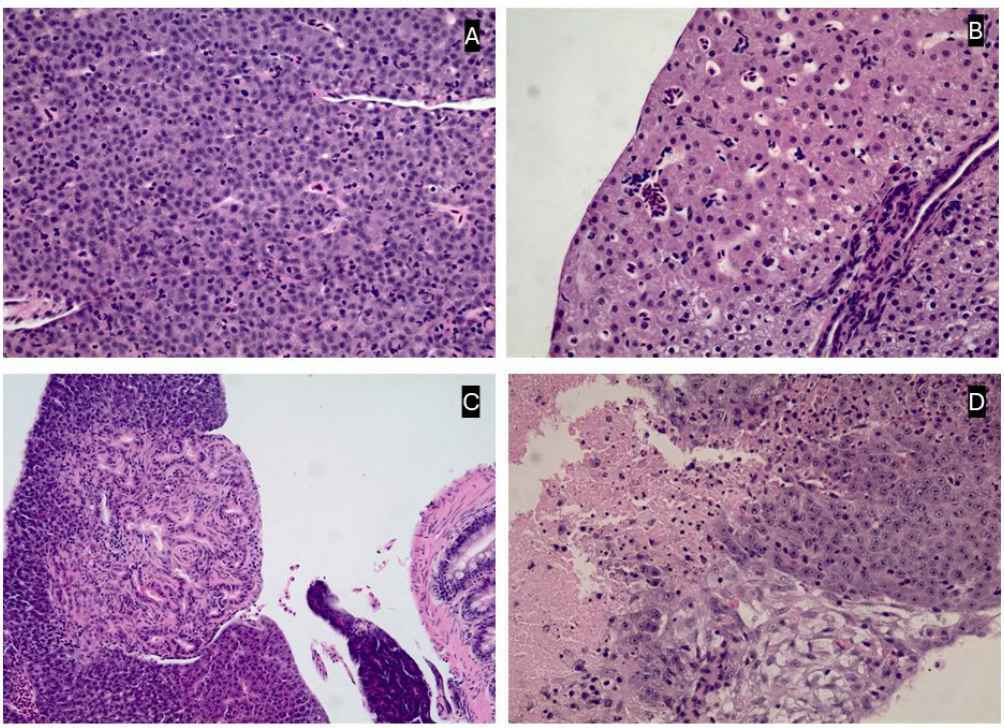


Рис. Варианты патологий печени, возникавших у рыб после экспозиции с ДЭНА.
A. Гепатоцеллюлярная карцинома, × 40; B. Гепатоцеллюлярная аденома, × 40; C. Холангиокарцинома, × 20: D. Некроз, × 40
Fig. Variants of liver pathologies induced by DENA in F2 generation fish
A. Hepatocellular carcinoma, × 40; B. Hepatocellular adenoma, × 40; C. Cholangiocarcinoma, × 20: D. Necrosis, × 40

Наиболее частыми новообразованиями были гепатоцеллюлярные карциномы (HCC) различной степени зрелости. У потомков интактных рыб (группа 3) такие опухоли встречались с частотой 25 %, тогда как у потомков облученных самцов (группа 2) частота обнаружения HCC была в три раза выше и составила 79 % (p = 0,0213). У рыб группы 1 (потомков, облученных и получивших препарат BP-C2 самцов) HCC обнаружены у 25 % особей, что не отличалось от показателя для контрольной группы и было ниже значения для группы 2 (p = 0,0092) (табл.). Эти новообразования в ряде случаев достигали большого размера, занимая практически весь объем органа, иногда инвазируя окружающие ткани. Морфологически HCC в данном

эксперименте представляли собой главным образом высоко- и умереннодифференцированные опухоли, отличающихся от нормальной ткани более мелкими размерами клеток, интенсивной окраской цитоплазмы, округлыми, без выраженного полиморфизма, ядрами с четко обозначенными увеличенными ядрышками (рис. A). Балочная структура, характерная для нормальной печени рыб, в большинстве случаев развития HCC была полностью потеряна.

Вторыми по частоте обнаружения злокачественными опухолями были холангиокарциномы (ChC), развивающиеся из эпителия желчных протоков и имеющие типичную для этих новообразований морфологию. Холангиокарциномы формировали железистые структуры нерегулярной формы, стенки которых состояли из резко полиморфных клеток, расположенных в один или несколько слоев (рис. C). В типичном случае опухоли не образовывали крупных узлов, однако их появление нередко носило множественный характер.

Наибольшее число холангиокарцином с частотой 25 % было обнаружено в группе 1. В группах 2 и 3 частота этих новообразований составила 14 и 7 % соответственно. Тенденция к увеличению количества ChC у животных группы 1 не достигала уровня статистической значимости по сравнению с другими группами.

Доброкачественные гепатоцеллюлярные аденомы (HCA) встречались значительно реже, чем HCC, и были выявлены только у 31 % животных из группы 1 ($p = 0,0447$ vs. гр. 2) и у 14 % из группы 3. Морфологически аденомы представляли собой узлы с четкими границами, обычно состоящие из клеток нормального размера, имеющих интенсивно окрашенную эозинофильную цитоплазму и мономорфные округлые ядра. Аденомы формировали хорошо различимые трабекулярные структуры, часто разделенные продольно расположенными каналами, напоминающими кровеносные сосуды, но без клеток крови внутри (рис. B).

На некоторых препаратах, главным образом в группе 2, были обнаружены некротические участки различного размера, заполненные аморфной бесклеточной массой без признаков острого воспаления (рис. D).

В целом у 50 % рыб контрольной группы развивались опухоли, которые в 43 % случаев были представлены злокачественными вариантами. У 93 % потомков облученных рыб из группы 2 были выявлены исключительно злокачественные опухоли, что статистически значимо превышало частоту этого типа новообразований у животных из группы 1 ($p = 0,0329$) и группы 3 ($p = 0,0128$). Частота всех опухолей у животных группы 1 также была выше, чем в контроле (81 vs 50 %, $p = 0,0502$), однако различий в частоте злокачественных опухолей, которые возникли у 50 % рыб данной группы, по сравнению с 43 % в группе 3, не наблюдалось. При этом частота развития злокачественных опухолей у рыб группы 1 была статистически значимо ниже, чем у потомков облученных и не получавших BP-C2 животных из группы 2 ($p = 0,0169$).

Обсуждение

До настоящего времени трансгенерационной передаче чувствительности к канцерогенезу у животных второго и последующих поколений посвящено немного исследований.

В работе Nomura и соавт. (1982) описано, что при облучении рентгеновским излучением (36 504 рад, Toshiba KC-18-2A, 180 KVp, 72 рад/мин) мышей ICR поколения F0 и их спаривании через 1 нед. после облучения, наблюдали увеличение частоты доминантных мутаций, частоты морфологических аномалий и развития опухолей у поколения F1. Так, частота спонтанных аденом легкого увеличивалась на 4,7 % в случае преконцептивного облучения родителей-самцов и на 3,4 % при облучении родителей-самок. При наблюдении за поколением F2, полученным от животных F1, у которых с течение жизни развивались аденомы легкого, также фиксировали повышение частоты опухолей над фоновыми значениями; однако потомство F2, у родителей которых аденомы не развивались, не отличалось от контрольных животных [3].

Группа ученых под руководством Воробцовой И.Е. в 1993 г. опубликовала результаты исследования, в котором общее рентгеновское облучение самцов мышей SHR в дозе 4,2 Гр (установка РУМ-17, 220 kV, 15 mA, 0,5 мм Cu и 1 мм Al, 1,17 ± 0,02 Гр/мин) перед спариванием повысило восприимчивость потомства в двух поколениях к воздействию 12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетата. Количество папиллом кожи, развивавшихся у самцов и самок F1, было выше показателей у контрольных животных на 56 и 27 % соответственно и демонстрировало лишь незначительное снижение в поколении F2, у которого получено превышение на 42 % у самцов и на 21 % у самок [11].

В нашем исследовании обработка облученных самцов рыб F0 препаратом BP-C2 оказала статистически значимое влияние на чувствительность рыб поколения F2 (группа 1) к действию химического канцерогена ДЭНА. У рыб этой группы были выявлены те же типы опухолей, что и у потомков облученных (группа 2) и интактных (группа 3) животных. Тем не менее, частота развития HCC в группе 1 была достоверно ниже, чем

в группе 2, и соответствовала уровню интактных рыб, а частота гепатоцеллюлярных аденом имела тенденцию к повышению по сравнению с остальными группами. Этот факт позволяет сделать предположение, что трансгенерационное воздействие препарата ВР-С2 изменило соотношение гепатоцеллюлярных опухолей (карциномы + аденомы) в группе 1 в сторону снижения частоты злокачественных вариантов. В итоге данное исследование подтвердило протективный трансгенерационный эффект препарата ВР-С2, обнаруженный на других моделях [6]. С другой стороны, выявленная тенденция ($p > 0.05$) к увеличению частоты холангиокарцином у потомков облученных и обработанных препаратом ВР-С2, по сравнению с другими группами, не ясна и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Обнаружено, что трансгенерационные последствия радиационного воздействия у рыб *Danio rerio* сохраняются во втором поколении потомков облученных самцов. При этом использование полифенольной композиции ВР-С2 сразу после облучения рыб уменьшает тяжесть индуцированного ДЭНА канцерогенеза печени у потомков.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Публикация подготовлена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-15-00330-П).
Funding
The publication was supported by RSF (grant No 20-15-00330-П).

Соблюдение правил биоэтики
Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Протокол No 13 от 20.07.2023).
Compliance with the rules of bioethics
The ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes. ETS 123". The study protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology (Protocol No. 13 dated 20.07.2023).

Участие авторов
Анисимов В.Н. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи;
Мизгирев И.В. — проведение эксперимента, подготовка рукописи;
Федорос Е.И. — статистическая обработка результатов;
Панченко А.В. — подготовка иллюстративного материала;
Вон Ю.Д. — патоморфологические исследования;
Попович И.Г. — редактирование рукописи.
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
Vladimir N. Anisimov suggested the idea for publication, designed the experiment, and edited the manuscript.
Igor V. Mizgirev performed the experiment and drafted the manuscript.
Eltns I. Fedoros performed statistical processing of the results.
Andrey V. Panchenko prepared the figures.
Yulia D. Von performed pathomorphological studies.
Irina G. Popovich edited the manuscript.
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. Black D. Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria, Report of the Independent Advisory Group. London: HMSO. 1984.
2. Charles M.W. Investigation of the possible increasedincidence of cancer in West Cumbria. *J Soc Radiol Prot.* 1984; 4: 234-DOI: 10.1088/0260-2814/4/4/407.
3. Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J., et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ.* 1990; 300(6722): 423-429.-DOI: 10.1136/bmj.300.6722.423.
4. Nomura T. Parental exposure to X rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature.* 1982: 296: 575-577.-DOI: 10.1038/296575a0.
5. Hurem S., Gomes T., Brede D.A., et al. Parental gamma irradiation induces reprotoxic effects accompanied by genomic instability in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environ Res*. 2017; 159: 564-578.-DOI: 10.1016/j.envres.2017.07.053
6. Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Панченко А.В., et al. Влияние полифенольной композиции ВР-С2 на скорость реверсии опухолей печени у трансгенного потомства облученных рыб *Danio rerio*. Вопросы онкологии. 2024; 70(2): 278-285.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-278-285. [Vladimir N. Anisimov, Igor V. Mizgirev, Andrey V. Panchenko, *et al*. Effect of polyphenol composition BP-C2 on the rate of liver tumor reversion of transgenic progeny of irradiated fish *Danio rerio*. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 278-285.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-278-285 (In Rus)].
7. Pigarev S.E., Panchenko A.V., Fedoros E.I., et al. Effect of polyphenolic composition BP-C2 on lung carcinogenesis induced by urethane in progeny of irradiated male BAL-B/c mice. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176(2): 205-209.-DOI: 10.1007/s10517-024-05996-2
8. Zhanataev, A.K., Anisina, E.A., Malikova, A.D., *et al.* Antigenotoxic activity of polyphenolic composition BP-C2 in mouse germ cells *in vivo*. *Bull Exp Biol Med.* 2024; 177(3): 323-327.-DOI: 10.1007/s10517-024-06182-0.

9. Худолей В.В. Использование аквариумных рыб *Danio rerio* и *Poecilia reticulata* как высокочувствительных объектов при выявлении канцерогенности химических соединений. Экспериментальная онкология. 1987; 9(5): 40-46. [Khudoleĭ V.V. The use of the aquarium fishes *Danio rerio* and *Poecilia reticulata* as highly sensitive species for testing the carcinogenicity of chemical compounds. *Eksp Onkol*. 1987; 9(5): 40-46. (In Rus)].
10. Mizgirev I., Revskoy S. Generation of clonal zebrafish lines and transplantable hepatic tumors. *Nat Protoc.* 2010; 5: 383-394.-DOI: 10.1038/nprot.2010.8.
11. Vorobtsova I.E., Aliyakparova L.M., Anisimov V.N. Promotion of skin tumors by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two generations of descendants of male mice exposed to X-ray irradiation. *Mutat Res*. 1993; 287(2): 207-216.-DOI: 10.1016/0027-5107(93)90013-6.

Поступила в редакцию / Received / 25.10.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 24.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анисимов Владимир Николаевич / Vladimir N. Anisimov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3683-861x.
Федорос Елена Ивановна / Elena I. Fedoros / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2426-9843.
Панченко Андрей Владимирович / Andrey V. Panchenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5346-7646.
Вон Юлия Дюсековна / Yulia D. Von / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5161-5940.
Мизгирев Игорь Викторович / Igor V. Mizgirev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0710-4094.
Попович Ирина Григорьевна / Irina G. Popovich / ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0002-9937-025X.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616.71-006.81
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333

© *Е.В. Самкович[1], Э.В. Бойко[1,2,3], И.Е. Панова[1,2,3], С.Л. Воробьев[4], А.А. Быховский[1], Е.А. Масиан[1]*

Экспериментально-морфологическое обоснование подходов к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы

[1]Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[4]Общество с ограниченной ответственностью «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Elena V. Samkovich[1], Ernest V. Boiko[1,2,3], Irina E. Panova[1,2,3], Sergey L. Vorobiev[4], Arseny A. Bikhovsky[1], Elizaveta A. Masian[1]*

Experimental and Morphological Justification of Approaches to Hybrid Photodynamic Therapy of Uveal Melanoma

[1]S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Perersburg, the Russian Federation
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation
[4]National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Perersburg, the Russian Federation

Цель. Обосновать применение трансскрального подхода к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы на основе экспериментально-морфологического исследования.

Материалы и методы. На первом этапе исследования экспериментально оценивалась проникающая способность лазерного фотодинамического излучения при прохождении через склеральную оболочку кадаверного глазного яблока человека с последующим морфологическим исследованием препарированного склерального лоскута. На втором этапе исследования у пациента с меланомой цилиохориоидальной зоны T4aN0M0 IIIA стадия левого глаза с целью профилактики гематогенного метастазирования в качестве предварительного этапа (за 2 сут. до энуклеации глазного яблока) была выполнена гибридная фотодинамическая терапия.

Результаты. При проведении дозиметрического контроля было установлено, что оптический свет проходит через кадаверную склеральную оболочку глазного яблока, однако имеет потери мощности, что требует корректировки исходных характеристик для достижения адекватной лечебной дозы. В результате гистологического исследования препарированных склеральных лоскутов (пораженного лазерным излучением и интактного) после трансскральной фотодинамической терапии не наблюдалось отличий в морфологической структуре двух препаратов. После гибридной ФДТ у пациента с УМ отмечались признаки частичного тромбоза эписклеральных сосудов в проекции основания опухоли, уменьшение количества питающих внутриопухолевых сосудов. При проведении патоморфологического исследования была верифицирована меланома цилиарного

Aim. To justify the application of the transscleral approach to hybrid photodynamic therapy for uveal melanoma based on experimental morphological research.

Materials and Methods. In the first phase of the study, the penetration of laser photodynamic radiation through the sclerotic coat of a human cadaver eye was evaluated experimentally, followed by a morphological examination of the dissected scleral flap. In the second phase, a patient with stage T4aN0M0 IIIA ciliochoroidal melanoma of the left eye underwent hybrid photodynamic therapy two days prior to enucleation of the eyeball as a preventive measure against hematogenous metastases.

Results. Dosimetric control showed that optical light passes through the cadaveric sclerotic coat of the eye but suffers power loss, necessitating adjustments to the initial parameters to achieve an adequate therapeutic dose. Histological examination of the dissected scleral flaps (both lasered and intact) after transscleral photodynamic therapy showed no differences in the morphological structure of the two specimens. After hybrid photodynamic therapy in the patient with uveal melanoma, signs of partial thrombosis in the episcleral vessels at the base of the tumor and a decrease in the number of feeding intra-tumoral vessels were observed. Pathomorphological examination confirmed ciliochoroidal melanoma (spindle cell variant, type B, basal diameter — 1.7 cm, height — 1.7 cm) with minimal and maximal distances from the sclera to the necrotic zone of 0.3 mm and 0.5 mm, respectively, together

тела (веретеноклеточный вариант, тип В, базальный диаметр — 1,7 см, высота — 1,7 см), с минимальным и максимальным расстоянием от склеры до зоны некроза в 0,3 мм и 0,5 мм, мелкоочаговыми некрозами, наличием фибринно-эритроцитарных тромбов в просветах части сосудов, расстояние от склеры до сосуда с фибринно-эритроцитарным тромбом — 6,0 мм.

Выводы. Перспективы применения трансскле ральных подходов в гибридной ФДТ определяются проведенными экспериментально-морфологическими исследованиями, в результате которых установлена возможность безопасного прохождения лазерного фотодинамического излучения через склеральную оболочку глазного яблока, а также развития некротических изменений и тромбов во внутриопухолевых сосудах меланомы цилиохориоидальной зоны после проведения гибридной ФДТ с ФС хлоринового ряда. Полученные данные могут являться обоснованием для использования трансскле рального и гибридного подходов в ФДТ, как самостоятельных методов органосохранного лечения увеальной меланомы.

Ключевые слова: увеальная меланома; меланома хориоидеи; фотодинамическая терапия; офтальмоонкология; гибридная фотодинамическая терапия; лазеры в офтальмологии

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 325-333.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333

with focal necroses and fibrin-erythrocytic thrombi in the lumens of some vessels, with a distance of 6.0 mm from the sclera to the vessel containing a fibrin-erythrocytic thrombus.

Conclusion. The prospects of using transscleral approaches in hybrid photodynamic therapy are supported by experimental morphological studies that have demonstrated the safe passage of laser photodynamic radiation through the sclerotic coat of the eye, as well as the development of necrotic changes and blood clots in the intra-tumoral vessels of ciliochoroidal melanoma after hybrid photodynamic therapy with chlorin-based photosensitizers. The findings provide justification for employing transscleral and hybrid approaches in photodynamic therapy as independent methods for organ-sparing treatment of uveal melanoma.

Keywords: uveal melanoma; choroidal melanoma; photodynamic therapy; ophthalmic oncology; hybrid photodynamic therapy; lasers in ophthalmology

For Citation: Elena V. Samkovich, Ernest V. Boiko, Irina E. Panova, Sergey L. Vorobiev, Arseny A. Bikhovsky, Elizaveta A. Masian. Experimental and morphological justification of approaches to hybrid photodynamic therapy of uveal melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 325-333. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333.

✉ Контакты: Самкович Елена Владиславовна, e.samkovich@mail.ru

Введение

Увеальная меланома (УМ) является наиболее частым и опасным для жизни внутриглазным злокачественным новообразованием. Заболеваемость варьирует в диапазоне от 0,7 до 1,1 на 100 тыс. населения. По данным различных авторов, частота метастазирования достигает 50 % в различные сроки после установления диагноза [1–3].

В последние годы отмечается повышенный интерес к экспериментально-клиническому изучению фотодинамической терапии (ФДТ) как перспективного направления в лечении злокачественных новообразований [4–7]. По современным представлениям, механизм действия ФДТ с использованием препаратов хлоринового ряда основан на селективной аккумуляции введенных в организм фотосенсибилизирующих препаратов в клетках с повышенной митотической активностью (в опухолевых клетках, эндотелии новообразованных сосудов и др.). Последующее облучение патологического очага светом с соответствующей длиной волны индуцирует фотохимические реакции в сенсибилизированных клетках и тканях с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к токсическому повреждению патологически измененных клеток. Однако до сих пор остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения, и ответы на которые, возможно, откроют новые аспекты в понимании и применении метода [6, 8].

Свойства пропускания–поглощения тканей глаза и их оптическая плотность хорошо изучены и описаны в ряде работ [9, 10]. Однако создаваемые новые условия (накопление фотосенсибилизатора, лазерное излучение) приводят к изменениям в тканях глаза и в оказываемых эффектах на патологический очаг. В литературе представлена лишь единичная публикация, посвященная изучению патоморфологических изменений УМ после ФДТ [4]. Ю.А. Белым с соавт. (2007) проводилось исследование морфоструктурных изменений меланомы сосудистой оболочки при проведении транспупиллярной ФДТ. Пациенту с меланомой хориоидеи большого размера через 5 дней после транспупиллярной ФДТ с ФС хлоринового ряда была выполнена энуклеация глазного яблока. При проведении патоморфологического исследования авторами был установлен субтотальный некроз (80 %) опухолевой ткани [4].

Особенности лазерного излучения ФДТ с длиной волны 662 нм, соответствующей максимуму полосы поглощения введенного хлоринового фотосенсибилизатора (ФС) при воздействии на патологический очаг, а также способность склеральной оболочки пропускать лазерное излучение, позволяют применять данный метод лечения не только транспупиллярно, но и трансскле рально.

В ряде фундаментальных работ, посвященных изучению возможности транссклеральной лазерной терапии in vitro на энуклеированных свиных глазах, in vitro на изолированных трупных глазах, in vivo на глазах кроликов, а также in vitro на модели внутриглазных новообразований (препарат «склера-сосудистая» бычьего глаза), по данным патоморфологических исследований, было установлено, что излучение различных длин волн (λ = 0,81, 1,32, 2,09 μm) диодного лазера обладает высокой глубиной проникновения через склеральную оболочку, приводя к деструктивным повреждениям глубжележащих тканей. Авторами были определены оптимальные временные и энергетические параметры лазерного излучения и установлена зависимость получаемых эффектов от толщины фиброзной оболочки глаза, что требовало корректировки энергетических показателей в зависимости от локализации процесса (периферические/центральные отделы) [11, 16, 17]. Вместе с тем до настоящего времени в мировой литературе отсутствуют данные о проведении вышеописанных исследований в области ФДТ (λ = 0,66 μm), в т. ч. по оценке патоморфологических изменений энуклеированных глаз с УМ после транссклеральной и комбинированной ФДТ. Изучение патоморфоза в опухоли позволит, с одной стороны, оценить эффективность метода, а с другой, более детально изучить механизмы и точки приложения ФДТ. Цель — обосновать применение транссклерального подхода к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы на основе экспериментально-морфологического исследования.

Материалы и методы

На первом этапе исследования экспериментально оценивалась проникающая способность лазерного фотодинамического излучения при прохождении через склеральную оболочку кадаверного глазного яблока человека в условиях глазного тканевого банка Санкт–Петербургского филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (рис. 1, a). Оценка дозиметрических показателей проводилась на лазерной установке «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия), длина волны 662 нм, с применением устройства PDI-01 для дозиметрии мощности излучения (Вт) («Алком Медика», Россия). На экране лазерного аппарата устанавливалась исходная мощность излучения, которая соответствовала 0,17 Вт, после чего осуществлялась поверка установленных параметров. В качестве источника излучения использовался транссклеральный зонд — наконечник с рабочим диаметром 5 мм (патент РФ на полезную модель № 228731). Данный зонд изготовлен на основе стандартного транссклерального зонда (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2017/5438 от 31.03.2017) (рис. 1, b).

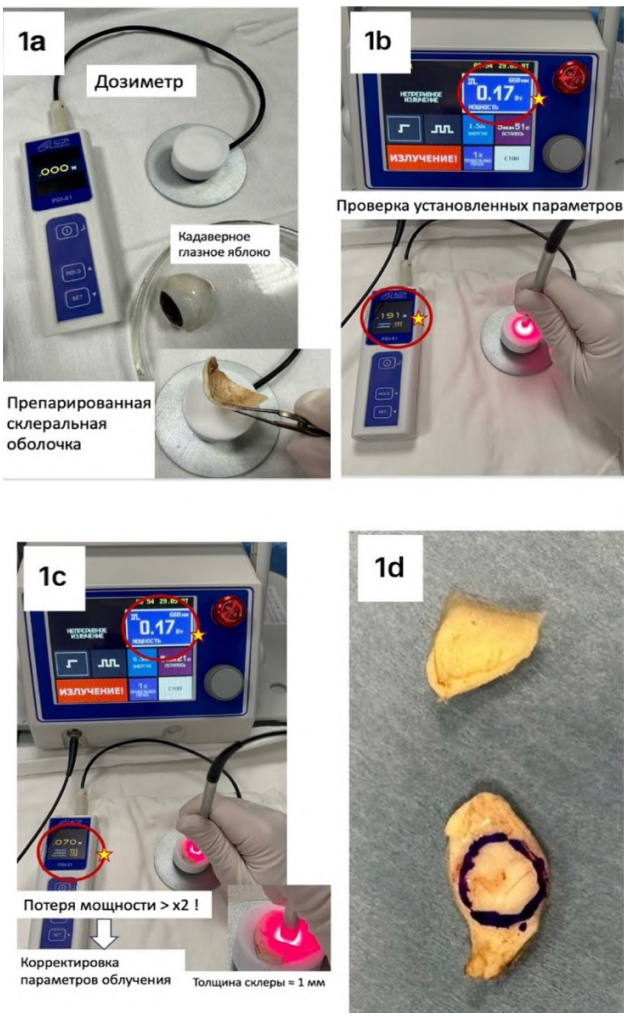


Рис. 1. a — кадаверное глазное яблоко, препарированная склеральная оболочка. Дозиметр для проведения замеров мощности лазерного излучения; b — дозиметрическая проверка установленных параметров без использования склеральной оболочки (транссклеральный зонд — 5 мм); c — дозиметрия со склеральной оболочкой (транссклеральный зонд — 5 мм); d — препарированные лоскуты склеры. Макропрепарат. 1. фрагмент склеры 1,5 × 0,5 см; в центральной части отмечена зона воздействия дм — 0,5 см; 2. фрагмент склеры 0,7 × 0,5 см.
Fig. 1. a — cadaveric eyeball, dissected sclerotic coat. Dosimeter for measuring laser power; b — dosimetric verification of the established parameters without using the sclerotic coat (5 mm transscleral probe); c — dosimetry of the sclerotic coat (5 mm transscleral probe); d — dissected scleral flaps. Macro slides. 1. scleral fragment 1.5 × 0.5 cm; in the central part the impact zone is marked dm 0.5 cm; 2. scleral fragment 0.7 × 0.5 cm

После проведения лазерного облучения препарированного склерального лоскута кадаверного глазного яблока человека, биологический материал в объеме склеры с выделенной маркером зоной воздействия и контрольным лоскутом (непораженным лазерным излучением) были подвергнуты морфологическому исследованию (рис. 1, d).

На втором этапе исследования у пациента В. (53 года) с меланомой цилиохориоидальной зоны T4aN0M0 IIIA стадии левого глаза было выполнено хирургическое лечение в объеме гибридной ФДТ с последующей энуклеацией глазного яблока. На основании данных клинико-инструментальной диагностики было установлено, что максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) составляла 0,5, внутриглазное давление (ВГД) — 13 мм рт. ст. (пневмотонометрия), отмечалось выпадение половины поля зрения в соответствии с локализацией опухоли (рис. 2, a). При биомикроскопии на поверхности глазного яблока, в его наружных отделах (проекция основания опухоли), определялись расширенные и извитые эписклеральные сосуды (рис. 2, b). В цилиохориоидальной зоне, за хрусталиком, визуализировалось объемное, высокопроминирующее, пигментированное новообразование с бугристой поверхностью (с 13 до 19 ч.), экссудативная отслойка сетчатки (рис. 2, c, d).

При проведении комплексного ультразвукового исследования (УЗДГ) с применением режима цветового допплеровского картирования (ЦДК), элевация (толщина) опухоли составляла 16,3 мм, максимальный диаметр основания 15,2 мм, в режиме ЦДК картировались множественные цветовые потоки (сосуды) в проекции опухоли смешанного характера, кровоток среднескоростной, высокорезистентный (гиперваскулярный характер кровоснабжения опухоли) (рис. 2, e, f).

Учитывая клинико-инструментальные данные, в соответствии с клиническими рекомендациями по УМ, пациенту было рекомендовано проведение энуклеации глазного яблока с формированием опорно-двигательной культи [15]. С учетом наличия расширенных эписклеральных сосудов в основании опухоли, а также результатов УЗДГ с ЦДК (гиперваскулярный характер кровоснабжения УМ) с целью профилактики гематогенного метастазирования в качестве предварительного этапа (за 2 суток до энуклеации) была выполнена гибридная фотодинамическая терапия. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. Пациентом было подписано информированное согласие на лечение.

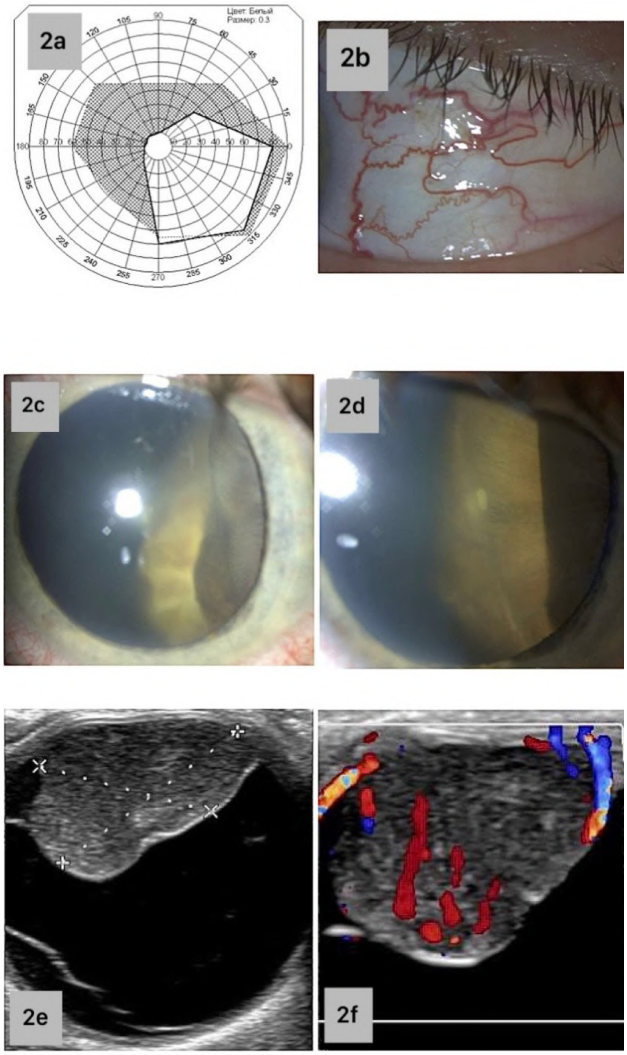


Рис. 2. a — поле зрения левого глаза пациента В; b — расширенные эписклеральные сосуды в проекции основания опухоли; c — биомикроскопия левого глазного яблока при взгляде прямо, в правой части фото — вершина опухоли; d — биомикроскопия левого глазного яблока при взгляде влево, в правой половине изображения — поверхность опухоли; e — ультразвуковое исследование левого глазного яблока в режиме серошкального сканирования, в верхней части изображения — объемное образование цилиохориоидальной зоны; f — ультразвуковое исследование опухоли цилиохориоидальной зоны в режиме цветового допплеровского картирования. Гиперваскулярный характер кровотока (множественные цветовые потоки в проекции опухоли)

Fig. 2. a — Visual field of the left eye of patient B; b — Dilated episcleral vessels in the projection of the tumor base; c — Biomicroscopy of the left eye when the patient looked straight, in the right part of the image — the apex of the tumor; d — Biomicroscopy of the left eye when the patient looked to the left, in the right part of the image — the surface of the tumor; e — ultrasound examination of the left eye in greyscale scanning mode, in the upper part of the image — a volumetric formation of the ciliochoroidal zone; f — ultrasound examination of the tumor of the ciliochoroidal zone in color Doppler mapping mode. Hypervascular blood flow (multiple colored streams in the tumor projection)

Методика гибридной ФДТ

Свойства лазерного излучения с длиной волны 662 нм, способного проникать через склеру, а также возможности транспупиллярного подхода послужили основанием для разработки технологии гибридного лазерного воздействия [12]. Фотодинамическая терапия проводилась на лазерной установке «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия), длина волны — 662 нм, с применением ФС хлоринового ряда «Фотолон» / «Фоторан» в расчете 1,0 мг/кг веса.

Методика заключается в транспупиллярном и транссклеральном воздействии на опухоль в ходе одной лечебной сессии. Пациенту внутривенно капельно за 3 ч. до операции вводится хлори-

новый ФС «Фотолон» / «Фоторан» в расчете 1,0 мг/кг веса (в соответствии с инструкцией по введению препарата). В операционной до начала лечения при помощи дозиметра проводится измерение лазерного излучения, которое должно соответствовать установленным параметрам (мощность, плотность мощности, плотность энергии) на экране лазерного аппарата. В условиях общей анестезии в операционной осуществляют конъюнктивальный доступ и транспупиллярную диафаноскопию для маркировки границ основания опухоли. Далее выполняют лазерное облучение ложа опухоли по маркированным границам транссклеральным зондом-наконечником. Опухоль облучают последовательно, полями диаметром от 3 до 6 мм, концентрично по направлению от центра к периферии новообразования, с перекрытием соседних полей на 10–15 % площади и с захватом здоровых тканей не менее 1,5 мм от определяемой границы опухоли. По завершении транссклеральной ФДТ проводят транспупиллярный этап в условиях мидриаза с использованием широкопольных офтальмологических линз. Диаметр пятна лазерного излучения, мощности, плотности мощности и плотности энергии определяются индивидуально с учетом общей площади опухоли, зоны воздействия и степени пигментации меланомы, а также в тестовом режиме при появлении реакции на поверхности опухоли через одну минуту от начала лечения. Диапазон диаметра пятна лазерного излучения варьирует от 2 до 5 мм, диапазон мощности — от 0,1 Вт до 0,4 Вт, диапазон плотности мощности — от 0,300 до 0,400 Вт/см^2, диапазон плотности энергии — от 200 до 250 Дж/см^2. По окончании операции накладывают рассасывающийся шов на конъюнктиву (викрил 8:0).

Результаты

На первом этапе данного исследования, при проведении дозиметрического контроля, в ходе ФДТ с транссклеральным зондом-наконечником было установлено, что оптический свет проходит через кадаверную склеральную оболочку глазного яблока, однако имеет потери мощности. Так, при установленных на экране прибора параметрах 0,17 Вт, максимальная мощность на выходе через склеру составляла 0,07 Вт, что демонстрирует потерю энергетических параметров в 2,5 раза и соответственно требует корректировки исходных характеристик облучения для достижения адекватной лечебной дозы (плотности энергии) (рис. 1, c).

В результате гистологического исследования препарированных склеральных лоскутов (пораженного лазерным излучением и интактного лоскута склеры) при использовании стандартных окрасок, а также дополнительных (PAS-реакции и трихром по Массону), удалось установить, что после проведения транссклеральной ФДТ не наблюдалось отличий в морфологической структуре двух гистологических препаратов. 1. Фрагмент склеры с равномерным распределением и толщиной коллагеновых волокон (трихром по Массону), сохраненной структурой капилляров и нервных стволиков, немногочисленными меланофагами без признаков воспаления, некроза, дезорганизации и дистрофии коллагеновых волокон, кровоизлияний, патологических включений (PAS-реакция) (рис. 3, a). 2. Фрагмент склеры с равномерным распределением и толщиной коллагеновых волокон без признаков воспаления (рис. 3, b). Заключение: фрагменты пораженной и непораженной частей склеры с сохранением типичной гистоархитектоники, микроваскуляризации и иннервации с немногочисленными меланофагами в зоне воздействия ФДТ.

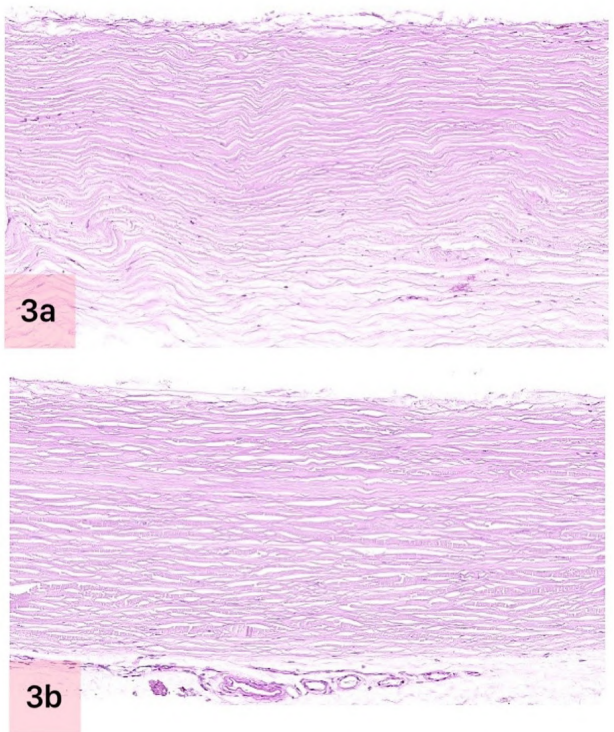


Рис. 3. a — склера после ФДТ, зона воздействия, равномерное окрашивание без патологических включений, PAS-реакция, ув. 100; b — нормальная склера, равномерное окрашивание, PAS-реакция, ув. 200
Fig. 3. a — Sclerotic coat after PDT, zone of exposure, uniform colouring without pathological inclusions, PAS reaction, × 100; b — Normal sclerotic coat, uniform colouring, PAS reaction, × 200

На третьем этапе исследования после проведения гибридной ФДТ у пациента В. (53 года) с меланомой цилиохориоидальной зоны T4aN0M0 IIIA левого глаза на следующие сутки после операции отмечались признаки частичного тромбоза эписклеральных приводящих сосудов в проекции основания опухоли (рис. 4, a). По данным комплексного УЗДГ, определялось

уменьшение количества питающих внутриопухолевых сосудов (рис. 4, b). На вторые сутки после гибридной ФДТ пациенту была выполнена энуклеация глазного яблока с формированием опорно-двигательной культи по общепринятой методике. Энуклеированный глаз был направлен на патоморфологическое исследование.

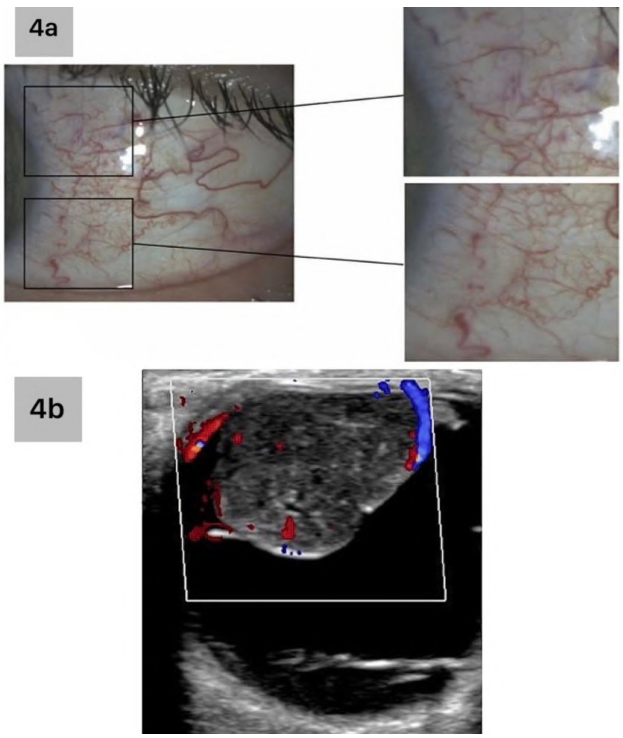


Рис. 4. a — эписклеральные сосуды после гибридной ФДТ; b — ультразвуковое исследование опухоли цилиохориоидальной зоны в режиме цветового допплеровского картирования после гибридной ФДТ. Гиповаскулярный характер кровотока (единичные цветовые потоки в проекции опухоли)
Fig. 4. a — Episcleral vessels after hybrid PDT; b — Ultrasound examination of the tumor in the ciliochoroidal zone in color Doppler mapping mode after hybrid PDT. Hypovascular blood flow (single colored streams in the tumor projection)

Проведенное патоморфологическое исследование левого глаза пациента В. (53 года) с меланомой цилиохориоидальной зоны T4aN0M0 IIIA продемонстрировало, что удаленная опухоль являлась пигментной меланомой цилиарного тела (веретеноклеточный вариант, тип В, базальный диаметр — 1,7 см, высота — 1,7 см, митотическая активность — 3 митоза на 1 мм^2), с начальными признаками инвазии в склеру, с минимальным и максимальным расстоянием от склеры до зоны некроза в 0,3 мм и 0,5 мм соответственно, мелкоочаговыми некрозами, очаговым центральным кровоизлиянием с перифокальными микронекрозами, наличием фибринно-эритроцитарных тромбов в просветах части сосудов, расстояние от склеры до сосуда с фибринно-эритроцитарным тромбом составило 6,0 мм (рис. 5, a–c, 6, a–b). Достоверных признаков сосудистой и периневральной инвазии, поражения зрительного нерва, экстрасклерального роста не обнаружено.

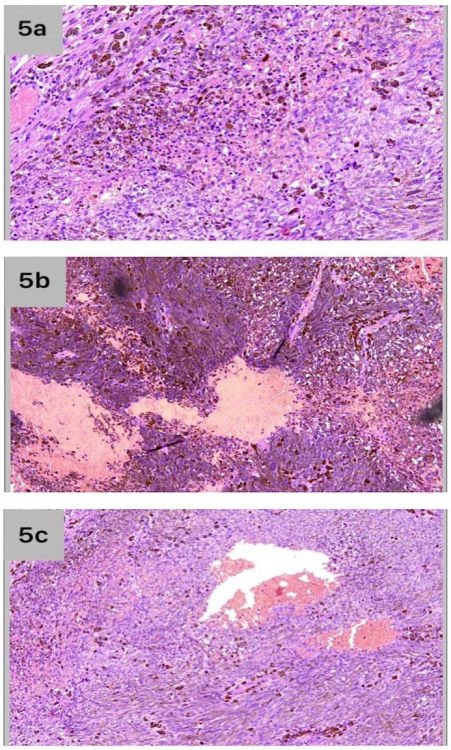


Рис. 5. a — очаговые некрозы в опухоли. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200; b — кровоизлияния и перифокальные микронекрозы в опухоли. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 100; c — очаговые кровоизлияния, в левой части фото — очаговый некроз. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 100
Fig. 5. a — Focal necrosis within the tumor. H&E stain, × 200; b — Hemorrhages and perifocal micronecrosis in the tumor. H&E stain, × 100; c — focal hemorrhages, focal necrosis in the left part of the image. H&E stain, × 100

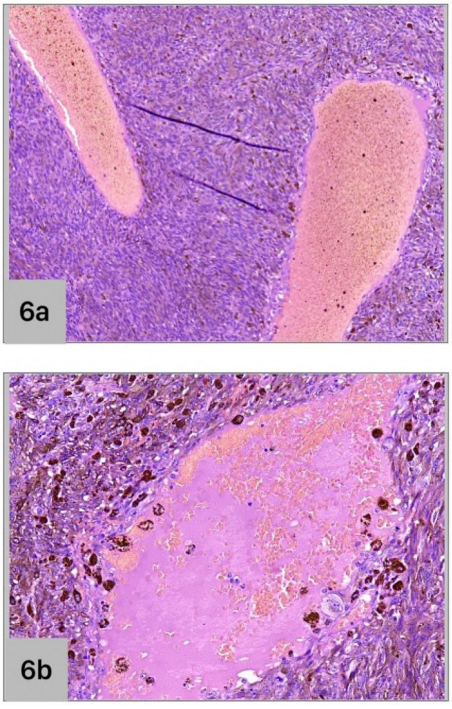


Рис. 6. a — фибринно-эритроцитарные тромбы в просветах опухолевых сосудов. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 100; b — фибринно-эритроцитарный тромб в просвете сосуда в опухоли. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200
Fig. 6. a — Fibrin-erythrocytic clots in the lumen of tumor vessels. H&E stain, × 100; d — Fibrin-erythrocytic clots in the lumens of tumor vessels. H&E stain, × 200

Обсуждение

ФДТ представляет собой сочетание фотосенсибилизатора и лазерного излучения, взаимодействие которых приводит к прямому цитотоксическому действию на опухолевый субстрат, обладает антиангиогенным эффектом по отношению к внутриопухолевым сосудам, приводя к их тромбозу, а также к активации иммунного ответа [6, 8]. Фотодинамическому воздействию, как правило, подвергается видимая часть опухоли с «обработкой» ее поверхности или вершины, однако в офтальмоонкологии применим и двусторонний подход в виде облучения опухоли, как со стороны ее поверхности (вершины), так и со стороны основания. Единичные работы, посвященные транссклеральному подходу в ФДТ, явились теоретическими предпосылками к экспериментальному обоснованию и внедрению в клиническую практику транссклерального и гибридного подходов ФДТ, которые призваны обеспечить усиление эффекта и увеличение глубины поражения опухолевой ткани [8, 13].

Фотодинамическую терапию с препаратами хлоринового ряда разрешено использовать в клинической практике для лечения УМ, однако подобных работ в отношении транссклерального воздействия ранее не проводилось. Исследования по дозиметрическому контролю и морфологическому изучению состояния склеры после транссклерального лазерного фотодинамического воздействия выполнены впервые. Представленные результаты подтверждают положение о том, что лазерное излучение с длиной волны 662 нм способно проникать через склеральную оболочку глазного яблока без повреждения ее структуры.

Результаты клинического наблюдения пациента с меланомой цилиохориоидальной локализации, продемонстрированного нами, свидетельствуют, что после проведения гибридной ФДТ в увеальной меланоме формируются очаги некроза и кровоизлияния в непосредственной близости от склеры (в 0,3 мм и 0,5 мм соответственно). В данном аспекте отдельного внимания заслуживают первые экспериментально-клинические работы, посвященные обоснованию применения метода транссклеральной гипертермии внутриглазных новообразований, в ходе которых морфологически была установлена деструкция опухолевой ткани на глубину до 4 мм без появления признаков механического повреждения склеральной ткани. Полученные авторами результаты демонстрируют безопасность и эффективность транссклеральной лазерной терапии в офтальмоонкологии [11, 17, 18].

При проведении морфологического исследования удаленного глазного яблока с УМ наблюдалось также и развитие тромбов в сосудах опухолевой ткани на глубине не менее 6,0 мм при максимальной толщине опухоли — 17 мм. Данный факт позволяет судить об эффективности данного метода лечения УМ, а также о потенциальной возможности его применения в качестве превентивной меры в отношении гематогенного метастазирования. Исследования ряда других авторов также свидетельствуют об избирательном повреждении эндотелия микроциркуляторного русла в ранние сроки после ФДТ [14].

В ходе ранее проводимого исследования, посвященного изучению морфологических изменений меланомы сосудистой оболочки после транспупиллярной ФДТ, было установлено, что значительное повреждение опухоли отмечалось со стороны ее верхушки, нежели основания, со стороны склеры сохранялись неповрежденные клетки и сосуды [4]. Полученные авторами результаты определяют необходимость применения двустороннего (гибридного) лазерного воздействия, которое позволит повысить эффективность лечения, в т. ч. при УМ больших размеров, приводя к нарушению кровоснабжения и структуры опухоли, как в ее основании, так и на вершине.

Выводы

Перспективы применения транссклеральных подходов в гибридной ФДТ определяются проведенными экспериментально-морфологическими исследованиями, в результате которых установлена возможность безопасного прохождения лазерного фотодинамического излучения через склеральную оболочку глазного яблока, а также развития некротических изменений и тромбов во внутриопухолевых сосудах меланомы цилиохориоидальной зоны после проведения гибридной ФДТ с ФС хлоринового ряда.

Дозиметрический контроль и детальное изучение морфологических изменений в опухоли необходимы для более глубокого понимания механизмов ФДТ и разработки новых, более эффективных стратегий и режимов воздействия. Полученные данные могут являться обоснованием для использования транссклерального и гибридного подходов в ФДТ как самостоятельных методов органосохранного лечения увеальной меланомы.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-00047, https://rscf.ru/project/24-75-00047/.

Funding
The research was supported by a grant from the Russian Scientific Foundation № 24-75-00047, https://rscf.ru/project/24-75-00047/.

Соблюдение правил биоэтики
Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 4/24 от 24.10.2024).

Compliance with the rules of bioethics
All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the FSBSI Institute of Experimental Medicine (Protocol No. 4/24 of 24.10.2024).

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Самкович Е.В. — идея публикации, разработка дизайна исследования, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Бойко Э.В. — идея публикации, разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных;
Панова И.Е. — идея публикации, разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных;
Воробьев С.Л. — оценка результатов гистологического исследования, написание текста статьи;
Быховский А.А. — сбор материала исследования, написание текста статьи;
Масиан Е.А. — сбор материала исследования, техническое редактирование, оформление библиографии.

Authors' contributions
The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria.
Samkovich E.V. suggested the idea for publication, developed the research design, processed the material, assessed the research results, drafted the article, analyzed and interpreted the data;
Boiko E.V. suggested the idea for publication, developed the research design, assessed the research results analyzed and interpreted the data;
Panova I.E. suggested the idea for publication, developed the research design, assessed the research results, analyzed and interpreted the data;
Vorobiev S.L. evaluated the results of histological examination, drafted the text of the article;
Bikhovsky A.A. collected the research material, drafted the text of the article;
Masian E.A. collected the research material, did the technical editing, and prepared the reference list.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Damato B., Eleuteri A., Taktak A.F., Coupland S.E. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research*. 2011; 30(5): 285-95.-DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003.
2. Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемджян Э.Г. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. Альманах клинической медицины. 2017; 45(4): 321-325.-DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325. [Grishina E.E., Lerner M.Y., Gemdzhyan E.G. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017; 45(4): 321-325.-DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325. (In Rus)].
3. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. М.: Медицина. 2002; 424 (илл). [Brovkina A.F. Ophthalmic oncology. M.: Medicine. 2002; 424(ill). (In Rus)].
4. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., et al. Морфологическое изучение фотодинамических эффектов с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека. *Вестник ОГУ.* 2007; 78: 19-22.-URL: http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/4123/lang/0. [Beliy Yu.A., Tereshchenko A.V., Volodin P.L., et al. Morphological study of photodynamic effects with photosensitizer "Photoditazine" on the structure of melanoma of the human ocular vasculature. *Vestnik OGU*. 2007; 78: 19-22.-URL: http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/4123/lang/0. (In Rus)].
5. Науменко Л.В. Пятилетние результаты комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров. *Здравоохранение.* 2021; (8): 68-76. [Naumenko L.V. Five-year results of combined treatment of patients with melanoma of the ocular vasculature of large sizes. *Zdravookhranenie*. 2021; (8): 68-76. (In Rus)].
6. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия. Современное состояние проблемы. *Лазерная медицина.* 2021; 25(3S): 36. [Stranadko E.F. Photodynamic therapy. Current state of the problem. *Laser Medicine*. 2021; 25(3S): 36. (In Rus)].
7. Самкович Е.В., Панова И.Е., Бойко Э.В., Свистунова Е.М. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении меланомы хориоидеи. *Вопросы онкологии.* Материалы IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2023». 2023; 69(3S): 505-507.-URL: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/issue/view/62/31. [Samkovich E.V., Panova I.E., Boyko E.V., Svistunova E.M. Photodynamic therapy in the combined treatment of choroidal melanoma. Issues of oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. Proceedings of the IX St. Petersburg International Cancer Forum "White Nights 2023". 2023; 69(3S): 505-507. -URL: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/issue/view/62/31. (In Rus)].
8. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в офтальмологии. Под ред. проф. Х.П. Тахчиди. Калуга: МНТК «Микрохирургия глаза». 2008; 288(илл). [Tereshchenko A.V., Beliy Yr.A., Volodin P.L., Kaplan M.A. Photodynamic therapy with photosensitizer "Photoditazine" in ophthalmology. Ed. by Prof. H.P. Takhchidi. Kaluga: ISTC "Eye Microsurgery". 2008; 288(ill). (In Rus)].
9. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Изд. Саратовского университета. 1998: 384.-DOI: 10.23682/103652. [Tuchin V.V. Lasers and fiber optics in biomedical research. Ed. of Saratov University. 1998: 384.-DOI: 10.23682/103652. (In Rus)].
10. Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E., et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology*. 1994; 101(1): 89-99.
11. Бойко Э.В., Шишкин М.М., Сухотерина Е.Г., Куликов А.Н. Возможности диодлазерной транссклеральной ретинопексии (в сравнении с криопексией) в витреоретинальной хирургии. *Офтальмохирургия и терапия.* 2001; 1(1): 47-52. [Boyko E.V., Shishkin M.M., Sukhoterin E.G., Kulikov A.N. Possibilities of diode laser transscleral

retinopexy (in comparison with cryopexy) in vitreoretinal surgery. *Ophthalmosurgery & Therapeutics*. 2001; 1(1): 47-52. (In Rus)].

12. Бойко Э.В., Панова И.Е., Самкович Е.В. Способ органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе применения гибридной фотодинамической терапии. Патент РФ на изобретение No. 2785609/ 09.12.2022. Bulletin No. 34.-URL: https://fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet (01.06.2023). [Boyko E.V., Panova I.E., Samkovich E.V. Sposob organosohranyayushchego lecheniya melanomy horioidei na osnove primeneniya gibridnoj fotodinamicheskoj terapii. Patent RUS № 2785609/ 09.12.2022. Byul. № 34.-URL: https://fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet (01.06.2023) (In Rus)].
13. Лихванцева В.Г., Акопян В.С., Султанова Э.О. Способ органосохраняющего лечения внутриглазных опухолей. Патент РФ на изобретение № 2452444 / 10.06.2012. Бюл. № 16. [Likhvantseva V.G., Hakobyan V.S., Sultanova E.O. Method of organ preserving treatment of intraocular tumors. Russian Federation patent for invention № 2452444 / 10.06.2012. Bulletin No. 16. (In Rus)].
14. Castellani A., Pace G.P., Concioli M.J. Photodynamic effect of hematoporphyrin on blood circulation. *J Path Bact*. 1963; 86: 99-102.
15. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Увеальная меланома». 2020.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Uveal melanoma”. 2020.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec (In Rus)].
16. Berezin Yu.D., Eremenko S.A., Boiko E.V. Monte Carlo method in the mathematical simulation of the laser-induced transscleral hyperthermia of intraocular neoplasms. *J Opt Technol*. 2000; 67: 247.
17. Berezin Y.D., Eremenko S.A., Malinin B.G., et al. (1999). Experimental study of endoscleral and transscleral actions of IR radiation of diode, neodymium, and holmium lasers on the retina of the eye. *J Opt Technol*. 1999; 66(12): 1040.

Поступила в редакцию / Received / 25.10.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 28.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Владиславовна Самкович / Elena V. Samkovich / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5573-5712, SPIN: 3776-0789.

Эрнест Витальевич Бойко / Ernest V. Boiko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7413-7478, SPIN: 7589-2512.

Ирина Евгеньевна Панова / Irina E. Panova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7443-4555, SPIN: 1215-4238.

Сергей Леонидович Воробьев / Sergey L. Vorobiev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7817-9069, SPIN: 5920-0603.

Арсений Андреевич Быховский / Arseny A. Bikhovsky / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1559-2793, SPIN: 9995-6968.

Елизавета Антоновна Масиан / Elizaveta A. Masian / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7495-1181, SPIN: 1745-5082.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2216

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 575.224.234
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2216

© *Е.С. Саитова[1], Ф.А. Загребин[1], Р.С. Мулкиджан[1], Е.В. Преображенская[1,2], М.Е. Симонова[1], А. Хамангаба[1], Е.А. Отраднова[1], М.Г. Бубнов[1], К.А. Асадулаева[1], Д.Е. Мартыненко[1], В.И. Тюрин[1], А.С. Мартьянов[1,2], Д.М. Терина[1], А.Д. Шестакова[1], Е.Н. Имянитов[1,2]*

ALK, *ROS1*, *RET* и *NTRK1-3* транслокации в опухолях с микросателлитной нестабильностью

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Evgenia S. Saitova[1], Fyodor A. Zagrebin[1], Rimma S. Mulkidjan[1], Elena V. Preobrazhenskaya[1,2], Marina E. Simonova[1], Alvan Hamangaba[1], Ekaterina A. Otradnova[1], Mikhail G. Bubnov[1], Karimat A. Asadulaeva[1], Daria E. Martynenko[1], Vladislav I. Tyurin[1], Alexander S. Martianov[1,2], Daria M. Terina[1], Anna D. Shestakova[1], Evgeny N. Imyanitov[1,2]*

ALK, *ROS1*, *RET* and *NTRK1-3* Gene Fusions in Microsatellite Unstable Cancers

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Микросателлитная нестабильность (MSI) является следствием дефекта системы репарации неспаренных оснований ДНК и сопровождается накоплением множества мутаций в ткани опухоли. Этот феномен характерен для колоректальных опухолей, карцином желудка, рака эндометрия и некоторых других типов новообразований. MSI в опухолях часто сочетается с активацией сигнального пути MAPK, в частности с мутациями в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*. Недавние исследования показали, что в опухолях с микросателлитной нестабильностью также могут встречаться транслокации с участием тирозинкиназ *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK1-3*.

Цель. Изучить частоту и спектр активирующих транслокаций тирозинкиназ при опухолях разных локализаций с микросателлитной нестабильностью.

Материалы и методы. Статус MSI был определен для 27 408 новообразований. Выявление перестроек с участием генов *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK1-3* в 1284 образцах MSI-позитивных опухолей осуществлялось при помощи тестов по определению несбалансированной экспрессии 5'/3'-концов гена, вариант-специфической ПЦР и высокопроизводительного секвенирования РНК (РНК-NGS).

Результаты. Перестройки были обнаружены в 101/990 (10,2 %) случае колоректального рака и 1/108 (1 %) опухоли желудка (*ALK*: 11; *RET*: 25; *NTRK1*: 42; *NTRK2*: 2; *NTRK3*: 22), и не были выявлены при раке эндометрия (n = 157), шейки матки (n = 13), поджелудочной железы (n = 7), холангиокарциноме (n = 4) или раке яичника (n = 5). Самой высокой частота транслокаций оказалась среди *KRAS*/*NRAS*/*BRAF*-негативных колоректальных карцином с MSI 93/395 (23,5 %). Гораздо реже перестройки обнаруживались при раке толстой кишки с мутациями *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* (8/597, 1,3 %). При раке толстой кишки присутствие транслокаций ассоциировалось с возрастом старше 50 лет ((97/795 (12,2 %) vs 3/195 (1,5 %), p = 0,0002)).

Introduction. Microsatellite instability (MSI), a consequence of defective in DNA mismatch repair (dMMR), is manifested by multiple mutations. This phenomenon is particularly common in colorectal tumors, gastric cancer, endometrial cancer, etc. MSI in tumors is often associated with activation of the MAPK pathway, for example with mutations in the *KRAS, NRAS* and *BRAF* genes. Recent studies have shown that drugs targeting *ALK, ROS1, RET* and *NTRK1-3* tyrosine kinase translocations occur in tumors with microsatellite instability.

Aim. To study the frequency and spectrum of activating tyrosine kinase translocations in microsatellite unstable tumors of different localization.

Materials and Methods. MSI status was determined for 27,408 neoplasms. Detection of rearrangements involving the *ALK, ROS1, RET* and *NTRK1-3* genes in 1,284 samples of MSI-positive tumors was performed using the 5'-3'-end unbalanced expression test, variant-specific PCR and high-throughput RNA next-generation sequencing (RNA-NGS).

Results. Gene fusions were detected in 101/990 (10.2 %) colorectal cancers, 1/108 (1 %) gastric cancers (*ALK:* 11*; RET:* 25*; NTRK1:* 42*; NTRK2:* 2*; NTRK3:* 22). These alterations were not observed in endometrial (n = 157), cervical (n = 13), pancreatic (n = 7), cholangiocarcinoma (n = 4) or ovarian (n = 5) cancers. The highest frequency of gene rearrangements was observed in KRAS/NRAS/BRAF-negative colorectal cancer with MSI 93/395 (23.5 %). Much less frequent rearrangements were found in colorectal cancers with *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* mutations (8/597, 1.3 %). Patients with colorectal cancer over 50 years of age had a higher frequency of translocations compared to younger patients (97/795 (12.2 %) vs. 3/195 (1.5 %), p = 0.0002).

Выводы. Транслокации с участием генов тирозинкиназ встречаются со значительной частотой при MSI-позитивном раке толстой кишки, в особенности при *KRAS*/*NRAS*/*BRAF*-негативных опухолях.

Ключевые слова: транслокации; микросателлитная нестабильность; колоректальный рак; *ALK*; *RET*; *NTRK*

Для цитирования: 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., Мартьянов А.С., Терина Д.М., Шестакова А.Д., Имянитов Е.Н. *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK1-3* транслокации в опухолях с микросателлитной нестабильностью. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 334-343.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2216

Conclusion. Tyrosine kinase gene translocations occur with significant frequency in MSI-positive colorectal cancer, especially in *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* wild-type tumors.

Keywords: fusions; microsatellite instability; colorectal cancer; *ALK*; *RET*; *NTRK*

For Citation: Evgenia S. Saitova, Fyodor A. Zagrebin, Rimma S. Mulkidjan, Elena V. Preobrazhenskaya, Marina E. Simonova, Alvan Hamangaba, Ekaterina A. Otradnova, Mikhail G. Bubnov, Karimat A. Asadulaeva, Daria E. Martynenko, Vladislav I. Tyurin, Alexander S. Martianov, Daria M. Terina, Anna D. Shestakova, Evgeny N. Imyanitov. *ALK*, *ROS1*, *RET* and *NTRK1-3* gene fusions in microsatellite unstable cancers. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 334-343. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2216

✉ Контакты: Загребин Фёдор Альбертович, zagrebinf@gmail.com

Введение

Микросателлитная нестабильность (MSI) является следствием дефектов в системе репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) и проявляется наличием множественных мутаций, в частности изменением длин коротких тандемных повторов в последовательности ДНК [1, 2]. MSI часто наблюдается в опухолях, ассоциированных с синдромом Линча. Такие злокачественные новообразования возникают у носителей наследственных патогенных вариантов в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*. Развитие опухоли связано с соматической инактивацией второго аллеля гена системы MMR [3]. Фенотип MSI также характерен для некоторых спорадических злокачественных новообразований, его основной причиной при этом является гиперметилирование промотора *MLH1* [4]. Карциномы с микросателлитной нестабильностью имеют повышенную опухолевую мутационную нагрузку (TMB) и чувствительны к ингибиторам иммунных контрольных точек [5, 6].

Фенотип MSI часто встречается при раке толстой кишки (РТК) (5−15 %). В значительной доле РТК с MSI обнаруживаются мутации, активирующие сигнальный путь MAPK, в частности, аминокислотные замены в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* [4, 7]. Несколько недавних исследований продемонстрировали, что колоректальные карциномы с MSI могут также содержать перестройки в генах рецепторных тирозинкиназ [2, 8−10]. Кроме того, эти транслокации оказались связаны с повышенной частотой мутаций в GC-богатых интронных областях вовлеченных в перестройку генов [11]. Существует целый ряд таргетных препаратов ингибиторов тирозинкиназ, направленных на аномально активированные ALK, ROS1, RET и NTRK1-3, поэтому обнаружение транслокаций с участием этих генов имеет большое клиническое значение [10, 12]. Помимо колоректальных опухолей, MSI также характерна для нескольких других типов карцином, в частности, для рака желудка (РЖ) и эндометриоидного рака тела матки (РТМ) [13, 14]. Систематических исследований перестроек генов тирозинкиназ в неколоректальных опухолях с микросателлитной нестабильностью до сих пор не проводилось.

Комплексный анализ транслокаций обычно требует применения дорогостоящей технологии РНК-секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) [2]. Ранее мы разработали эффективную скрининговую методику для обнаружения транслокаций *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK1-3*, которая включает в себя анализ несбалансированной экспрессии 5’/3’-концов этих генов [15, 16]. Когда ген не затронут перестройкой, количество транскриптов, в которые входит киназный домен, и предшествующая киназному домену последовательность гена, остается одинаковым (сбалансированная экспрессия). Перестройки *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK1-3* обычно приводят к слиянию фрагмента гена, содержащего киназный домен, с активно транскрибируемым геном-партнером. В этом случае экспрессия части гена, содержащей киназный домен, повышается, по сравнению с экспрессией участков, расположенных перед точкой разрыва (несбалансированная экспрессия). Такой подход, в сочетании с идентификацией конкретных вариантов перестроек *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK1-3*, позволяет эффективно выявлять известные и заподозрить присутствие новых или более редких типов транслокаций.

Материалы и методы

Присутствие микросателлитной нестабильности было проанализировано в 21 521 образце РТК, в 2 692 случаях рака желудка (РЖ) и в 932 случаях рака эндометрия, направленных на молекулярно-генетический анализ в НМИЦ им. Н.Н. Петрова в период 2013–2023 гг. В большинстве РТК и в части РЖ были протестированы мутации в онкогенах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* [17].

Кроме того, тестирование MSI было проведено для 795 образцов рака шейки матки, 229 холангиокарцином, 465 опухолей яичников и 774 опухолей поджелудочной железы. В 2013–2021 гг. анализ MSI в значительной степени основывался на использовании одного маркера BAT26, учитывая доказательства его высокой точности для обнаружения MSI [18]. В 2022–2023 гг. этот анализ был заменен стандартным тестом MSI с использованием 5 маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR22 и NR24). При использовании пентаплексной панели опухоли классифицировались как MSI-положительные при наличии отклонений длины в двух или более маркерах [19]. Детекция MSI проводилась методом капиллярного электрофореза на системе генетического анализа GenomeLab GeXP (Beckman Coulter, США) или на приборе Nanophore-05 (Syntol, Россия).

Перестройки с участием генов *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK1*-3 были проанализированы в 1 284 опухолях с позитивным статусом MSI. Методы поиска транслокаций в вышеуказанных генах описаны ранее [15, 16]. Вкратце, архивные образцы опухолевых тканей подвергались мануальной микродиссекции и стандартной процедуре фенол-хлороформной экстракции нуклеиновых кислот с последующей реакцией обратной транскрипции. Качество кДНК контролировалось при помощи ПЦР-амплификации фрагмента гена «домашнего хозяйства» *SDHA*; образцы с показателем порогового цикла (Ct, Cycle treshold)) выше 35 считались непригодными для дальнейшего анализа. Тест на несбалансированную экспрессию 5’/3’-концов генов *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* и вариант-специфическая ПЦР для наиболее распространенных типов транслокаций, затрагивающих гены *ALK* (4 варианта), *ROS1* (10 вариантов), *RET* (11 вариантов), проводились методом ПЦР с TaqMan-зондами [15, 16] Реакции ПЦР выполнялись на приборах CFX-96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США). Смесь для ПЦР содержала 1 мкл образца кДНК, 1 × GeneAmp ПЦР буфер I (Applied Biosystems, США), 250 мкМ каждого dNTP, 200 нМ каждого праймера и зонда, 2,5 мМ MgCl2 и 1 ед. полимеразы TaqM (АлкорБио, Россия) в общем объеме 20 мкл. Реакции ПЦР начинались с активации фермента (95 °C, 10 мин.) и включали 40 циклов амплификации (95 °C — 15 сек., 58 °C — 1 мин.).

Образцы с несбалансированной экспрессией, которые не имели перестроек, обнаруживаемых с помощью ПЦР, были исследованы методом РНК-секвенирования нового поколения. РНК-NGS выполнялось с использованием таргетной панели QIAseq RNA-Scan Targeted Panel (Qiagen, Hilden, Германия), дизайн которой направлен на обнаружение перестроек в 6 генах (*ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*). NGS проводили на приборах Illumina MiSeq или NextSeq 550, анализ полученных NGS-данных выполнялся биоинформатическим пакетом STAR-Fusion (V.1.4.0). Статистический анализ проводился с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

Анализ MSI

Микросателлитная нестабильность была обнаружена в 1230/21521 (5,7 %) РТК, 123/2692 (4,6 %) РЖ, 185/932 (19,8 %) случаях рака тела матки (РТМ), 16/795 (2 %) карциномах шейки матки (РШМ), 10/465 (2,2 %) случаях рака яичников (РЯ), 7/774 (0,9 %) опухолях поджелудочной железы (РПЖ) и 4/229 (1,7 %) холангиокарциномах (ХКЦ) (рис. 1). Частота MSI в этих типах опухолей хорошо согласуется с ранее опубликованными данными [1]. Поскольку в нашем исследовании использовались результаты как одномаркерного тестирования BAT26, так и пентаплексной панели (BAT25, BAT26, NR21, NR22 и NR24), мы оценили различия между этими двумя методами и то, как они могут повлиять на результаты. Оценка статуса BAT26 в 958 РТК, 108 РЖ и 160 РТМ, в которых по данным пентаплексного анализа была обнаружена MSI, показала, что только 8 из 1 226 опухолей имели нормальный статус BAT26. Эти результаты свидетельствуют о том, что методология тестирования MSI не оказала существенного влияния на результаты.

Анализ генных перестроек

Для исследования генных перестроек было доступно 1 355 образцов РНК, полученных из опухолей с микросателлитной нестабильностью (1044 РТК, 112 РЖ, 166 РТМ, 16 РШМ, 5 ХК, 7 РПЖ и 5 РЯ). Часть образцов (71/1355, 5,2 %) не прошли контроль качества РНК (54/1044 (5,2 %) РТК, 4/112 (3,7 %) РЖ, 9/166 (5,7 %) РТМ, 3/16 (18,7 %) РШМ и 1/5 (25 %) ХК). В 1 284 MSI-позитивных образцах (990 РТК, 108 РЖ, 157 РТМ, 13 РШМ, 7 РПЖ, 5 РЯ и 4 ХК) с удовлетворительным качеством РНК был проведен поиск химерных транскриптов *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*.

Процедура скрининга включала одновременное определение несбалансированной экспрессии 5’/3’-концов генов и использование вариант-специфической ПЦР для диагностики распространенных типов транслокаций. Во всех опухолях с перестройками, затрагивающими гены *ALK* и *NTRK2*, был обнаружен дисбаланс экспрессии. Вместе с тем чувствительность оценки экспрессии 5’/3’-концов оказалась ниже в отношении транслокаций генов *RET*, *NTRK1* и *NTRK3:* 7/25 (28 %), 3/42 (7,1 %) и 4/22 (18,2 %)

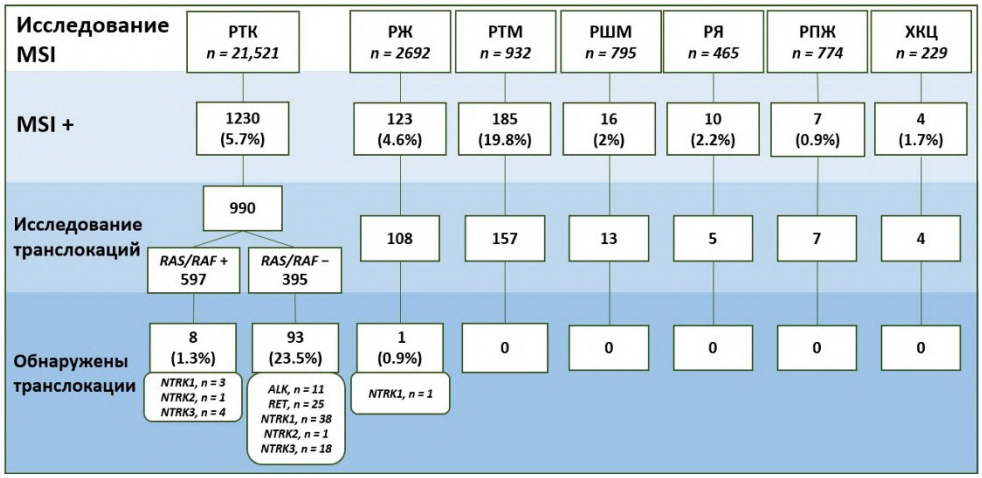


Рис. 1. Схема анализа транслокаций в опухолях с микросателлитной нестабильностью. РТК, рак толстой кишки; РЖ, рак желудка; РТМ, рак тела матки; РШМ, рак шейки матки; РЯ, рак яичников; РПЖ, рак поджелудочной железы; ХКЦ, холангиокарциномы; RAS/RAF +, образцы с мутациями в генах *KRAS, NRAS or BRAF; RAS/RAF −*, *KRAS/NRAS/BRAF* негативные образцы

Fig. 1. Flowchart of gene rearrangement analysis in MSI-positive samples. Colorectal cancer (CRC); gastric cancer (GC); Cancer of the corpus uteri (CCU); cervical cancer (CC); ovarian cancer (OC); pancreatic cancer (PC); cholangiocarcinomas (CCA). RAS/RAF +: CRCs harbouring mutations in *KRAS, NRAS or BRAF* oncogenes. *RAS/RAF -: KRAS/NRAS/BRAF* wild-type CRCs

образцов с перестройками этих генов, соответственно, демонстрировали сбалансированную экспрессию.

Дисбаланс экспрессии 5’/3’-фрагментов генов рецепторных тирозинкиназ наблюдался в 88 опухолях (*ALK*: 11; *RET*: 18; *NTRK1*: 39; *NTRK2*: 2; *NTRK3*: 18). При помощи вариант-специфической ПЦР перестройки были идентифицированы в 55/88 (62,5 %) образцах. Из оставшихся 33 случаев с несбалансированной экспрессией, но без выявленных вариантов перестроек, 19 были проанализированы с помощью NGS. Оставшиеся случаи не были включены в NGS-анализ, поскольку гистологический материал был возвращен в первичные медицинские учреждения после завершения тестирования MSI и оказался недоступен для повторного выделения РНК. При помощи NGS во всех 19 опухолях были идентифицированы варианты транслокаций: *SPTBN1::ALK* (S7;A20) (n = 2), *ETV6::NTRK2* (E5;N15) (n = 2), *TPR::NTRK1* (T21;N10) (n = 2), *TPR::NTRK1* (T21;N12) (n = 2) и по одной *NCOA4::RET* (N9del501;R12), *STRN::ALK* (S3;A20), *STRN::ALK* (S5;ins53A20), *RBBP8::ALK* (R8;A20), *TPR::NTRK1* (T15;N10), *TPR::NTRK1* (T20;N11), *ZKSCAN1::NTRK1* (Z3;N12), *LMNA::NTRK1* (L9ins44;del74N11), *LMNA::NTRK1* (L12del266;N12), *EML4::NTRK3* (E6;N14), *GPHN::NTRK3* (G11;N14). Эти данные позволяют предположить, что большинство из оставшихся 14 опухолей, которые не были доступны для NGS, также содержат редкие перестройки генов тирозинкиназ.

Таким образом, в 89 опухолях с микросателлитной нестабильностью были идентифицированы варианты транслокаций (*ALK*: 9, *RET*: 21, *NTRK1*: 39, *NTRK2*: 2, *NTRK3*: 18) (рис. 1, рис. 2). Кроме того, ещё 14 опухолей имели несбалансированную экспрессию 5’/3’-концов (*ALK*: 2, *RET*: 4, *NTRK1*: 4, *NTRK3*: 4), что с высокой вероятностью указывает на наличие перестроек в перечисленных генах.

Паттерн перестройки генов в различных категориях опухолей с MSI

В опухолях с MSI частота транслокаций составила 102/990 (10,3 %) для колоректальных опухолей и 1/108 (0,9 %) для карцином желудка. В исследование вошло 395 случаев РТК без мутаций в генах *KRAS*/*NRAS*/*BRAF*; в 80 (20,6 %) из этих опухолей были обнаружены химерные транскрипты (*ALK*: 9; *RET*: 21; *NTRK1*: 34; *NTRK2*: 1; *NTRK3*: 15). Кроме того, 13 *KRAS*/*NRAS*/*BRAF*-негативных РТК продемонстрировали дисбаланс экспрессии 5’/3’-концов для одного из этих генов (*ALK*: 2, *RET*: 4, *NTRK1*: 4, *NTRK3*: 3), однако варианты слияния не удалось идентифицировать по техническим причинам. В общей сложности 93/395 (23,5 %) случаев рака толстой кишки без мутаций *KRAS*/*NRAS*/*BRAF*, содержали транслокации (*ALK*: 11; *RET*: 25; *NTRK1*: 38; *NTRK2*: 1; *NTRK3*: 18).

Необходимо отметить, что в 8/597 (1,3 %) случаях РТК с активирующими мутациями в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF* были обнаружены перестройки генов киназ (рис. 2, табл. 1). Кроме того, опухоль желудка с перестройкой *TPM3*::*NTRK1* (T8;N10) также одновременно содержала мутацию p.G12C в онкогене *KRAS*.

Активирующие мутации в генах пути MAPK обычно являются взаимоисключающими, поэтому сочетание активирующих транслокаций и мутаций *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* представляется интересным феноменом. Такое сочетание может быть обнаружено как при наличии разных клеточных клонов, содержащих эти молекулярные нарушения, так и в результате одновременного

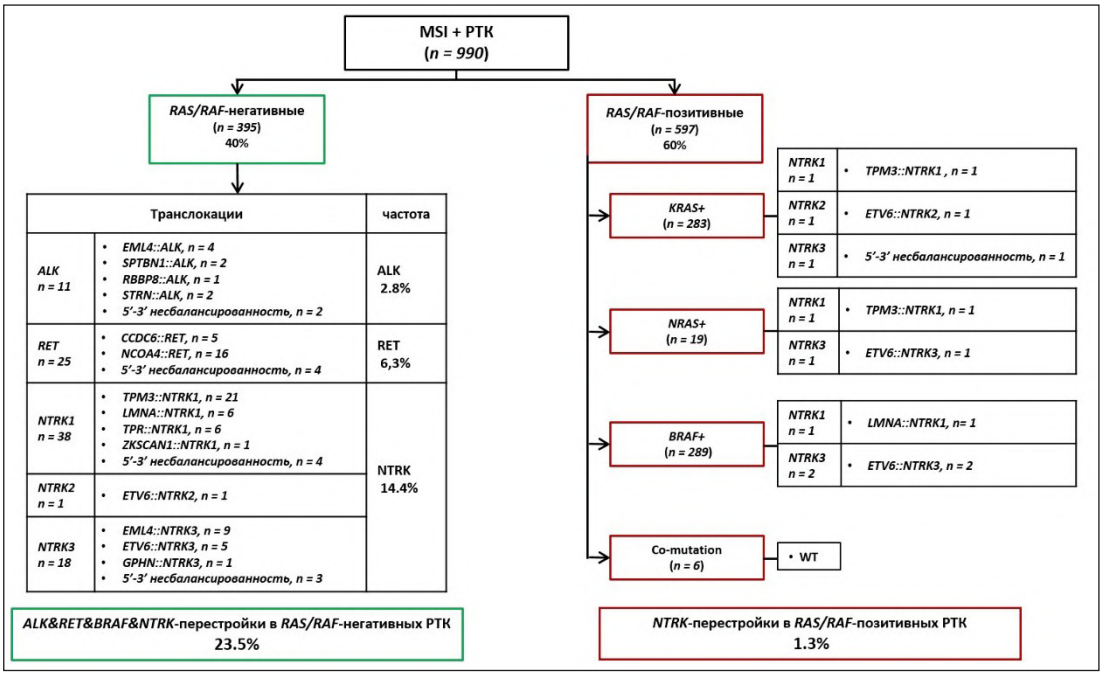


Рис. 2. Спектр выявленных транслокаций в РТК с микросателлитной нестабильностью. RAS/RAF, статус мутаций KRAS/NRAS/BRAF
Fig. 2. Spectrum of gene rearrangements in MSI-positive colorectal cancer samples. RAS/RAF - KRAS/NRAS/BRAF mutation status

Таблица 1. Характеристика групп MSI-позитивных случаев, в которых обнаружены транслокации

MSI-H опухоли тестированные на наличие транслокаций		рак толстой кишки		рак желудка	
		990		108	
Исследование транслокаций, количество образцов		MSI+101 (10,2 %)	MSI-888 (89,7 %)	MSI+1 (0,9 %)	MSI-107 (99,1 %)
Пол	Ж	60 (59,4 %)	474 (53,4 %)	1 (100 %)	55 (51,4 %)
	М	41 (40,6 %)	414 (46,6 %)	0	52 (48,6 %)
Возраст, лет	диапазон	28–86	20–90	-	34–87
	медиана	67	64	-	68
	< 40	3 (3 %)	82 (9,2 %)	0	4 (3,7 %)
	41–50	1 (1 %)	118 (13,3 %)	0	11 (10,3 %)
	51–60	21 (20,8 %)	152 (17,1 %)	0	15 (14 %)
	61–70	44 (43,6 %)	294 (33,1 %)	0	34 (31,8 %)
	> 70	32 (31,7 %)	242 (27,3 %)	1 (100 %)	43 (40,2 %)

Table 1. Clinical characteristics of MSI-positive tumors with gene fusions

Total MSI-positive tumors tested for gene fusions		Colorectal cancers		Gastric cancers	
		990		108	
Gene fusions study, Number of samples		MSI+101 (10.2 %)	MSI-888 (89.7 %)	MSI+1 (0.9 %)	MSI-107 (99.1 %)
Gender	F	60 (59.4 %)	474 (53.4 %)	1 (100 %)	55 (51.4 %)
	M	41 (40.6 %)	414 (46.6 %)	0	52 (48.6 %)
Age, years	range	28–86	20–90	-	34–87
	median	67	64	-	68
	< 40	3 (3 %)	82 (9.2 %)	0	4 (3.7 %)
	41–50	1 (1 %)	118 (13.3 %)	0	11 (10.3 %)
	51–60	21 (20.8 %)	152 (17.1 %)	0	15 (14 %)
	61–70	44 (43.6 %)	294 (33.1 %)	0	34 (31.8 %)
	> 70	32 (31.7 %)	242 (27.3 %)	1 (100 %)	43 (40.2 %)

Таблица 2. Оценка фракции опухолевых клеток с мутациями в генах KRAS/BRAF в MSI-позитивных опухолях

ID	Диагноз	Мутация	% капель с мутацией в цкПЦР	Транслокация	% опухолевых клеток по морф. оценке
C1274	РТК	*BRAF V600E*	17,5 %	*ETV6::NTRK3 (E5;N15)*	30 %
B4561	РТК	*KRAS A146T*	21 %	*ETV6::NTRK2 (E5;N15)*	50 %
C7527	РЖ	*KRAS G12C*	30,9 %	*TPM3::NTRK1 (T8;N10)*	30 %
C3231	РТК	*BRAF V600E*	5 %	*LMNA::NTRK1 (L8;N12)*	30 %
D5144	РТК	*KRAS G12D*	18 %	*Unbalanced NTRK3*	30 %
P29082	РТК	*NRAS Q61K*	22 %	*TPM3::NTRK1 (T8;N12)*	нет информации

Table 2. Evaluation of the fraction of KRAS/BRAF-mutated cells in MSI-positive tumors

ID	Diagnosis	Mutation	% drops with mutation in ddPCR	Fusion	% tumor cells by morphologic evaluation
C1274	CRC[1]	*BRAF V600E*	17.5 %	*ETV6::NTRK3 (E5;N15)*	30 %
B4561	CRC	*KRAS A146T*	21 %	*ETV6::NTRK2 (E5;N15)*	50 %
C7527	GC[2]	*KRAS G12C*	30.9 %	*TPM3::NTRK1 (T8;N10)*	30 %
C3231	CRC	*BRAF V600E*	5 %	*LMNA::NTRK1 (L8;N12)*	30 %
D5144	CRC	*KRAS G12D*	18 %	*Unbalanced NTRK3*	30 %
P29082	CRC	*NRAS Q61K*	22 %	*TPM3::NTRK1 (T8;N12)*	no information

[1]CRC — colorectal cancer; [2]GC — gastric cancer.

Таблица 3. Частота транслокаций в MSI-позитивных случаях РТК в зависимости от возраста пациентов

Когорты	MSI-H рак толстой кишки (все случаи)		*MSI-H* рак толстой кишки с мутациями *RAS/RAF*		*MSI-H* рак толстой кишки без мутаций *RAS/RAF*	
Возраст, лет	Транслокации / всего образцов	Стат. значимость	Транслокации / всего образцов	Стат. значимость	Транслокации / всего образцов	Стат. значимость
</= 50	3/195 (1,5 %)	**p = 0,0002**	3/482 (0,6 %)	**p = 0,0072**	1/79 (1,3 %)	**p = 0,0006**
> 50	97/795 (12,2 %)		5/115 (4,3 %)		**92/316 (29,1 %)**	
всего	101/990 (10,2 %)		8/597 (1,3 %)		93/395 (23,5 %)	

Table 3. Frequency of gene rearrangements in MSI-positive CRC patients of different age

Groups	Colorectal cansers MSI+ (total)		Colorectal cansers MSI+ with *RAS/RAF* mutations		Colorectal cansers MSI+ without *RAS/RAF* mutations	
Age	Cases with fusions / Total number of cases	Statistical significance	Cases with fusions / Total number of cases	Statistical significance	Cases with fusions / Total number of cases	Statistical significance
</= 50	3/195 (1.5 %)	**p = 0.0002**	3/482 (0.6 %)	**p = 0.0072**	1/79 (1.3 %)	**p = 0.0006**
> 50	97/795 (12.2 %)		5/115 (4.3 %)		**92/316 (29.1 %)**	
Total	101/990 (10.2 %)		8/597 (1.3 %)		93/395 (23.5 %)	

появления двух мутаций в одной и той же клетке. Мы оценили фракцию мутаций *KRAS*/*BRAF* в этих опухолях с помощью цифровой капельной ПЦР (табл. 2). Полученные данные в большинстве случаев в значительной степени согласуются с результатами морфологической оценки опухолевого материала, что позволяет предположить, что мутации *KRAS*/*BRAF* вероятно присутствуют во всех опухолевых клетках. Примечательно, что все, кроме одной, описанные выше опухоли с перестройками тирозинкиназ показали несбалансированную экспрессию 5’/3’-концов затронутого гена; этот дисбаланс не мог бы быть обнаружен, если бы только незначительная фракция опухолевых клеток несла транслокацию (табл. 2).

Присутствие транслокаций в РТК с MSI ассоциировалось с более старшим возрастом (табл. 1). У больных старше 50 лет частота транслокаций была значительно выше (97/795 (12,2 %)), чем у более молодых пациентов (3/195 (1,5 %) OR 8,894 95 % ДИ (2,788–28,372), p = 0,0002)). Эта разница была особенно выражена в группе РТК без мутаций *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* (92/316 (29,1 %) против 1/79 (1,3 %) OR 32,036 95 % ДИ (4,391–233,750) p = 0,0006; табл. 3).

Обсуждение

В данном исследовании была выполнена систематическая оценка перестроек тирозинкиназ *ALK, ROS1, RET* и *NTRK1-3* в MSI-положительных опухолях различных локализаций. Мы подтвердили, что транслокации *ALK*, *RET* и *NTRK1-3* часто встречаются в *KRAS*/*NRAS*/*BRAF*–негативных РТК, особенно у пациентов старше 50 лет. Они также могут обнаруживаться в колоректальных опухолях с мутациями в генах пути RAS/RAF, и в MSI-позитивных новообразованиях других органов.

Результаты работы согласуются с недавним исследованием Мэдисона и соавт. [11], в котором было продемонстрировано, что возникновение генных перестроек в РТК объясняется мутагенным эффектом выделяемого микробиотой бутирата и последующим образованием 8-оксогуанина, в контексте дефицита репарации неспаренных оснований. Эти данные объясняют значительную разницу в частоте генных перестроек между колоректальными и неколоректальными злокачественными новообразованиями. Вместе с тем мы обнаружили умеренную частоту транслокаций тирозинкиназ также и в опухолях желудка. Этот факт позволяет предположить, что клетки с микросателлитной нестабильностью могут приобретать транслокации даже при отсутствии влияния кишечных микробов.

Наше исследование подтверждает, что изменения в генах пути MAPK, как правило, являются взаимоисключающими. Действительно, активации одного участника этого молекулярного каскада, например, рецепторной тирозинкиназы или онкогена *KRAS*, обычно достаточно для запуска сигнального пути. Более того, упомянутые выше генетические изменения обычно считаются относительно эквивалентными с точки зрения фенотипических последствий [7]. Интересно, что несмотря на это, частота мутаций конкретных генов значительно отличается между MSI-позитивными и MSI-негативными РТК. Колоректальные карциномы с микросателлитной нестабильностью имеют примерно в 2 раза более низкую частоту мутаций *KRAS*, но приблизительно в 4 раза более высокую частоту мутаций *BRAF*, по сравнению с MSI-негативными опухолями [7, 17]. Более того, перестройки генов киназ распространены в РТК с MSI, но исключительно редки в MSI-негативных колоректальных карциномах [11]. В целом кумулятивная частота активации каскада MAPK схожа в РТК с фенотипом MSI и без него: в 691/990 (67,9 %) MSI-позитивных РТК, проанализированных в этом исследовании, обнаружены изменения в генах пути MAPK (рис. 2), что почти идентично оценкам, полученным для MSI-негативных колоректальных карцином [17]. Явных генетических изменений в этом сигнальном каскаде в оставшихся 30–40 % РТК обнаружено не было, что заслуживает дальнейшего изучения [7]. Обращает внимание тот факт, что мы обнаружили несколько случаев, где генетические изменения произошли одновременно в двух разных онкогенах. В предыдущих исследованиях были описаны подобные наблюдения [17, 20, 21]. Надежно дифференцировать сочетанное возникновение нескольких активирующих каскад MAPK событий в одной и той же клетке можно при помощи секвенирования отдельных клеток [22]. В этой работе мы использовали ddPCR для анализа фракции клеток с мутацией *KRAS*/*BRAF*, и предполагаем, что эти мутации не являются субклональными (табл. 2). В двух образцах РТК было обнаружено сочетание мутации *BRAF* V600E и транслокации *NTRK*. Эти опухоли представляют особый интерес с клинической точки зрения, поскольку они обладают тремя потенциальными мишенями для высокоэффективного лечения: MSI для иммунотерапии, замена *BRAF* V600E для комбинированного ингибирования EGFR/BRAF и активация *NTRK* для использования ингибиторов TRK [4, 7, 12].

В исследовании было обнаружено, что перестройки генов у больных с РТК старше 50 лет встречаются чаще, чем у более молодых пациентов. Этот возрастной порог также разделяет спорадические случаи РТК с микросателлитной нестабильностью, возникшей как следствие гиперметилирования промотора *MLH1*, и наследственные, обусловленные биаллельной инактивацией генов MMR [3, 4, 7].

Спектр транслокаций в опухолях с микросателлитной нестабильностью имеет некоторые характерные особенности. Варианты *NTRK1-3* относительно часто встречаются в некоторых детских опухолях и саркомах, но крайне редко обнаруживаются в распространенных типах рака [23, 24]. Тем не менее перестройки *NTRK1-3* являются наиболее частыми видами транслокаций, наблюдаемых в MSI-позитивных карциномах. В рамках исследования были выявлены слияния генов *TPM3::NTRK1*, *EML4::NTRK3* и *ETV6::NTRK3*, которые составляют большинство транслокаций генов *NTRK1-3* и при других типах опухолей [24]. В карциномах легкого чаще всего встречаются перестройки генов *ALK* и *RET.* На долю нескольких частых вариантов транслокаций *ALK* при раке легкого приходится более 90 % всех перестроек [25], однако в нашем исследовании были обнаружены только четыре такие перестройки (*EML4::ALK*). Аналогичным образом, слияния *KIF5B::RET* составляют более

70 % изменений *RET* при раке легких [16], но ни в одной MSI-позитивной опухоли с транслокацией *RET* этого варианта обнаружено не было.

Выполненное исследование имеет некоторые ограничения. В частности, из-за отсутствия сведений о выживаемости пациентов мы не смогли оценить влияние наличия генных перестроек на исход заболевания. Выявление MSI основывалось на стандартном протоколе ПЦР. Этот подход надежно выявляет крайне выраженную микросателлитную нестабильность, но он может пропустить подмножество карцином с дефицитом репарации неспаренных оснований, которые имеют низкую скорость пролиферации клеток и, следовательно, низкое количество мутаций в мононуклеотидных последовательностях [5]. Несоответствие между иммуногистохимической (ИГХ) оценкой белков MMR и ПЦР-анализом MSI в основном наблюдается для опухолей, локализованных за пределами желудочно-кишечного тракта [5]. Поэтому, учитывая преимущественное возникновение транслокаций в РТК, крайне маловероятно, что такие опухоли с дефицитом MMR, но стабильными микросателлитами будут иметь перестройки, активирующие MAPK-путь.

В нашем исследовании в 33 образцах с несбалансированной экспрессией 5’/3’-концов тирозинкиназ не удалось идентифицировать известные перестройки при помощи вариант-специфической ПЦР. Только 19 из этих опухолей были доступны для NGS, и в каждой из них обнаружились редкие варианты химерных транскриптов. Весьма вероятно, что большинство из оставшихся 14 опухолей (*ALK*: 2; *RET*: 4; *NTRK1*: 4, *NTRK3*: 4) также содержат необычные типы перестроек в упомянутых генах. Также следует учесть, что применение ингибиторов ALK и NTRK не обязательно основано на идентификации конкретных вариантов транслокации, поскольку одобренным методом анализа этих генов является FISH. В целом методика оценки несбалансированной экспрессии 5’/3’-фрагментов характеризуется низкой долей ложноположительных результатов, т. е. практически все опухоли, идентифицированные этим методом, действительно имеют перестройки соответствующих генов [15, 16]. В связи с этим в некоторых обстоятельствах результаты анализа несбалансированной экспрессии 5’/3’-концов тирозинкиназ сами по себе могут быть достаточным основанием для назначения терапии. В то же время опухоли с транслокациями генов *RET*, *NTRK1* и *NTRK3* в ряде случаев не демонстрируют детектируемой несбалансированной экспрессии 5’/3’-концов, что может быть связано со сравнимыми уровнями экспрессии таргетного гена и гена-партера. Исследование дисбаланса экспрессии концов гена помогает обнаруживать случаи с редкими вариантами перестроек, но допустимо к использованию в сочетании с дополняющими вариант-специфическими исследованиями.

Заключение

Исследование перестроек *ALK*, *RET*, *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* имеет особую актуальность для колоректальных карцином с MSI, у которых отсутствуют мутации в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*. Транслокации с участием упомянутых тирозинкиназ встречаются, хотя и значительно реже, также при MSI-позитивных опухолях других локализаций. Присутствие транслокаций ассоциировано с более старшим возрастом пациентов. Спектр вовлечённых тирозинкиназ и их партнёров отличается большим разнообразием, поэтому использование косвенных методов, таких как иммуногистохимия или флуоресцентная гибридизация *in situ*, может привести к неоднозначным результатам. В то время как РНК-NGS является золотым стандартом для обнаружения транслокаций, представленный в нашем исследовании подход к диагностике перестроек может стать экономически эффективной альтернативой в случае ограниченного доступа к технологии массового параллельного секвенирования.

Благодарности
Авторы выражают благодарность А.Г. Иевлевой за помощь в редактировании статьи.
Acknowledgements
The authors are grateful to A.G. Ievleva for her assistance in the editing of the article.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики
Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол заседания № 16 от 21.09.2023).
Compliance with the rules of bioethics
All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology (Protocol No. 16, dated 21.09.2023).

Финансирование
Работа была поддержана грантом РНФ [24-45-02035].
Funding
This work was supported by the Russian Science Foundation [Grant No 24-45-02035].

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 and analysis of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shia J. The diversity of tumours with microsatellite instability: molecular mechanisms and impact upon microsatellite instability testing and mismatch repair protein immunohistochemistry. *Histopathology*. 2021; 78(4): 485-497.-DOI: https://doi.org/10.1111/his.14271.
2. Wang J., Li R., Li J., et al. Comprehensive analysis of oncogenic fusions in mismatch repair deficient colorectal carcinomas by sequential DNA and RNA next generation sequencing. *J Transl Med*. 2021; 19(1): 433.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12967-021-03108-6.
3. Gallon R., Gawthorpe P., Phelps R.L., et al. How should we test for lynch syndrome? A review of current guidelines and future strategies. *Cancers* (Basel). 2021; 13(3): 406.-DOI: https://doi.org/10.3390/cancers13030406.
4. Taieb J., Svrcek M., Cohen R., et al. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer*. 2022; 175: 136-157:-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.020.
5. Eso Y., Shimizu T., Takeda H., et al. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol*. 2020; 55(1): 15-26.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00535-019-01620-7.
6. Jin Z., Sinicrope F.A. Mismatch repair-deficient colorectal cancer: building on checkpoint blockade. *J Clin Oncol*. 2022; 40(24): 2735-2750.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.21.02691.
7. Imyanitov E., Kuligina E. Molecular testing for colorectal cancer: Clinical applications. *World J Gastrointest Oncol*. 2021; 13(10): 1288-1301.-DOI: https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i10.1288.
8. Vaňková B., Vaněček T., Ptáková N., et al. Targeted next generation sequencing of MLH1-deficient, MLH1 promoter hypermethylated, and BRAF/RAS-wild-type colorectal adenocarcinomas is effective in detecting tumors with actionable oncogenic gene fusions. *Genes Chromosomes & Cancer*. 2020; 59(10): 562-568.-DOI: https://doi.org/10.1002/gcc.22861.
9. Bocciarelli C., Caumont C., Samaison L., et al. MSI-High RAS-BRAF wild-type colorectal adenocarcinomas with MLH1 loss have a high frequency of targetable oncogenic gene fusions whose diagnoses are feasible using methods easy-to-implement in pathology laboratories. *Hum Pathol*. 2021; 114: 99-109.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.05.006.
10. Singh H., Li Y.Y., Spurr L.F., et al. Molecular characterization and therapeutic targeting of colorectal cancers harboring receptor tyrosine kinase fusions. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(6): 1695-1705.-DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4073.
11. Madison R.W., Hu X., Ramanan V., et al. Clustered 8-oxo-guanine mutations and oncogenic gene fusions in microsatellite-unstable colorectal cancer. *JCO Precis Oncol*. 2022: 6: e2100477.-DOI: https://doi.org/10.1200/PO.21.00477.
12. Okano S., Yamashiro Y., Onagi H., et al. Tyrosine kinase alterations in colorectal cancer with emphasis on the distinct clinicopathological characteristics. *Histopathology*. 2023; 83(5): 733-742.-DOI: https://doi.org/10.1111/his.15015.
13. Kurnit K.C., Westin S.N., Coleman R.L. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer*. 2019; 125(13): 2154-2163.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.32058.
14. Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., et al. Microsatellite instability in gastric cancer: between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021; 95: 102175.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102175.
15. 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.
16. Tiurin V.I., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina 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.
17. 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.
18. Zhou X.P., Hoang J.M., Li Y.J., et al. Determination of the replication error phenotype in human tumors without the requirement for matching normal DNA by analysis of mononucleotide repeat microsatellites. *Genes Chromosomes & Cancer*. 1998; 21: 101-107.-DOI: https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2264(199802)21:2<101::aid-gcc4>3.0.co;2-4.
19. Suraweera N., Duval A., Reperant M., et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1804-1811.-DOI: https://doi.org/10.1053/gast.2002.37070.
20. Afrăsânie V.A., Gafton B., Marinca M.V., et al. The coexistence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer: a case report and systematic literature review. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2020; 29(2): 251-256.-DOI: https://doi.org/10.15403/jgld-1003.
21. Uchida S., Kojima T., Sugino T. Frequency and clinicopathological characteristics of patients with *KRAS*/*BRAF* double-mutant colorectal cancer: an in silico study. *Pathol Oncol Res*. 2022; 28: 1610206.-DOI: https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610206.
22. Mustachio L.M., Roszik J. Single-cell sequencing: current applications in precision onco-genomics and cancer therapeutics. *Cancers* (Basel). 2022; 14(3): 657.-DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14030657.
23. O'Haire S., Franchini F., Kang, Y.J., et al. Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep*. 2023; 13: 4116.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-023-31055-3.
24. Romanko A.A., Mulkidjan R.S., Tiurin V.I., et al. Cost-efficient detection of NTRK1/2/3 gene fusions: single-center analysis of 8075 tumor samples. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(18): 14203.-DOI: https://doi.org/10.3390/ijms241814203.
25. Fois S.S., Paliogiannis P., Zinellu A., et al. Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(2): 612.-DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22020612.

Поступила в редакцию / Received / 21.11.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 13.12.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Евгения Станиславовна Саитова / Evgenia S. Saitova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0008-4027-1223, SPIN: 3857-3270.

Фёдор Альбертович Загребин / Fyodor A. Zagrebin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8890-6311, SPIN: 3140-2440.

Римма Сергеевна Мулкиджан / Rimma S. Mulkidjan / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8357-9326, SPIN: 6511-3610.

Елена Васильевна Преображенская / Elena V. Preobrazhenskaya / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7800-013X, SPIN: 4813-0480.

Марина Евгеньевна Симонова / Marina E. Simonova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0006-7690-5537.

Алван Хамангаба / Alvan Hamangaba / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0002-4255-3319.

Екатерина Андреевна Отраднова / Ekaterina A. Otradnova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-0158-1820, SPIN: 9861-0730.

Михаил Григорьевич Бубнов / Mikhail G. Bubnov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0006-8329-4519.

Каримат Амирхановна Асадулаева / Karimat A. Asadulaeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4203-6306.

Дарья Евгеньевна Мартыненко / Daria E. Martynenko / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-7127-900X.

Владислав Ильич Тюрин / Vladislav I. Tyurin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0157-5952, SPIN: 8627-6407.

Александр Сергеевич Мартьянов / Alexander S. Martianov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7690-8328, SPIN: 8627-6407.

Дарья Михайловна Терина / Daria M. Terina / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-8174-1524.

Анна Дмитриевна Шестакова / Anna D. Shestakova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0649-9693.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891, SPIN: 1909-7323.

Voprosy Onkologii = Problems in Oncology, 2025. T. 71, № 2
UDC 616.831-006:616-08-07
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2208

© *Onur Dirican[1], Abbas Ali Husseini[2], Fatma Husseini[3], Serpil Oğuztüzün[4]*

Prognostic Modeling for Brain Cancer Patient Survival using Advanced Supervised Machine Learning Classification Approaches

[1]Istanbul Gelişim University, Department of Pathology Laboratory Techniques, Vocational School of Health Services, İstanbul, Türkiye
[2]Istanbul Gelişim University, Life Science and Biomedical Engineering Application and Research Center, İstanbul, Türkiye
[3]Department of computer engineering, Istanbul University Cerrahpaşa, Istanbul, Turkey
[4]Kırıkkale University, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Department of Biology, Kırıkkale, Türkiye

© *О. Дирикан[1], А.А. Хусейни[2], Ф. Хусейни[3], С. Огузтузюн[4]*

Прогностическое моделирование выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга с помощью передовых подходов к классификации на основе контролируемого машинного обучения

[1]Стамбульский университет Гелисим, кафедра лабораторных методов патологоанатомии, профессиональная школа здравоохранения, Стамбул, Турция
[2]Стамбульский университет Гелисим, Центр прикладных исследований в области наук о жизни и биомедицинской инженерии, Стамбул, Турция
[3]Стамбульский университет Серрахпаша, кафедра компьютерной инженерии, Стамбул, Турция
[4]Университет Кириккале, факультет инженерных и естественных наук, кафедра биологии, Кырыккале, Турция

Aim. Survival prediction in brain cancer is critical for treatment planning and patient outcomes. This study aimed to develop a prognostic model for brain cancer survival using supervised machine learning approaches. The model integrated demographic, clinical, immunohistochemical, and genomic data.

Materials and Methods. We retrospectively analyzed 149 patients with intracranial tumors who underwent surgery. Demographic and clinical data were systematically collected. Tumor and adjacent tissues underwent histopathological and immunohistochemical analysis for *GST-P*, *GST-T*, *GST-M*, *CYP1A1*, *CYP1B1*, *MDR*, and *p53* expression. Genomic DNA from tumors was analyzed for *GSTM1*, *GSTT1*, and *p53* genotypes. Models were developed using decision tree, Naïve Bayes, and SVM algorithms in Python. Models were compared based on accuracy, precision, sensitivity, and F-measure metrics.

Results. The overall postoperative survival rate was 65 %. Significant differences in protein expression were observed between cancerous and normal tissues for *GST-P*, *GST-T*, *GST-M*, *CYP1A1*, *CYP1B1*, *MDR*, and *p53*. *GST-M1* null genotype was associated with brain tumor development. The decision tree model achieved the highest accuracy (84 %) among models integrating demographic, clinical, immunohistochemical, and genetic data. Precision and sensitivity varied across models, with the decision tree showing acceptable performance.

Conclusion. Decision tree models are effective for predicting brain cancer survival, especially with limited datasets, using demographic, clinical, immunohistochemical, and genotypic variables.

Цель. Прогнозирование выживаемости при раке головного мозга играет ключевую роль в планировании лечения и определении прогноза для пациентов. Целью исследования было разработать модель прогнозирования выживаемости при раке головного мозга с использованием методов машинного обучения с контролем со стороны специалиста. Модель объединила демографические, клинические, иммуногистохимические и генетические данные.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ данных 149 пациентов с внутричерепными опухолями, которые перенесли хирургическое вмешательство. Были систематически собраны демографические и клинические данные. Гистопатологический и иммуногистохимический анализы опухоли и прилегающих тканей проводились для определения экспрессии *GST-P*, *GST-T*, *GST-M*, *CYP1A1*, *CYP1B1*, *MDR* и *p53*. Анализ геномной ДНК опухолей выполнялся для определения генотипов *GSTM1*, *GSTT1* и *p53*. Модели были разработаны с использованием алгоритмов «дерево решений», Naïve Bayes и SVM на языке Python. Мы сравнили модели на основе показателей точности, прецизионности, чувствительности и F-измерения.

Результаты. Общая выживаемость после операции составила 65 %. Наблюдались значительные различия в экспрессии белков между раковыми и здоровыми тканями для *GST-P*, *GST-T*, *GST-M*, *CYP1A1*, *CYP1B1*, *MDR* и *p53*. Отсутствие генотипа GST-M1 было связано с развитием опухоли головного мозга. Модель дерева решений показала наивысшую точность (84 %) среди моделей, объединяющих демографические, клинические, иммуногистохимические и генетические данные. Точность и чувствительность моделей различались, при этом дерево решений продемонстрировало хорошие результаты.

Выводы. Модели дерева решений показали свою эффективность в прогнозировании выживаемости при раке мозга, особенно при работе с ограниченными данными,

Keywords: brain cancer; survival; machine learning; protein expression; genotype

For citation: Onur Dirican, Abbas Ali Husseini, Fatma Husseini, Serpil Oğuztüzün. Prognostic Modeling for Brain Cancer Patient Survival using Advanced Supervised Machine Learning Classification Approaches. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 344-352.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2208

✉ Contacts: Abbas Ali Husseini, ahusseini@gelisim.edu.tr
✉ Контакты: Аббас Али Хуссейни, ahusseini@gelisim.edu.tr

благодаря использованию демографических, клинических, иммуногистохимических и генотипических переменных.

Ключевые слова: рак головного мозга; выживаемость; машинное обучение; экспрессия белков; генотип

Introduction

Central Nervous System (CNS) tumors, originating in the brain or spinal cord tissues, pose a significant challenge as they disrupt the coordination and control of bodily functions governed by the CNS [1, 2]. These tumors can be primary, originating within the CNS, or secondary, resulting from metastasis of cancerous cells from other body parts [3]. Different types of CNS tumours can be classified based on the specific cell types affected, including astrocytoma, oligodendroglioma, ependymoma, medulloblastoma, meningioma, etc. [3].

Brain and other CNS tumors are among the most fatal cancers, causing significant morbidity and mortality. [4]. A single center pathology review of 21,622 cases showed that the proportion of CNS tumors was 63.8 % [5]. The global incidence of CNS cancer reached 330,000 cases in 2016, with an age-standardised rate of 4.63 per 100,000 person-years [6]. A recent systematic review and meta-analysis reported a primary CNS tumor prevalence of 3.6 per 100,000 individuals [7]. In the year 2019, a staggering total of 347,992 documented incidences of CNS malignancies were recorded on a global scale. Concurrently, during this temporal span, the lamentable toll of 246,253 lives succumbed to the devastating impact of CNS cancers across the world [8]. The global age-standardized mortality rate in 2019 was 3.05 per 100,000 population [8].

The etiology of CNS cancers, while not yet comprehensively elucidated, manifests as a multifactorial phenomenon, characterized by an intricate interplay of genetic, environmental, and lifestyle factors [9, 10]. Therefore, understanding the complicated interaction of influenced factors is crucial for both the prevention and management of brain cancer. Particularly survival prediction in brain cancer is crucial for guiding treatment decisions and improving patient outcomes. Several studies have highlighted the significance of machine learning techniques in predicting survival in patients with brain tumors. The use of machine learning techniques in predicting survival in patients with brain tumors has shown promising results, offering the potential to improve treatment planning and patient outcomes. These methods leverage medical imaging data and other relevant features [11–13] to provide accurate and robust predictions of patient survival, thereby contributing to the advancement of personalized medicine in brain cancer treatment. However, models based on cancerous cell genotypic and relevant protein expression profiles have not been developed yet. Thus, in the current study, a novel prognostic modeling for brain cancer patient survival using advanced supervised machine learning classification approaches based on the demographic, clinical, and protein expression profile of GST-P, GST-T, GST-M, CYP1A1, CYP1B1, MDR, and p53 genes. Moreover, the model accounts for genotypic variations in GST-M, GST-T, and p53, recognizing their potential roles in the pathogenesis of cancer.

Subjects and Methods

Study Design And Recruitment Of Participants

This modeling inquiry encompassed a cohort of patients afflicted with intracranial tumors who underwent operative procedures at a distinguished neurosurgery clinic within the temporal confines of 2017 and 2019. The archived clinical data pertaining to these patients were subjected to a retrospective evaluation, thereby facilitating an examination of their medical records comprehensively. Subjects who received a diagnosis of intracranial tumors, encompassing gliomas, metastases, meningiomas, and pituitary adenomas, and whose cases were accompanied by the availability of tumor tissue samples, were duly incorporated into the designated dataset.

Certain exclusion criteria were judiciously applied to ensure the internal validity and scientific rigour of the study. Patients with concurrent malignancies unrelated to cerebral pathology, primary tumors outside of intracranial locations, insufficient tumor tissue samples for meaningful analysis, severe co-morbidities such as end-stage renal disease or liver failure, Individuals who had previously received targeted therapeutic interventions explicitly targeting the GST isoenzymes CYP1A1, CYP1B1, MDR and p53 pathways, and cases where informed consent could not be obtained, were systematically excluded from the study.

The final sample comprised a total of 149 subjects with a mean age of 49.44 ± 8.09 years. The

subjects ranged in age from 6 to 83 years, and the gender distribution was 62 females to 87 males, reflecting a diversity of perspectives and making the participant pool representative of the wider population under study. The histological distribution was as follows: gliomas (38.3 %), metastases (27.5 %), meningiomas (22.1 %), and pituitary adenomas (12.1 %). This distribution reflects the expected prevalence of CNS tumors in a surgical cohort, with gliomas being the predominant malignant primary tumor and brain metastases being the most common secondary tumor type.

Data Collection

A comprehensive in-house checklist was used to systematically collect demographic and clinical data from the subjects. This tool facilitated the collection of essential information, including age, sex, smoking and alcohol consumption habits, previous exposure to radiotherapy and chemotherapy, number of previous surgical interventions, brain region involved, resection margins, lesion location and postoperative status. The data were collected retrospectively to ensure a rigorous examination of the subject's background. A comprehensive in-house checklist was used to systematically collect demographic and clinical data from the subjects. This tool facilitated the collection of essential information, including age, sex, smoking and alcohol consumption habits, previous exposure to radiotherapy and chemotherapy, number of previous surgical interventions, brain region involved, resection margins, lesion location and postoperative status. The data were collected retrospectively to ensure a rigorous examination of the subject's background.

Subsequently, tumor tissue removed from the surgical sites by experienced neurosurgeons using standardised procedures was subjected to histopathological examination. These tissue samples were embedded in paraffin for subsequent analysis. Immunohistochemistry was used to carefully evaluate the expression of GST-P, GST-T, GST-M, CYP1A1, CYP1B1, MDR and p53 proteins. Microscopic examination following immunostaining allowed the classification of protein expression into discrete categories, labelled 0, 1, 2 or 3, allowing a precise evaluation of the observed protein expression levels.

Histopathological Examination

Histopathological analysis of cerebral neoplastic tissues provides a valuable means of gaining a comprehensive insight into the cellular and architectural characteristics of the tumor, thereby aiding in accurate diagnosis, categorization and prognosis. This meticulous examination involves the microscopic examination of tissue samples obtained from cerebral tumors, allowing the identification of distinctive morphological features and molecular alterations that contribute to informed therapeutic decisions and prognostic predictions.

The process commenced with the procurement of neoplastic tissue during surgical resection procedures. These tissue samples were subsequently immersed in a 10 % buffered formalin solution, which served the purpose of preserving their structural integrity and preventing decay. Subsequent to fixation, the tissue underwent a series of procedural steps aimed at preparing thin sections suitable for microscopic evaluation. This entailed embedding the tissue in paraffin wax, which facilitated the creation of 4 μm thin sections. Immunohistochemical analysis was employed to uncover the expressions of GST-P, GST-T, GST-M, CYP1A1, CYP1B1, MDR, and p53 proteins in the obtained tissues following their preparation.

Immunohistochemical (IHC) Staining

For immunohistochemistry, the endogenous peroxidase activity was neutralized by immersing the sections in a solution of 1 % hydrogen peroxide (v/v) in methanol for a duration of 10 minutes at room temperature. Subsequently, the sections were rinsed in distilled water for 5 minutes, and the GST-P, GST-T, GST-M, CYP1A1, CYP1B1, MDR, and p53 protein retrieval was carried out in a household pressure cooker for 3 minutes, utilizing a 0.01 M citrate buffer (pH 6.0). After a further rinse with distilled water, the sections were transferred to a solution of 0.05 M Tris-HCl (pH 7.6) containing 0.15 M sodium chloride (TBS). To prevent non-specific background staining, sections were incubated with Super Block (streptavidin/HRP complex [SHP125]; ScyTek Laboratories, USA) for 10 minutes at room temperature. Subsequently, the sections were treated with primary antibodies, diluted at a ratio of 1:1,000 for anti- GSTP, anti-GST-T, anti-GST-M, anti-CYP1A1, anti-CYP1B1, anti-MDR and 1:50 for anti-p53, and left to incubate overnight at 4°C (Anti-GST-M obtained from Boster Biological, Pleasanton, CA, USA; anti-p53 acquired from Santa Cruz Biotechnology Inc., USA). After a 15-minute wash in TBS, the sections were incubated with a biotinylated link antibody, followed by SHP125, at room temperature. The visualization of peroxidase activity in the tissues was achieved using diaminobenzidine. The nuclei were lightly counterstained with hematoxylin, and subsequently, the sections were dehydrated and mounted. The evaluation of tissue nuclei from both the central region of the tumor and the invasive front was conducted separately for each sample, focusing on the presence of nuclear and cytoplasmic staining in tumor epithelial cells. The staining intensity was graded on a scale of 0 (no staining), 1 (poor staining), 2 (moderate staining), or 3 (strong staining).

Genotyping GSTM1 and GSTT1 and p53

Tumor tissues were subjected to extract genomic DNA for further genotypic analysis. Finally genomic DNA was accessible from 143 subjects

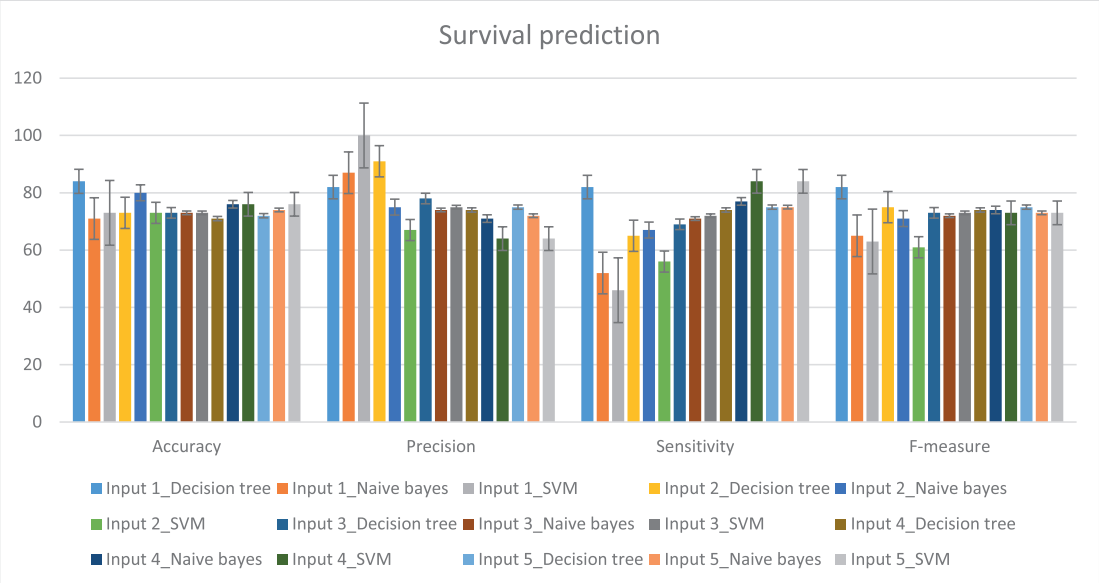


Fig. 1. The performance metrics of models adjusted to test survival prediction for brain cancer patients

to examine GSTM1 and GSTT1 via melting-curve analysis-based qPCR method to determine the deletion status of the GST-M1 and GST-T1 gene regions. In addition, genomic DNA from 120 brain tumor tissues and 47 normal tissues was used for sequence analysis to distinguish the SNP genotype of the p53 gene region exon4 codon72 (Figure 1), where the Arg/Pro change associated with the guanine/cytosine base conversion occurs, affecting the phenotypic expression of the tumor suppressor p53 gene due to a point mutation in this gene region [14,15].

Melting Curve Analysis by qPCR

In our study, qPCR method based on melting-curve analysis was applied to examine the deletion status of GST-M and GST-T gene regions. During this application, the Roche Lightcycler 480 qPCR system was used. Bio-Rad SSO Advanced Universal SYBR Green Supermix was used. GST-M and GST-T primer sequences used in the study; for GST-T1; 5-CAAGTCCCAGAGCACCTCACCTC-3' (NM_000853) Forward, 5-GTGTGCATCATTCT-CATTGTGGCTT-3' (NM_000853) Reverse, for GST-M1; 5'-TGCATTCGTTCATGTGACAG-TATTCT-3' (NM000561) Forward, 5'-GAGAG-GAGACCGGGCACTCA-3' (NM000561) Reverse [16]. In addition, this primer sequence was synthesized in the laboratory in specialized columns with CPG (Controlled Pore Glass) using the oligo-synthesis method and its purification was obtained from the C18 column and the sample collector with the reverse phase HPLC (Agilent) system. The controls were confirmed by the electrophoresis gel method in terms of both the graphs in the chromatographic system and the base sizes[17]. Mixing ratios prepared at the pre-PCR stage prior to the qPCR system; SYBR Green PCR Master Mix (Power) 5uL; forward primer 0.4uL; reverse primer 0.4uL; cDNA 1uL (100ng/uL); water (DN-Ase/RNAse free) 3.2uL; total volume was 10µL. In addition, the melting curve analysis program used in the qPCR system; 3 min at 98oC. 1 loop; each cycle of the denaturation process was 10 seconds at 95oC and 15 seconds at 60oC, 40 cycles of amplification and finally 0.3oC/second (ramp rate) from 65oC to 95oC.

SNPs Analysis by Sanger Sequence

It is known that the Arg/Pro change that occurs with the guanine/cytosine base conversion in the exon4 codon72 gene region, which is known to affect the phenotypic expression of the p53 tumor suppressor gene, is caused by the point mutation that occurs in this gene region. In order to clarify the situation of this point mutation in the patient group of our study, the position of the gene region that we amplified by polymerase chain reaction was analyzed for point mutations by sequence analysis method (Applied Biosystems-3130XL, P53 primers= NM000546.6) [14,15,18] .

Feature Selection and Classification Algorithms

Five categories of input features were selected for the development of a high-metric prediction model. The categories of input characteristics are summarised in Table 1. Demographic profile includes age, gender, smoking and alcohol consumption habits. Clinical profile includes previous exposure to radiotherapy and chemotherapy, number of previous surgical procedures, affected brain region, resection margins and lesion location. The protein expression levels of GST-P, GST-T, GST-M, CYP1A1, CYP1B1, MDR and p53 genes in tumor and adjacent healthy tissue were included in the protein expression profile. Gene dosage and deletion junction information related to GSTM1 and

Table 1. The input features categories for constructing models

Inputs	Demographic profile	Clinic profile	Protein expression	Genotypic variation
Input 1	√	√	√	√
Input 2	√	√	√	
Input 3	√	√		√
Input 4	√		√	√
Input 5		√	√	√

Table 2. Distribution of demographic and clinical characteristics of participants

Characteristics	Total n (%)
Demographic characteristics	
Gender	
Female	58 (40.6 %)
Male	85 (59.4 %)
Age (year)	
< 60	93 (65 %)
≥ 60	50 35 %)
Smoking	
Yes	43 (30 %)
No	100 (70 %)
Alcohol	
Yes	14 (9.8 %)
No	129 (90.2 %)
Clinical characteristics	
Radiotherapy	
Yes	55 (38.5 %)
No	88 (61.5 %)
Chemotherapy	
Yes	32 (22.3 %)
No	111 (77.6 %)
Lesion localization	
Frontal	40 (28 %)
Parietal	4 (2.8 %)
Cerebellar	15 (10.5 %)
Temporal	16 (11.2 %)
Other	68 (47.5 %)
Post-operation status	
Alive	93 (65 %)
Exitus	50 (35 %)

GSTT1 genes and Arg/Pro change that occurs with the guanine/cytosine base conversion located in the p53 exon4 codon72 gene region were defined as genotypic variation input.

Model Construction

Three models were constructed to predict the survival of brain tumor patients after surgery. Each category of input was then used as input to classifiers. A total of 15 models were constructed, each trained with randomly selected input parameters from 75 % of the patients. The models were then tested with the remaining 25 % of the patients' parameters. All algorithms were developed using Python version 3.8.0. The performance of the models was compared for model accuracy, precision, sensitivity and F-measure metrics.

Results

The descriptive data show that the mean age was 49.44 ± 8.09 years. Of the total number of patients, 85 were male (59.4 %) and 58 were female (40.6 %). Among the patients, 30 % had a history of smoking, while 70 % had never smoked. Only 9.8 % reported alcohol consumption, with the majority (90.2 %) abstaining. Regarding treatment, 38.4 % received radiotherapy and 22.3 % received chemotherapy. Lesion analysis showed the highest frequency in the frontal region (28 %), followed by the temporal region (11.2 %), cerebellar region (10.5 %) and parietal region (2.8 %). The remaining cases (47.5 %) showed various tumor localizations. The overall postoperative survival rate was 65 %. Table 2 provides a comprehensive overview of patient demographics, treatment history, and clinical profile. Table 3 presents the

Table 3. Distribution of protein expression levels between patients and healthy tissue

Protein marker	Patinets				Healthy				P value
	0	1	2	3	0	1	2	3	
GST-Pi	113	31	5	0	138	10	1	0	0.00038
CYP1A1	139	10	0	0	141	8	0	0	0.61006
CYP1B1	80	62	7	0	133	14	2	0	< 0.00001
GST-M	96	41	11	0	129	16	3	0	< 0.00001
MDR	62	65	22	0	139	9	1	0	< 0.00001
GST-TETA	61	42	25	21	137	8	3	1	< 0.00001
P53	117	32	0	0	145	1	0	0	< 0.00001

Table 4. GSTM1, GSTT1 and p53 genotyping in cancer tissue

Genotyping	Observed	Expected	p-value
GSTM1 present (1/1)	44	27	P < 0.001 χ^2 = 39.756
GSTM1 present (1/0)	33	70	
GSTM1 null (0/0)	66	46	
Total	143		
GSTT1 present (1/1)	92	91	p = 0.846 χ^2 = 0.335
GSTT1 present (1/0)	44	46	
GSTT1 null (0/0)	7	6	
Total	143		
P53 Wild type (Arg/Arg)	31	18	p = 0.281 χ^2 = 2.536
P53 Heterozygous (Arg/Pro)	70	23	
P53 Mutant type (Pro/Pro)	19	6	
Total	120		

frequency distribution of immunohistochemical staining categories for the protein markers examined in the study in both brain tumor and adjacent normal tissue.

The protein expression of GST-P, GST-T, GST-M, CYP1A1, CYP1B1, MDR and p53 genes was examined and showed significant differences in expression levels between cancerous and normal tissues ($p \leq 0.05$). GSTP expression in cancer tissue correlated with CYP1A1, CYP1B1, MDR and GST-T ($P < 0.05$), whereas no correlation was observed in normal tissue. CYP1A1 protein expression correlated with CYP1B1 and MDR in healthy tissue ($p<0.05$), but the correlation disappeared in tumor tissue. Similarly, CYP1B1 expression correlated with MDR, GSTT and p53 in healthy tissue ($p<0.05$), but the correlation was lost in cancer cells. GSTM expression correlated with p53 in normal tissue ($p=0.03$), but the correlation was lost in cancer cells. MDR and GSTT expression levels changed with p53 expression ($p=0.02$) in cancerous tissue. In our immunohistochemical analysis, we observed significant differences in the expression levels of GST-P, GST-T, GST-M, CYP1A1, CYP1B1, MDR and p53 between different tumor types.

Specifically: Gliomas showed high GST-P and p53 expression, consistent with their aggressive nature and the role of oxidative stress and apoptotic dysregulation in gliomagenesis.

Metastatic tumors showed significantly high CYP1A1 and MDR expression, suggesting enhanced detoxification and drug resistance mechanisms.

Meningiomas and pituitary adenomas, which are benign tumors, generally had lower expression levels of apoptotic and detoxification markers, but showed variable GST-M and GST-T expression, likely indicating tumor subtype-specific metabolic activity. These findings suggest that histological tumor variants have distinct molecular signatures and highlight the value of incorporating IHC markers into predictive modelling of survival outcomes.

Gene dosage and deletion junction information associated with patient GSTM1 and GSTT1 genotyping were described (Table 4). The GSTM1 genotype distribution was not in Hardy-Weinberg equilibrium in tumor tissue ($\chi^2=39.756$, $p<0.001$), indicating that the GSTM1 null genotype may be associated with brain tumor development. The genotype frequencies were 30.8 %, 23.1 % and 44.3 % for GSTM1 1/1, GSTM1 1/0 and GSTM1 0/0, respectively. However, the GSTT1 genotype distribution was in Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=0.335$, $p=0.846$) and the genotype frequencies were 64.3 %, 30.8 % and 4.9 % for GSTT1 1/1, GSTT1 1/0 and GSTT1 0/0, respectively. On the other hand, the most frequent genotype of p53 codon 72 polymorphism was Arg / Pro (heterozygous) followed by Arg /Arg (wild type) in both tumor and healthy tissues (Table 4). Furthermore, the genotype distribution of GSTM1, GSTT1 and P53 exon 4 codon 72 did not show significant differences between patients with respect to demographic and clinical characteristics.

The performance metrics of the models, including accuracy, precision and sensitivity, were evaluated (Fig. 1). The highest accuracy (84 %) was achieved when demographic, clinical, immunohistochemical and genetic information were used to train the decision tree model, followed by Naïve Bayes (80 %) when genotypic variables were eliminated. However, the accuracy of the SVM model was consistently ≤ 76 % in all cases. Despite these results, the overall deviation in accuracy was only 3.5 %. This deviation was 9.9 % and 11.3 % for precision and sensitivity, respectively.

Although there was high precision for Decision Tree (82 %), Naïve Bayes (87 %) and SVM (100 %) when Input 1 was used to train the algorithms, sensitivity was significantly low for Naïve Bayes and SVM. In general, there was significant variation in the performance of precision and sensitivity. However, the F-score was calculated to mitigate the heterogeneity of the precision and sensitivity parameters. Finally, the decision tree, when trained with input 1, showed an acceptable level of accuracy, precision and sensitivity.

Discussion

The study dataset includes demographic, clinical, immunohistochemical and genotypic variables. This information is important for developing a machine learning approach to survival prediction as it provides valuable context and characteristics of the patient population. This information can be used to identify patterns and trends in the data, which can then be used to create more accurate and effective machine learning models.

The most commonly used machine learning algorithms for creating predictive models for brain tumor patients include methods such as support vector machines (SVM), random forest, gradient boosting, decision trees and neural networks. These algorithms have been widely used to develop predictive models for the survival of brain cancer patients, particularly in cases of glioblastoma. Researchers have used these algorithms to analyse clinical, imaging and genomic data to predict how long brain tumor patients may survive [19,20]. In addition, machine learning and deep learning techniques have been used to predict overall survival in brain tumor patients using MRI images [13]. These algorithms have been shown to be effective in predicting various types of cancer, including brain cancer, and have the potential to improve diagnosis, prognosis, and quality of life for brain tumor patients [21]. In particular, the benefits of using machine learning approaches highlight the potential to improve prognostic modelling for brain cancer patients, ultimately contributing to more accurate predictions and personalised treatment approaches [21].

In the current endeavor, the decision tree classifier stands out as being particularly effective when all features are considered as input. It has demonstrated remarkable performance, achieving an F-measure of 82 % and an accuracy rate of 84 %. Accuracy, a widely used metric, reflects the proportion of correct predictions relative to total predictions and provides a concise summary of a model's effectiveness. However, relying solely on accuracy may prove inadequate for assessing the overall robustness of a model. To ascertain the model's resilience, it is imperative to extend the evaluation beyond accuracy alone. The true-positive rate emerges as a more dependable predictor in this context. Low precision and sensitivity can lead to an excess of false positives and false negatives, respectively. Precision and sensitivity, which measure the accuracy and completeness of a model, play a central role in decision making related to survival prediction and diagnosis. Models characterized by high precision and low sensitivity, or those with both low precision and low sensitivity, lack the necessary parameters to make informed decisions. Consequently, the F score, which represents the harmonic mean of precision and sensitivity, provides a comprehensive approach to addressing both concerns. This single score combines sensitivity and precision with a factor that controls their relative importance. This ensures a more nuanced and comprehensive assessment of a model's performance in predicting survival outcomes [22].

Decision trees are easy to understand and interpret, making them valuable for identifying the most important features for survival prediction in brain tumor patients. They can also handle non-linear relationships between features and outcomes, which can be beneficial when dealing with complex datasets related to brain cancer. Additionally, decision trees have been shown to achieve high accuracy and efficiency in predicting survival in patients with glioblastoma multiforme, a type of brain tumor [23,24]. On the other hand, SVM classification has been reported to achieve high accuracy in predicting cancer outcomes, including brain cancer, making it a valuable tool for survival prediction. It is effective in handling complex proteomic, genomic, and imaging data, which is crucial for accurate survival prediction in brain cancer patients. SVM has also been found to be the optimum classification method, with high precision, in predicting cancer diseases using machine learning approaches [25]. In some cases, simpler machine learning methods like Naive Bayes have been reported to substantially outperform more complex algorithms in cancer prediction and prognosis [26,27].

The primary constraint of this study was the sample size, consisting of 149 patients. Diseases such as brain cancer pose a perpetual challenge due to the difficulty in accessing cell-based data. Consequently, it is imperative for models to demonstrate effectiveness and efficiency in handling limited data. The decision tree, naive bayes and SVM algorithms are particularly useful for small sample sizes[28–30].

Conclusion

Decision trees offer high accuracy and acceptable precision and sensitivity in limited datasets

compared to SVM and naive Bayes for predicting survival in brain cancer when using demographic, clinical, immunohistochemical and genotypic variables. However, each algorithm has its own strengths and the choice of algorithm may depend on the specific characteristics of the dataset and the goals of the prognostic modelling task.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Funding
The work was performed without external funding.

Compliance with the rules of bioethics
The Ethics Committee of Istanbul Gelişim University approved this study (Ethics Code: 2024-06-71, dated 12.01.2024). Informed consent forms were signed by all participants before they were included in the study.

Authors' contributions
Onur Dirican collected the materials, data and/or performed analysis and critical review.
Abbas Ali Husseini suggested the idea for publication, developed the research design, collected data and/or performed analysis, reviewed publications on the topic of the article, drafted the manuscript, provided supervision and critical review.
Fatma Husseini developed the research design, collected data and/or performed analysis.
Serpil Oğuztüzün collected the materials, performed supervision and critical review.
All authors approved the final version of the article before submission for publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including appropriate review and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Central Nervous System Tumors Treatment (PDQ®): Patient Version. 2023. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2023.
2. Wang H., Zheng Q., Lu Z., et al. Role of the nervous system in cancers: a review. *Cell Death Discov*. 2021; 7: 76.-DOI: 10.1038/s41420-021-00450-y.
3. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23: 1231-51.-DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
4. Miller K.D., Ostrom Q.T., Kruchko C., et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 381-406.-DOI: 10.3322/caac.21693.
5. Chen L., Zou X., Wang Y., et al. Central nervous system tumors: a single center pathology review of 34,140 cases over 60 years. *BMC Clin Pathol.* 2013; 13: 14.-DOI: 10.1186/1472-6890-13-14.
6. Patel A.P., Fisher J.L., Nichols E., et al. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 376-93.-DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30468-X.
7. Salari N., Ghasemi H., Fatahian R., et al. The global prevalence of primary central nervous system tumors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023; 28: 39.-DOI: 10.1186/s40001-023-01011-y.
8. Fan Y., Zhang X., Gao C., et al. Burden and trends of brain and central nervous system cancer from 1990 to 2019 at the global, regional, and country levels. *Archives of Public Health*. 2022; 80: 209.-DOI: 10.1186/s13690-022-00965-5.
9. Jaiswal J., Shastry A.H., Ramesh A., et al. Spectrum of primary intracranial tumors at a tertiary care neurological institute: A hospital-based brain tumor registry. *Neurol India*. 2016; 64: 494-501.-DOI: 10.4103/0028-3886.181535.
10. Naser R.K.A., Hassan A.A.K., Shabana A.M., Omar N.N. Role of magnetic resonance spectroscopy in grading of primary brain tumors. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2016; 47: 577-84.-DOI: 10.1016/j.ejrnm.2016.03.011.
11. Pálsson S., Cerri S., Poulsen H.S., et al. Predicting survival of glioblastoma from automatic whole-brain and tumor segmentation of MR images. *Sci Rep*. 2022; 12: 19744.-DOI: 10.1038/s41598-022-19223-3.
12. Gaur L., Bhandari M., Razdan T., et al. Explanation-driven deep learning model for prediction of brain tumour status using MRI image data. *Front Genet*. 2022; 13.-DOI: 10.3389/fgene.2022.822666.
13. di Noia C., Grist J.T., Riemer F., et al. Predicting survival in patients with brain tumors: current state-of-the-art of ai methods applied to MRI. *Diagnostics*. 2022; 12: 2125.-DOI: 10.3390/diagnostics12092125.
14. Piña-Sánchez P., Hernández-Hernández D.M., Taja-Chayeb L., et al. Polymorphism in exon 4 of TP53 gene associated to HPV 16 and 18 in Mexican women with cervical cancer. *Medical Oncology*. 2011; 28: 1507-13.-DOI: 10.1007/s12032-010-9599-8.
15. Huszno J., Grzybowska E. TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer (Review). *Oncol Lett.* 2018.-DOI: 10.3892/ol.2018.8627.
16. Girault I., Lidereau R., Bièche I. Trimodal GSTT1 and GSTM1 genotyping assay by real-time PCR. *Int J Biol Markers*. 2005; 20: 81-6.
17. Song L.-F., Deng Z.-H., Gong Z.-Y., et al. Large-scale de novo oligonucleotide synthesis for whole-genome synthesis and data storage: challenges and opportunities. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021; 9.-DOI: 10.3389/fbioe.2021.689797.
18. Słomiński B., Skrzypkowska M., Ryba-Stanisławowska M., et al. Associations of TP53 codon 72 polymorphism with complications and comorbidities in patients with type 1 diabetes. *J Mol Med*. 2021; 99: 675-83.-DOI: 10.1007/s00109-020-02035-1.
19. Charlton C.E., Poon M.T.C., Brennan P.M., Fleuriot J.D. Development of prediction models for one-year brain tumour survival using machine learning: a comparison of accuracy and interpretability. *Comput Methods Programs Biomed*. 2023; 233: 107482.-DOI: 10.1016/j.cmpb.2023.107482.
20. Cruz J.A., Wishart D.S. Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. *Cancer Inform*. 2007; 2: 59-77.
21. Zhang B., Shi H., Wang H. Machine learning and ai in cancer prognosis, prediction, and treatment selection: a critical approach. *J Multidiscip Healthc.* 2023; 16: 1779-91.-DOI: 10.2147/JMDH.S410301.
22. Ghadiri F., Husseini A.A., Öztaş O. A machine-learning approach for nonalcoholic steatohepatitis susceptibility estimation. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2022; 41: 475-82.-DOI: 10.1007/s12664-022-01263-2.

23. Payabvash S., Aboian M., Tihan T., Cha S. Machine learning decision tree models for differentiation of posterior fossa tumors using diffusion histogram analysis and structural MRI findings. *Front Oncol*. 2020; 10: 71.-DOI: 10.3389/fonc.2020.00071.
24. Nematollahi M., Jajroudi M., Arbabi F., et al. The Benefits of decision tree to predict survival in patients with glioblastoma multiforme with the use of clinical and imaging features. *Asian J Neurosurg*. 2018; 13: 697-702.-DOI:-DOI: 10.4103/ajns.AJNS_336_16.
25. Shaikh F.J., Rao D.S. Prediction of cancer disease using machine learning approach. *Mater Today Proc.* 2022; 50: 40-7.-DOI: 10.1016/j.matpr.2021.03.625.
26. Cruz J.A., Wishart D.S. Applications of machine learning in cancer prediction and prognosis. *Cancer Inform*. 2006; 2: 117693510600200.-DOI: 10.1177/117693510600200030.
27. Wu Y., Guo Y., Ma J., et al. Research progress of gliomas in machine learning. *Cells.* 2021; 10: 3169.-DOI: 10.3390/cells10113169.
28. Minghui M., Chuanfeng Z. Application of support vector machines to a small-sample prediction. *Advances in Petroleum Exploration and Development.* 2015; 10: 72-5.-DOI: 10.3968/7830.
29. Chen H., Hu S., Hua R., Zhao X. Improved naive Bayes classification algorithm for traffic risk management. *EURASIP J Adv Signal Process.* 2021; 2021: 30.-DOI: 10.1186/s13634-021-00742-6.
30. Morgan J., Dougherty R., Hilchie A., Carey B. Sample Size and Modeling Accuracy with Decision Tree Based Data Mining Tools. *Acad Inf Manag Sci J*. 2003; 6.

Received / 08.11.2024
Reviewed / 21.02.2024
Accepted for publication / 20.03.2025

Author's information / ORCID ID

Onur Dirican / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0511-6611.
Abbas Ali Husseini / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8861-7106.
Fatma Husseini / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0008-7724-3736.
Serpil Oğuztüzün / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5892-3735.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 618.19-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2230

© О.Д. Брагина[1,2], Л.А. Таширева[1], В.И. Чернов[1,2], Д.М. Лоос[1], А.А. Романова[1], Е.Ю. Гарбуков[1], М.А. Вострикова[1], С.В. Паталяк[1], А.А. Несынов[1]

Возможность детекции статуса HER2 в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы с использованием радиофармпрепарата на основе синтетического каркасного протеина ADAPT6

[1]Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

© Olga D. Bragina[1,2], Lubov A. Tashireva[1], Vladimir I. Chernov[1,2], Dmitry M. Loos[1], Anastasia A. Romanova[1], Evgeniy Yu. Garbukov[1], Maria A. Vostrikova[1], Stanislav V. Patalyak[1], Alexander A. Nesynov[1]

HER2 Detection in Metastatic Axillary Lymph Nodes Using the Scaffold Protein-Based Radiopharmaceutical ADAPT6 in Breast Cancer Patients

[1]Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
[2]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Определение состояния регионарных лимфатических узлов является обязательным этапом догоспитальной диагностики у больных раком молочной железы для определения локальной и системной тактики лечения. Несмотря на развитие современных диагностических методик, определение HER2 статуса регионарных лимфатических узлов до сих пор имеет свои недостатки.

Цель. Изучение возможности использования радиофармпрепарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 для дифференцировки статуса HER2 в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В анализ были включены 20 больных раком молочной железы (T1-4N1-3M0-1) до начала системного лечения. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от статуса рецептора HER2: 12 человек с положительной экспрессией и 8 человек с отрицательной. Всем больным вводился радиофармпрепарат (РФП) [^{99m}Tc] Tc-ADAPT6 в дозировке 500 мкг, ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости проводилось через 2 ч. после введения. Оценка накопления соединений выполнялась путем измерения максимального стандартного захвата (SUV_{max}) метастатических аксиллярных лимфатических узлов (мАЛУ), проекции контрлатеральной аксиллярной области, проекций референсных органов (печень, широчайшая мышца спины (ШМС) и селезенка), далее определяли соотношения мАЛУ/фон, мАЛУ/печень, мАЛУ/ШМС, мАЛУ/селезенка, наиболее информативный параметр выявляли с использованием ROC- анализа.

Результаты. Все мАЛУ были визуализированы с использованием [^{99m}Tc] Tc-ADAPT6 через 2 ч. после инъекции. SUV_{max} мАЛУ, а также соотношения мАЛУ/фон, мАлу/печень, мАЛУ/ШМС и мАЛУ/селезенка были выше у пациентов с высокой экспрессией HER2 ($p < 0,005$, Mann – Whitney test). Наиболее информативным параметром для

Introduction. Detection of regional lymph node metastases is an important part of breast cancer (BC) staging, which determines local and systemic treatment. Although diagnostic methods are improving rapidly, there are still several disadvantages to detecting HER2-positive metastases in regional lymph nodes.

Aim. To investigate the potential use of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 for the discrimination of HER2 status in BC patients with metastatic axillary lymph nodes.

Material and Methods. 20 patients with BC (T1-4N1-3M0-1) prior to any systemic treatment were enrolled in this study. Patients were divided into two cohorts based on HER2 status: 12 patients with HER2-positive and 8 with HER2-negative tumors. All patients were injected with 500 μg [^{99m}Tc] Tc-ADAPT6 radiopharmaceutical, and chest and upper abdomen SPECT/CT were performed 2 hours after injection. The uptake of [^{99m}Tc] Tc-ADAPT6 was assessed by quantifying the maximum standard uptake value (SUV_{max}) of metastatic axillary lymph nodes (mALN), contralateral axillary area, reference organs (liver, latissimus dorsi muscle (LDM) and spleen) and then determining the ratios of mALN to background, mALN to liver, mALN to LDM, mALN to spleen. The most informative measure was evaluated using ROC analysis.

Results. All the mALN were visualized 2 hours after injection of [^{99m}Tc] Tc-ADAPT6. SUV_{max} of mALN and mALN-to-background, mALN-to-liver, mALN-to-LDM and mALN-to-spleen ratios were significantly higher in patients with HER2 overexpression ($p < 0.005$, Mann – Whitney test). The most informative cut-off for HER2 status discrimination in mALN

дифференцировки статуса HER2 в мАЛУ, по данным ROC–анализа являлся SUV_{max} мАЛУ при пороговом значении более 4,22 усл. ед. (чувствительность — 91,67 % и специфичность — 100 %) (p = 0,0003, Mann – Whitney test).

Выводы. Использование РФП [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 эффективно для детекции HER2 статуса в метастатических лимфатических узлах у больных раком молочной железы. Наиболее информативным параметром для дифференцировки статуса HER2 в метастатических лимфатических узлах является SUV_{max} мАЛУ (чувствительность — 91,67 %; специфичность — 100 %) при пороговом значении — > 4,22 усл.ед.

Ключевые слова: рак молочной железы; ADAPT6; радионуклидная диагностика; метастатические аксиллярные лимфатические узлы

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 353-359.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2230

according to ROC analysis was mALN SUV_{max} > 4.22 units (sensitivity of 91.67 % and specificity of 100 %) (p = 0.0003, Mann – Whitney test).

Conclusion. The use of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 is effective in detecting HER2 overexpression in BC patients with positive axillary lymph nodes. The most informative measurement for HER2 status discrimination in mALN according to ROC analysis was mALN SUV_{max} cut-off > 4.22 units (sensitivity of 91,67 % and specificity of 100 %).

Keywords: breast cancer; ADAPT6; radionuclide diagnosis; metastatic axillary lymph nodes

For Citation: Olga D. Bragina, Lubov A. Tashireva, Vladimir I. Chernov, Dmitry M. Loos, Anastasia A. Romanova, Evgeniy Y. Garbukov, Maria A. Vostrikova, Stanislav V. Patalyak, Alexander A. Nesynov. HER2 detection in metastatic axillary lymph nodes using the scaffold protein-based radiopharmaceutical ADAPT6 in breast cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 353-359. (In Rus).- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2230

✉ Контакты: Романова Анастасия Александровна, Rom9133207716@yandex.ru

Введение

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место по заболеваемости и 4-е место по смертности в структуре онкологических заболеваний Российской Федерации среди женского населения [1]. Для планирования оптимального объема системного и локального лечения с целью достижения лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости обязательным этапом догоспитальной диагностики является определение состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ). К сожалению, существующие диагностические методики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, компьютерная томография, магниторезонансная томография не являются оптимальными [2]. Это связано не только с недостаточной чувствительностью и специфичностью методов, но и с затруднением одномоментной оценки распространенности опухолевого процесса в организме человека, взятия биопсийного материала, недостаточным качеством материала для морфологического и ИГХ-исследований, ухудшением состояния пациента после многократных инвазивных вмешательств, а также с гетерогенностью опухолевого процесса в 30 % случаев между первичным очагов и регионарными ЛУ [3].

В последние годы изучаются возможности выявления местно-распространенных и метастатических форм РМЖ с помощью таргетных радионуклидных методов с целью оптимизации объема планируемого системного лечения [4]. Внутривенное введение радиофармпрепаратов (РФП) позволяет оценить анатомическое расположение метастатических очагов, определить их молекулярные характеристики как на догоспитальном этапе, так и в процессе лечения [5]. Перспективным в качестве «нацеливающего» модуля является новый класс таргетных молекул, получивших название «альтернативные каркасные белки» (АКБ) или «скаффолды» (scaffolds), синтезирующиеся к конкретной молекулярной мишени [6].

Например, к рецептору эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), регулирующему процессы клеточного деления, роста, дифференцировки, пролиферации, миграции и апоптоза [7]. Гиперэкспрессия HER2 наблюдается у 15−20 % больных РМЖ и ассоциируется с агрессивным течением и высоким риском локального и отдаленного метастазирования [8]. На сегодняшний день обязательным компонентом лечения, увеличивающим выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у данной категории пациентов, является назначение таргетной терапии [9−11]. Так, добавление трастузумаба к адъювантной терапии таксанами у пациентов с локальной формой РМЖ привело к увеличению ВБП до 29,9 мес. и ОВ до 74,3 мес. [9], а проведение двойной HER2-блокады у больных с местно-распространенными и метастатическими формами РМЖ привело к увеличению ОВ и ВБП на 27,7 % и 78 % соответственно [10, 11].

Одним из представителей каркасных протеинов является белок *ADAPT6* (ABD-Derived Affinity Proteins), синтезированный с использованием 46-аминокислотного каркаса, обладающий высокой афинностью к рецептору HER2 (1нМ) и быстрым выведением из кровотока в связи с низким связыванием с альбумином [13]. I фаза клинического исследова-

ния РФП [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 у пациенток РМЖ (ClinicalTrialNCT03991260) продемонстрировала его безопасность, а использование соотношения первичная опухоль/контрлатеральный участок через 2 ч. после инъекции в дозе 500 мкг позволило идентифицировать статус HER2 в первичной опухоли молочной железы ($p < 0,05$, Mann – WhitneyUtest) [14].

В связи с этим следующим этапом исследования являлось изучение возможности его применения для оценки локорегионарного статуса больных РМЖ с использованием ОФЭКТ/КТ.

Целью данного исследования является изучение возможности применения радиофармацевтического препарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 для анатомической визуализации аксиллярных ЛУ у больных РМЖ, а также определения их статуса HER2.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 пациенток с диагнозом РМЖ (cT1-4 cN1-3 M0-1) до начала системного лечения, которые были разделены на 2 группы в зависимости от экспрессии рецептора HER2 в мАЛУ: первая группа — 12 человек с положительной экспрессией HER2, вторая группа — 8 человек с отрицательной экспрессией HER2.

К участию допускались пациентки от 36 до 67 лет с показателями здоровья по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG)0 или 1. Пациенты были исключены из исследования, если они получали системную терапию (химиотерапию, таргетную терапию) до начала исследования, имели второе злокачественное образование, аутоиммунное заболевание в анамнезе, активное инфекционное заболевание, ВИЧ-инфекцию, гепатит В или С. Комплексное клинико-инструментальное обследование всех пациентов на догоспитальном этапе выполнялось, согласно протоколам RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) от 2023 г. [15]. Локорегионарное распространение оценивалось с помощью ультразвукового исследования, core-биопсия выполнялась из наиболее крупного аксиллярного ЛУ под УЗИ навигацией. Размер всех аксиллярных ЛУ, забиравшихся для морфологического исследования, был более 20 мм.

Для клинического стадирования использовалась клиническая классификация RUSSCO от 2023 г. Количество больных с cN1 в подгруппе больных с HER2-негативным раком составило 8 (40 %), с HER2-позитивным раком — 9 (45 %). Больные с cN3 на догоспитальном этапе были выявлены только в подгруппе с HER2-позитивным раком у 3 (15 %) больных. Случаев cN2 в обеих подгруппах выявлено не было.

У всех больных выполнялись стандартные морфологическое и ИГХ-исследования биопсийного материала первичной опухоли и мАЛУ. Экспрессия рецептора HER2 оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и колледжа американских патологов (ASCO/CAP 2023) [16]. Статус HER2 считался положительным в случаях оценки 3+ по ИГХ или оценки 2+ и FISH-положительного результата. Статус HER2 считался отрицательным в случаях оценки 0 и 1+ по ИГХ или оценки 2+ и FISH-отрицательного результата. Метастатическое поражение ипсилатеральных надключичных и подключичных ЛУ верифицировалось путем тонкоигольной пункции с последующим цитологическим исследованием.

Приготовление препарата. Приготовление РФП в дозировке 500 мкг проводилось в соответствии с правилами GMP в отделении радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ непосредственно перед введением. [^{99m}Tc] Tc-ADAPT6 очищался методом гель-хроматографии с применением стерильных колонок NAP-5. Очищенная фракция доводилась до объема 10 мл с использованием стерильного изотонического раствора $NaCl_2$ мл отбирались для определения pH и анализа радиохимической чистоты. Анализ радиохимической чистоты проводился с помощью мгновенной тонкослойной хроматографии [17].

Протокол радионуклидных исследований. Визуализация проводилась через 2 ч. после внутривенного введения РФП [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 с использованием сканера Siemens Symbia Intevo Bold с высокоразрешающим низкоэнергетическим коллиматором. У всех пациенток было выполнено ОФЭКТ/КТ — сканирование органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости (ОФЭКТ: 60 проекций по 15 сек., матрица 256 × 256; КТ: 130 кВ, 36 мАс). Реконструкция проводилась с использованием протокола xSPECT (Siemes). Обработка изображений проводилась с помощью фирменного программного комплекса Syngo.via.

Максимальные стандартные значения поглощения были нормированы к массе тела пациентов (SUV_{max}) и рассчитаны для метастатических аксиллярных ЛУ и симметричных контрлатеральных областей, печени, широчайшей мышцы спины (ШМС) и селезёнки. Определялись соотношения мАЛУ/фон, мАЛУ/печень, мАЛУ/ШМС, мАЛУ/селезенка. Выбор референсных органов основывался на литературных данных, полученных в ходе исследований с другими представителями альтернативных каркасных протеинов [19, 20].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Prism 10.2 для Windows (GraphPadSoftware, LLC, Сан-Диего, Калифорния, США). Значения были представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Показатели оценивали с помощью U-теста Манна – Уитни, значение менее 0,005 считалось значимым. Для выявления наиболее информативного диагностического показателя использовали ROC-анализ.

Исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05412446.

Результаты

Метастатические аксиллярные ЛУ визуализировались у всех больных РМЖ независимо от статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа HER2. Также у трех больных в подгруппе с HER2-позитивным РМЖ отмечалась визуализация метастатических очагов в подключичной области.

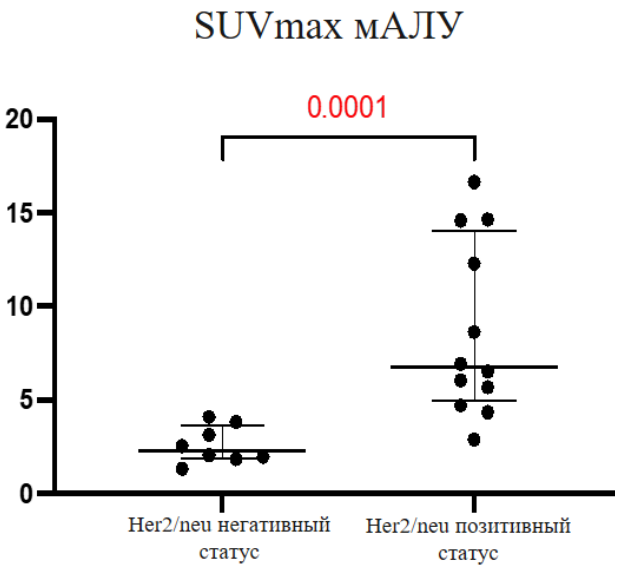


Рис. 1. SUV_{max} мАЛУ через 2 ч. после введения РФП [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 у больных раком молочной железы с различным статусом HER2
Fig. 1. mALN SUV_{max} 2 hours after [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 injection in BC patients with different HER2 expression

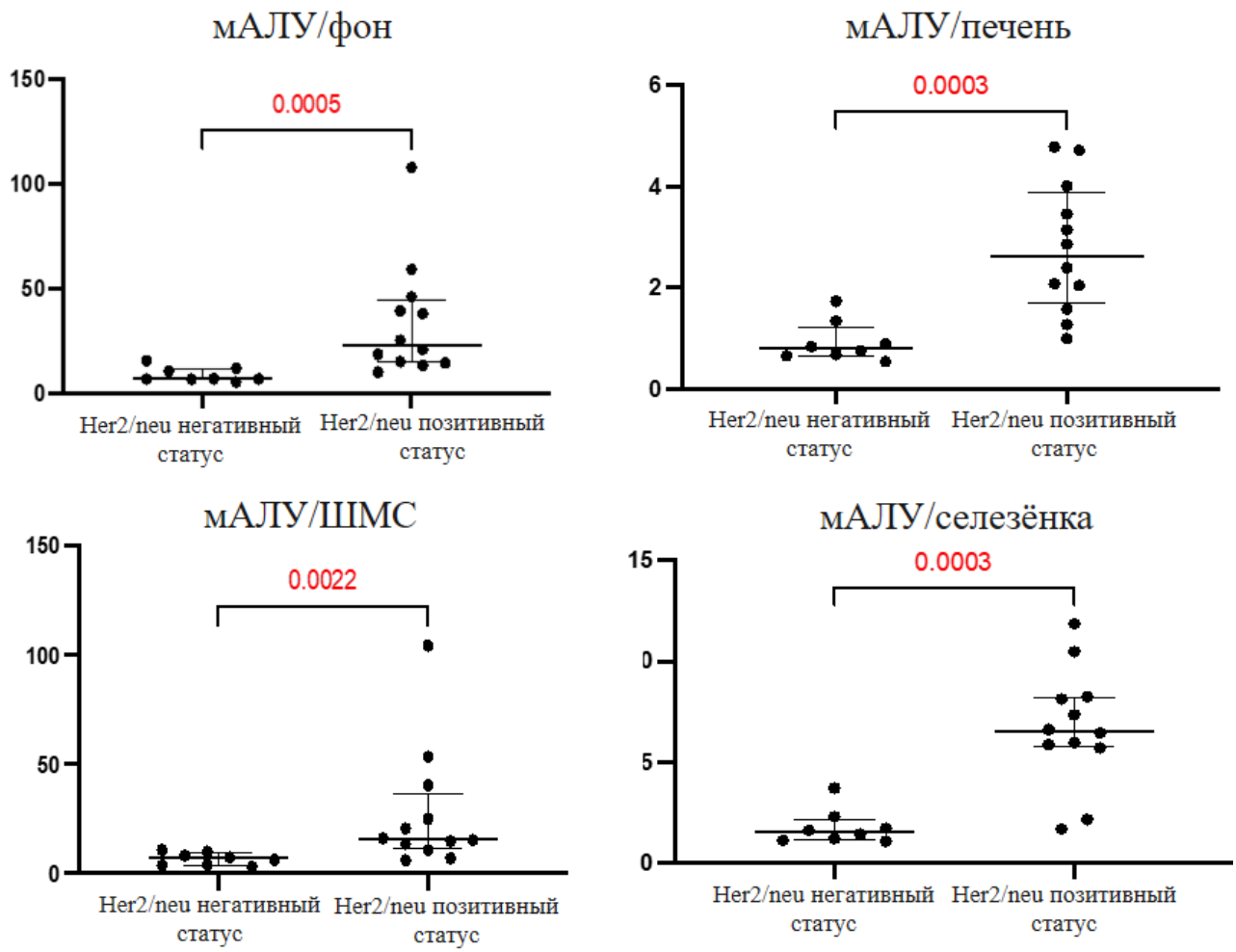


Рис. 2. Соотношения мАЛУ/фон, мАЛУ/печень, мАЛУ/ШМС и мАЛУ/селезенка через 2 ч. после введения РФП [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 у больных раком молочной железы с различным статусом HER2
Fig. 2. mALN-to-background, mALN-to-liver, mALN-to-LDM and mALN-to-spleen ratios 2 hours after [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 injection in BC patients with different HER2 expression

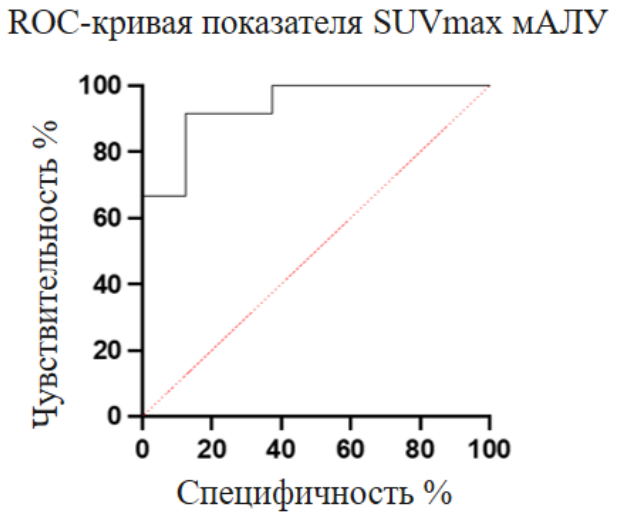


Рис. 3. ROC-кривая SUV_{max} мАЛУ при определении статуса HER2 в мАЛУ у больных раком молочной железы через 2 ч. после введения РФП [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6
Fig. 3. The ROC curve shows mALN SUV_{max} in HER2 status detection in mALN in BC patients 2 hours after [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 injection

SUV_{max} мАЛУ был значительно выше у пациентов с положительной экспрессией HER2 (8,7 ± 4,6), по сравнению с больными с отрицательной экспрессией (2,6 ± 0,9), (p = 0,0001, Mann – Whithney test) (рис. 1). SUV_{max} радиофармпрепарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 в печени, ШМС и селезенке для пациентов с положительной экспрессией HER2 в мАЛУ составили 2,8 ± 1,3, 27,3 ± 28,0, 6,7 ± 2,9 соответственно; для пациентов с отрицательным статусом рецептора HER2 в мАЛУ — 0,9 ± 0,4, 6,7 ± 2,9 и 1,8 ± 0,9 соответственно. При этом накопление РФП в указанных анатомических областях было значительно выше у пациентов с положительной экспрессией HER2 в мАЛУ (p < 0.003, Mann – Whitney test).

Соотношениям мАЛУ/фон, мАЛУ/печень, мАЛУ/ШМС, мАЛУ/селезёнка были выше в подгруппе пациентов с HER2-позитивным статусом мАЛУ (34,4 ± 27,6; 2,8 ± 0,51; 26,1 ± 20,1 и 7,3 ± 4,02), чем в случаях с отрицательными значениями изучаемого параметра (9,2 ± 3,5; 1,2 ± 0,5; 9,1 ± 3,9 и 2,4 ± 1,2), (p < 0.003, Mann – Whitney test) (рис. 2).

С целью определения наиболее информативного параметра для оценки статуса HER2 в мАЛУ при использовании радиофармпрепарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 был проведен ROC-анализ, позволивший установить параметры чувствительности и специфичности каждого из показателей. Лучшим значением при этом обладал SUV_{max} мАЛУ — AUC 0,97 (95 % ДИ 0,89–1,00), чувствительность — 91,67 % и специфичность — 100 %; пороговое значение — > 4,22 усл. ед. Для показателя соотношение мАЛУ/фон показатели составили AUC 0,93 (95 % ДИ 0,83–1,00), чувствительность — 91,67 % и специфичность — 87,5 %; пороговое значение — > 13,0 усл. ед. (рис. 3).

Для показателя мАЛУ/печень показатели составили AUC 0,94 (95 % ДИ 0,85–1,00), чувствительность — 83,33 % и специфичность — 87,5 %; пороговое значение — > 1,465 усл. ед.; для показателя мАЛУ/ШМС — AUC 0,89 (95 % ДИ 0,75–1,00), чувствительность — 83,33 % и специфичность — 87,5 %; пороговое значение — > 10,37 усл. ед.; для показателя мАЛУ/селезенка — AUC 0,94 (95 % ДИ 0,85–1,00), чувствительность — 83,33 % и специфичность — 87,5 %; пороговое значение — > 4,724 усл. ед.

Обсуждение

Использование альтернативных каркасных протеинов (скаффолдов) для радионуклидной рецепторной визуализации злокачественных образований является одним из перспективных направлений последнего десятилетия, что обусловлено высокой специфичностью таргетных молекул, коротким промежутком времени между введением РФП и исследованием, а также возможностью более точной оценки анатомического расположения опухолевых очагов и измерение накопления введенного соединения в организме человека с использованием современных аппаратов, совмещающих позитронно-эмиссионную томографию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с данными компьютерной томографии [20].

Можно предположить, что развитие методов ОФЭКТ-КТ визуализации HER2 рецепторов может рассматриваться в качестве важного дополнения к стандартным иммуногистохимическим и FISH исследованиям как методам молекулярной диагностики статуса HER2 в метастатических очагах. Необходимость разработки дополнительных диагностических опций в данном направлении, прежде всего, связана с трудностями выполнения биопсии метастатических очагов различных локализаций (например, метастазов в печень), возможного ухудшения состояния пациента после многократных биопсий, недостаточно качественного материала для исследований, что особенно часто встречается при локализации очагов в костях.

Результатами проведенных ранее I фаз клинических исследований радиофармпрепаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 (NCT03991260), [^{99m}Tc]Tc-$(HE)_3$-G3 (NCT04277338) и [^{99m}Tc]Tc-ZHER2:41071 (NCT05203497), выполненных на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ на территории Российской Федерации, было про-

демонстрировано безопасность РФП, а также возможность их использования для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли молочной железы ($p < 0,005$, Mann – Whitney test) [14, 18, 19]. Полученные данные, а также актуальность неинвазивного определения молекулярного статуса местно-распространённых и метастатических форм РМЖ, обусловило включение таких пациентов при планировании II фаз клинических исследований этих РФП.

В настоящем исследовании, несмотря на небольшой размер выборки пациентов, доказана возможность дифференцировки статуса HER2 в метастатических аксиллярных ЛУ у больных РМЖ с использованием РФП [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 через 2 ч. после введения в дозе 500 мкг. При этом наиболее информативным для оценки статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа по результатам исследования являлся показатель SUV_{max} в метастатических аксиллярных ЛУ с пороговым значением > 4,22 (чувствительность — 91,67 % и специфичность — 100 %).

Несомненно, результаты настоящего анализа не являются окончательными, а лишь демонстрируют целесообразность продолжения исследований в данном направлении.

Заключение

Использование радиофармпрепарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 эффективно для определения HER2 статуса в метастатических ЛУ у больных РМЖ. Наиболее информативным параметром для дифференцировки статуса HER2 в метастатических ЛУ является SUV_{max} мАЛУ (чувствительность — 91,67 %; специфичность — 100 %) при пороговом значении > 4,22 усл.ед.

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 биоэтическим комитетом НИИ онкологии ТНИМЦ, протокол № 4 от 04.03.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures performed in studies involving human subjects were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the Oncology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Protocol No. 4, dated 04.03.2022. All patients gave written informed consent to participate 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 preparation of the study, including conception of the work, acquisition and analysis of data for the work, drafting and revising the manuscript, revision and 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. Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А., et al. Здравоохранение в России. Стат.сб. Росстат. 2023: 25-62. [Alexandrova G.A., Ahmetzyanova R.R., Golubev N.A., et al. Healthcare in Russia. Stat.col. Rosstat. 2023: 25-62. (In Rus)].
2. Chang J.M., Leung J.W.T., Moy L., et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art. *Radiology*. 2020; 295(3): 500-515.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020192534.
3. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014; 50(2): 277-289.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.004.
4. Jadvar H., Chen X., Cai W., Mahmood U. Radiotheranostics in cancer diagnosis and management. *Radiology*. 2018; 286(2): 388-400.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2017170346.
5. Garousi J., Orlova A., Frejd F.Y., Tolmachev V. Imaging using radiolabelled targeted proteins: radioimmunodetection and beyond. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2020; 5(1): 16.-DOI: https://doi.org/10.1186/s41181-020-00094-w.
6. Tolmachev V., Orlova A., Sörensen J. The emerging role of radionuclide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer. *Semin Cancer Biol*. 2021; 72: 185-197.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.005.
7. Han L., Li L., Wang N., et al. Relationship of epidermal growth factor receptor expression with clinical symptoms and metastasis of invasive breast cancer. *J Interferon Cytokine Res*. 2018; 38(12): 578-582.-DOI: https://doi.org/10.1089/jir.2018.0085.
8. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785): 177-182.-DOI: https://doi.org/10.1126/science.3798106.
9. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast

cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(16): 1673-1684.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122.

10. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4): 519-530.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
11. Pizzuti L., Krasniqi E., Sperduti I., et al. PANHER study: a 20-year treatment outcome analysis from a multicentre observational study of HER2-positive advanced breast cancer patients from the real-world setting. *Ther Adv Med Oncol*. 2021; 13: 17588359211059873.-DOI: https://doi.org/10.1177/17588359211059873.
12. Bragina O.D., Deyev S.M., Chernov V.I., Tolmachev V.M. The evolution of targeted radionuclide diagnosis of HER2-Positive Breast Cancer. *Acta Naturae*. 2022; 14(2): 4-15.-DOI: https://doi.org/10.32607/actanaturae.11611.
13. Tolmachev V., Grönroos T.J., Yim C.B., et al. Molecular design of radiocopper-labelled Affibody molecules. *Sci Rep*. 2018; 8: 6542.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-24785-2.
14. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., et al. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20(1): 23-30.-DOI: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30. [Bragina O.D., Chernov V.I., Garbukov E.Y., et al. Possibilities of radionuclide diagnostics of Her2-positive breast cancer using technetium-99m-labeled target molecules: the first experience of clinical use. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20(1): 23-30.-DOI: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-23-30. (In Rus)].
15. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2023; 13(3s2-1): 157-200.-DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., et al. Practical guidelines on drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors*. 2023: 13(3s2-1): 157-200.-DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200. (In Rus)].
16. Wolff A.C., Somerfield M.R., Dowsett M., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-college of american pathologists guideline update. *J Clin Oncol*. 2023; 41(22): 3867-3872.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.22.02864.
17. Lindbo S., Garousi J., Åstrand M., et al. Influence of histidine-containing tags on the biodistribution of ADAPT scaffold proteins. *Bioconjug Chem*. 2016; 27(3): 716-726.-DOI: https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00677.
18. Bragina O.D., Chernov V.I., Schulga A.A., et al. Phase I trial of ^{99m}Tc-(HE)3-G3, a DARPin-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *J Nucl Med*. 2022; 63(4): 528-535.-DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262542.
19. Bragina O., Chernov V., Larkina M., et al. Phase I clinical evaluation of ^{99m}Tc-labeled Affibody molecule for imaging HER2 expression in breast cancer. *Theranostics*. 2023; 13(14): 4858-4871.-DOI: https://doi.org/10.7150/thno.86770.
20. Bragina O.D., Tashireva L.A., Loos D.M., et al. Evaluation of HER2 expression in metastatic axillary lymph node tissue of breast cancer patients using [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3. *Acta Naturae*. 2024; 16(2): 22-29.-DOI: https://doi.org/10.32607/actanaturae.27448.

Поступила в редакцию / Received / 12.12.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 13.12.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Дмитриевна Брагина / Olga D. Bragina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5281-7758, SPIN: 7961-5918.

Любовь Александровна Таширева / Lubov A. Tashireva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2061-8417, SPIN: 4371-5340.

Владимир Иванович Чернов / Vladimir I. Chernov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8753-7916, SPIN: 6301-3612.

Дмитрий Максимович Лоос / Dmitry M. Loos / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4098-6076, SPIN: 9355-4470.

Анастасия Александровна Романова / Anastasia A. Romanova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-6426-9416.

Евгений Юрьевич Гарбуков / Evgeniy Y. Garbukov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2917-8158.

Мария Александровна Вострикова / Maria A. Vostrikova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0256-5342.

Станислав Викторович Паталяк / Stanislav V. Patalyak / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9468-1980, SPIN: 8497-1750.

Александр Александрович Несынов / Alexander A. Nesynov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-1661-7396.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2198

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616.37-089.87
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2198

© *В.И. Егоров[1,2,3], А.Г. Котельников[1], Ю.И. Патютко[1], Ф.Ш. Ахметзянов[2,3], А.Н. Поляков[1], Н.Е. Кудашкин[1], Д.В. Подлужный[1]*

Панкреатодуоденальная резекция у лиц старческого возраста: ближайшие и отдаленные результаты

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация
[3]Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация

© *Vasiliy I. Egorov[1,2,3], Alexey G. Kotelnikov[1], Yuriy I. Patyutko[1], Foat Sh. Akhmetzyanov[2,3], Alexandr N. Polyakov[1], Nikolay E. Kudashkin[1], Danil V. Podluzhny[1]*

Pancreatoduodenalectomy in Elderly People: Immediate and Long-Term Outcomes

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
[2]Kazan State Medical University, Kazan, the Russian Federation
[3]Tatarstan Regional Clinical Cancer Center, Kazan, the Russian Federation

Введение. Лечение больных злокачественными новообразованиями у лиц старческого возраста представляет сложную проблему в виду общей коморбидности и сниженных резервных возможностей организма больного. Все это обусловливает высокие риски осложнений хирургического лечения и послеоперационной летальности.

Цель. Оценить переносимость панкреатодуоденальной резекции и онкологическую обоснованность этой операции у лиц старческого возраста 75 лет и старше.

Материалы и методы. В исследование включено 73 пациента старческого возраста, которые с января 2011 г. по апрель 2024 г. перенесли панкреатодуоденальную резекцию по поводу злокачественных новообразований различных локализаций.

Результаты. Осложнения после операции развились у 46 (63 %) больных, из них у 25 (34,2 %) — класса 3 и выше по классификации Clavien–Dindo. Частота несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза — 15,1 % и билиодигестивного анастомоза — 12,3 %. Частоты панкреатических свищей: типа B — 12,3 %, C — 9,6 %. Послеоперационная летальность составила 12,3 %. Независимыми факторами послеоперационной летальности оказались: релапаротомия (77,8 % против 0 %, $p < 0,001$), возраст — старше 79 лет ($p = 0,038$), объем интраоперационной кровопотери — более 800 мл ($p = 0,032$), несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза (66,7 % против 7,8 %, $p < 0,001$), несостоятельность билиодигестивного анастомоза (44,4 против 7,8 %, $p = 0,011$), аррозивное кровотечение в области операции (55,6 % против 0 %, $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости при протоковом раке головки поджелудочной железы составила 23 мес., пятилетняя общая выживаемость — 17,8 %. Единственным независимым фактором, положительно влияющим на общую выживаемость, было проведение адъювантной химиотерапии (HR 0,3; 95 % ДИ 0,11–0,84, $p = 0,022$). Медиана общей выживаемости у больных протоковым раком головки поджелудочной железы

Introduction. Treatment of elderly patients with malignant neoplasms is a complex problem due to general comorbidity and reduced reserve capacity of the patient's body. All this results in a high risk of surgical complications and postoperative mortality.

Aim. To evaluate the tolerability of pancreaticoduodenectomy and the oncological feasibility of this operation in elderly patients aged 75 years and older.

Materials and Methods. The study included 73 elderly patients who underwent pancreaticoduodenectomy for malignant neoplasms of various localizations between January 2011 and April 2024.

Results. Postoperative complications occurred in 46 (63 %) patients, of which 25 (34.2 %) were class III or higher according to the Clavien-Dindo classification. The incidence of pancreatico-digestive anastomosis failure was 15.1 % and biliodigestive anastomosis failure was 12.3 %. Frequency of pancreatic fistula: type B — 12.3 %, C — 9.6 %. The postoperative mortality rate was 12.3 %. Independent factors for postoperative mortality were: relaparotomy (77.8 % vs. 0 %, $p < 0.001$), age over 79 years ($p = 0.038$), intraoperative blood loss more than 800 ml ($p = 0.032$), failure of pancreaticodigestive anastomosis (66.7 % vs. 7.8 %, $p < 0.001$), failure of biliodigestive anastomosis (44.4 vs. 7.8 %, $p = 0.011$), erosive bleeding in the area of surgery (55.6 % vs. 0 %, $p < 0.001$). The median OS for ductal carcinoma of the pancreatic head was 23 months, and the five-year OS was 17.8 %. The only independent factor that positively influenced OS was adjuvant chemotherapy (HR 0.3; 95 % CI 0.11–0.84, $p = 0.022$). The median OS in patients with ductal carcinoma of the pancreatic head after combined treatment with adjuvant chemotherapy reached 47 months (95 % CI: 11.00–∞), the five-year OS was 27.2 %, ($p = 0.017$).

после комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией достигла 47 мес. (95 % ДИ: 11,00–∞), пятилетняя общая выживаемость — 27,2 %, (p = 0,017).

Заключение. Панкреатодуоденальные резекции у лиц старческого возраста сопровождаются высокой частотой послеоперационной летальности (12,3 %) даже при их выполнении в условиях специализированных центров, но при этом их онкологическая обоснованность кажется убедительной, так как данные вмешательства позволяют добиться показателей выживаемости сопоставимыми с таковым в общей популяции.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция; рак поджелудочной железы; старческий возраст; пожилой возраст; общая выживаемость

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 360-372.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2198

Conclusion. Pancreaticoduodenectomy in the elderly is associated with a high postoperative mortality rate (12.3 %), even when performed in specialized centers, but its oncological justification seems convincing, as these operations allow survival rates comparable to those in the general population.

Keywords: pancreaticoduodenectomy; pancreatic cancer; elderly; advanced age; overall survival

For Citation: Vasiliy I. Egorov, Alexey G. Kotelnikov, Yuriy I. Patyutko, Foat Sh. Akhmetzyanov, Alexandr N. Polyakov, Nikolay E. Kudashkin, Danil V. Podluzhny. Pancreatoduodenalectomy in elderly people: immediate and long-term outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 360-372. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2198

✉ Контакты: Егоров Василий Иванович, drvasiliy21@gmail.com

Актуальность

В настоящее время, во многих странах, в т. ч. в России, наблюдается рост числа лиц пожилого и старческого возраста [1]. Было показано, что за последний век средняя продолжительность жизни увеличилась в два раза [2]. Как известно, у лиц пожилого и старческого возраста наиболее высокие риски развития злокачественных новообразований (ЗНО) [3].

Старческим, согласно классификации ВОЗ, считается возраст от 75 до 89 лет [4]. Лечение больных злокачественными новообразованиями у лиц старческого возраста представляет сложную проблему в виду общей коморбидности и сниженных резервных возможностей организма больного [5]. Все это обусловливает высокие риски осложнений хирургического лечения и послеоперационной летальности [4].

Эта проблема актуальна, в т. ч. для больных ЗНО периампулярной зоны, поскольку риск развития спорадического рака указанной локализации также повышается с возрастом [6]. Лечение по поводу опухолей периампулярной зоны представляет особенно трудную задачу, т. к. приходится выполнять травматичную операцию, панкреатодуоденальную резекцию (ПДР). Травматичность ПДР имеет следствием высокую частоту послеоперационных осложнений, достигающих 54,7 %, даже в более молодой возрастной группе [7]. Осложнения и летальность после ПДР у лиц старческого возраста могут достигать 80,9 % и 11,7–24,1 % соответственно [8, 9].

В связи с этим актуальность изучения результатов ПДР у лиц старческого возраста и установление их онкологической обоснованности не вызывает сомнений. Цель исследования — оценить переносимость панкреатодуоденальных резекций и их онкологическую обоснованность у лиц старческого возраста (75 лет и старше).

Материалы и методы

Исследование ретроспективное, когортное, двуцентровое. В исследование включены все пациенты старческого возраста, которые с января 2011 г. по апрель 2024 г. перенесли ПДР по поводу ЗНО различных локализаций в двух учреждениях (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. М.З. Сигала» МЗ РТ). Всего за данный временной интервал были выполнены 1 083 ПДР по поводу ЗНО различных локализаций. Из них 73 (6,7 %) больных были старческого возраста по классификации ВОЗ, т. е. 75 лет и старше.

Изучены клинико-демографические показатели больных: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), физический статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), функциональный статус по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists), сопутствующие заболевания, характеристики поджелудочной железы, характер проведенной химиотерапии, характер операций, их непосредственные исходы и онкологические результаты лечения. Для систематизации панкреатических свищей использована классификация ISGPS (International Study Group for Pancreatic Surgery) от 2016 года. Послеоперационные осложнения и летальность учитывались за 90-дневной период.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распреде-

лению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона 95 % доверительные интервалы для процентных долей. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю 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 случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Майера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для анализа в исследование включено 73 пациента старческого возраста, которым выполнена операция в объеме ПДР по поводу ЗНО различных локализаций. Медиана возраста составила 77 лет. Необходимо отметить, что 12 пациентов (16,4 %) были 80 лет или старше, самому возрастному — 86 лет. Клинико-демографические показатели представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, чаще ПДР у лиц старческого возраста выполнялась по поводу протокового рака головки поджелудочной железы — 37 (50,7 %) и рака Фатерова сосочка — 15 (20,5 %). В класс 3 по шкале ASA были оценены 24/60 (40 %) больных. Отмечается высокая частота ишемической болезни сердца, в частности стенокардия напряжения — у 18 (30,5 %), постинфарктный кардиосклероз — у восьми (13,6 %), нарушения ритма сердца — у 16 (27,1 %). Сахарный диабет был у 12 (20,3 %) больных. Обращает на себя особое внимание, что 24 больным (32,9 %) выполнялась мультивисцеральная панкреатодуоденальная резекция, т. е. когда ПДР комбинировалась резекцией / удалением органа / органов, не входящих в стандартный объем этой операции. Из восьми у пяти (62,5 %) больных инвазия в вены была подтверждена при патоморфологическом исследовании. У 12 больных (16,4 %) удалось провести неоадъювантную химиотерапию (НАХТ), а у 35 (47,9 %) — адъювантную (АХТ).

Из 12 случаев НАХТ: у восьми — FOLFIRINOX, у двоих — гемцитабин + абраксан и по одному — гемцитабин и GEMOX. Медиана курсов НАХТ составила 5.

Из 35 случаев АХТ: у 13 — капецтабин, у 11 — GEMCAP, у шести — гемцитабин, у троих — XELOX, у одного — GEMOX, у одного — GEMNAB. Медиана курсов АХТ составила 3.

Медиана продолжительности операции составила 270 мин. (230–310), медиана интраоперационной кровопотери — 300 мл (200–700). Медиана послеоперационного койко-дня — 19 дней (14–29).

Как следует из табл. 3, осложнения после операции развились у 46 (63 %) больных, у 25 (34,2 %) класса 3 и выше по Clavien – Dindo. Отмечается высокая частота несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза — 15,1 % и билиодигестивного анастомоза — 12,3 %. Частоты панкреатических свищей: типа B — 12,3 %, C — 9,6 %. После операции умерло 9 больных. Таким образом, послеоперационная летальность составила 12,3 %. Семь (77,8 %) из девяти умерших были повторно оперированы из-за осложнений после операции. Релапаротомия оказалась достоверным фактором послеоперационной летальности (77,8 % против 0 %, $p < 0,001$). Из семи у шести (85,7 %) больных релапаротомия была вызвана осложнениями со стороны культи поджелудочной железы, у одного (14,3 %) по иной причине — перфорация культи желудка. Двое больных (22,2 %) из девяти умерли от сердечно-сосудистых осложнений: острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии.

При анализе причин летальности было установлено, что независимыми факторами, кроме релапаротомии, являются: возраст старше 79 лет (77–82), $p = 0,038$, объем интраоперационной кровопотери — более 800 мл (700–1300), $p = 0,032$, несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза (66,7 % против 7,8 %, $p < 0,001$), несостоятельность билиодигестивного анастомоза (44,4 против 7,8 %, $p = 0,011$), аррозивные кровотечения в зоне операции (55,6 % против 0 %, $p < 0,001$).

Из общей группы больных старческого возраста более подробного анализа требуют пациенты, которым операция выполнялась в объеме МВО, включающей ПДР.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели больных

Показатели	N	%	95% ДИ
Пол			
Мужской	30	41,1	29,7–53,2
Женский	43	58,9	46,8–70,3
Локализация опухоли			
Рак головки поджелудочной железы	37	50,7	38,7–62,6
Рак Фатерова сосочка	15	20,5	12,0–31,6
Рак дистального холедоха	3	4,1	0,9–11,5
ЗНО двенадцатиперстной кишки	6	8,2	3,1–17
НЭО головки поджелудочной железы	1	1,4	0–7,4
Рак толстой кишки	5	6,8	2,3–15,3
Рак желчных путей	2	2,7	0,3–9,5
Рак желудка	4	5,5	1,5–13,4
N			
0	41	56,2	44,1–67,8
+	32	43,8	32,2–55,9
M			
0	71	97,3	90,5–99,7
1	2	2,7	0,3–9,5
ECOG			
0-1	44/60	73,3	60,3–83,9
2-3	16/60	26,7	16,1–39,7
ASA			
1-2	36/60	60	46,5–72,4
3	24/60	40	27,6–53,5
Сахарный диабет компенсированный	8/59	13,6	6–25
Сахарный диабет инсулинопотребный	4/59	6,8	1,9–16,5
Ишемическая болезнь сердца	33/59	55,9	42,4–68,8
Стенокардия напряжения	18/59	30,5	19,2–43,9
Постинфарктный кардиосклероз	8/59	13,6	6–25
Нарушение ритма сердца	16/59	27,1	16,4–40,3
Цереброваскулярная болезнь	5/59	8,5	2,8–18,7
Гипертоническая болезнь	49/59	83,1	71–91,6
Ожирение	8	11	4,9–20,5
Желтуха	46	63	50,9–74
Мультивисцеральная ПДР	24	32,9	22,3–44,9
Резекция сосудов			
Верхняя брыжеечная вена	4	5,5	1,5–13,4
Верхняя брыжеечная/воротная вены	4	5,5	1,5–13,4
Поджелудочная железа			
«Мягкая»	39	53,4	41,4 – 65,2
«Плотная»	34	46,6	34,8 – 58,6
Степень дифференцировки опухоли			
G1	10	14,1	7–24,4
G2	46	64,8	52,5–75,8
G3	12	16,9	9–27,7
Периневральная инвазия	30	44,1	32,1–56,7
Инвазия в вены	5	6,9	2,3–15,5
Степень радикализма операции			
R0	65	89	79,5–95,1
R1	7	9,6	3,9–18,8
R2	1	1,4	0–7,4
Неоадьювантная химиотерапия	12	16,4	8,8–27
Адьювантная химиотерапия	35	47,9	36,1–60

Table 1. Clinical and demographic indicators of patients

Indicators	N	%	95 % CI
Sex			
Male	30	41.1	29.7–53.2
Female	43	58.9	46.8–70.3
Tumor localization			
Cancer of the head of the pancreas	37	50.7	38.7−62.6
Cancer of the ampulla of Vater	15	20.5	12.0−31.6
Distal bile duct cancer	3	4.1	0.9−11.5
Duodenal cancer	6	8.2	3.1–17
Pancreatic NET	1	1.4	0−7.4
Colorectal cancer	5	6,8	2.3–15.3
Bile duct cancer	2	2.7	0.3−9.5
Stomach cancer	4	5.5	1.5−13.4
N			
0	41	56.2	44.1–67.8
+	32	43.8	32.2–55.9
M			
0	71	97.3	90.5–99.7
1	2	2.7	0.3–9.5
ECOG			
0-1	44/60	73.3	60.3–83.9
2-3	16/60	26.7	16.1–39.7
ASA			
1-2	36/60	60	46.5–72.4
3	24/60	40	27.6−53.5
Compensated diabetes mellitus	8/59	13.6	6–25
Insulin-dependent diabetes mellitus	4/59	6.8	1.9–16.5
Ischaemic heart disease	33/59	55.9	42.4–68.8
Tension angina	18/59	30.5	19.2–43.9
Post-infarction cardiosclerosis	8/59	13.6	6–25
Heart arrhythmia	16/59	27.1	16.4–40.3
Cerebrovascular disease	5/59	8.5	2.8–18.7
Hypertension	49/59	83.1	71–91.6
Obesity	8	11	4.9–20.5
Jaundice	46	63	50.9–74
Multivisceral PDR	24	32.9	22.3–44.9
Vascular resection			
Superior mesenteric vein	4	5.5	1.5–13.4
Superior mesenteric/portal vein	4	5.5	1.5–13.4
Pancreas			
«Soft»	39	53.4	41.4–65.2
«Dense»	34	46.6	34.8–58.6
Degree of tumor differentiation			
G 1	10	14.1	7–24.4
G 2	46	64.8	52.5–75.8
G 3	12	16.9	9–27.7
Perineural invasion	30	44.1	32.1–56.7
Vein invasion	5	6.9	2.3–15.5
Radicality of the operation			
R 0	65	89	79.5–95.1
R 1	7	9.6	3.9–18.8
R 2	1	1.4	0–7.4
Neoadjuvant chemotherapy	12	16.4	8.8–27
Adjuvant chemotherapy	35	47.9	36.1–60

Таблица 2. Непосредственные исходы операций

Показатели	N	%	95 % ДИ
Clavien-Dindo Класс 1-2 Класс 3 и выше	 21 25	 28,8 34,2	 18,8–40,6 23,5–46,3
Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза	11	15,1	7,8–25,4
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	9	12,3	5,8–22,1
Панкреонекроз	5	6,8	2,3–15,3
Кишечный свищ	4	5,5	1,5–13,4
Внутрибрюшной абсцесс	5	6,8	2,3–15,3
Кровотечение в зоне операции	5	6,8	2,3–15,3
Кровотечение из язв желудка	2	2,7	0,3–9,5
Панкреатический свищ «Биохимическая утечка» Тип В Тип С	 2 9 7	 2,7 12,3 9,6	 0,3–9,5 5,8–22,1 3,9–18,8
Релапаротомия	7	9,6	3,1–17
Пневмония	8	11	4,9–20,5
Сахарный диабет	8	11	4,9–20,5
Гастростаз	27	37	26–49,1
Послеоперационная летальность	9	12,3	5,8–22,1

Table 2. Immediate outcomes of operations

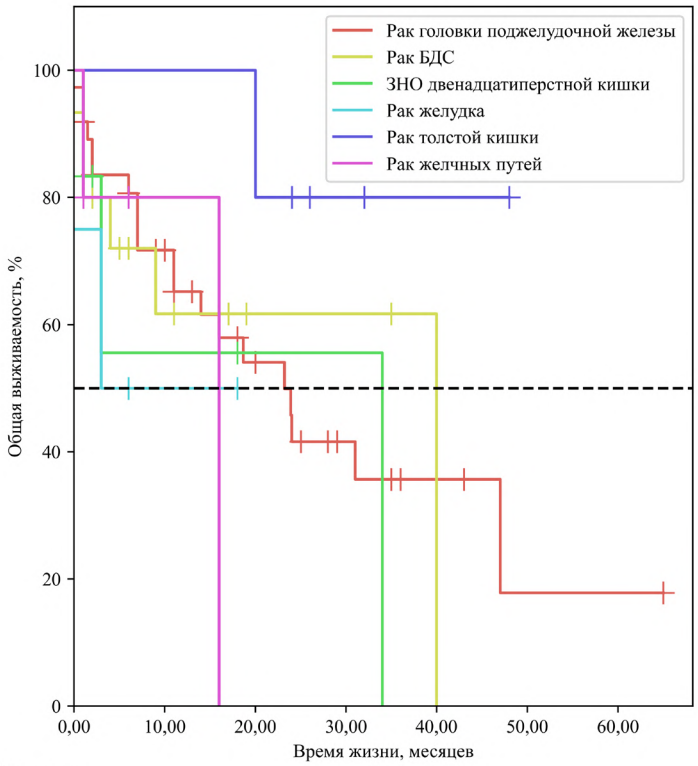
Indicators	N	%	95 % CI
Clavien - Dindo Grade 1-2 Grade 3 ≤	 21 25	 28.8 34.2	 18.8–40.6 23.5–46.3
Pancreatodigestive anastomosis leak	11	15.1	7.8–25.4
Biliodigestive anastomosis leak	9	12.3	5.8–22.1
Pancreatic necrosis	5	6.8	2.3–15.3
Intestinal fistula	4	5.5	1.5–13.4
Intra-abdominal abscess	5	6.8	2.3–15.3
Surgical site bleeding	5	6.8	2.3–15.3
Gastric ulcer bleeding	2	2.7	0.3–9.5
Pancreatic fistula Biochemical leak Grade B Grade C	 2 9 7	 2.7 12.3 9.6	 0.3–9.5 5.8–22.1 3.9–18.8
Relaparotomy	7	9 , 6	3.1–17
Pneumonia	8	11	4.9–20.5
Sugar diabetes	8	11	4.9–20.5
Gastrostasis	27	37	26–49.1
Postoperative mortality	9	12.3	5.8–22.1

Таблица 3. Сравнительный анализ непосредственных исходов у больных после мультивисцеральных операций

Показатели	ПДР, n = 49	МВО и ПДР, n = 24	p
Clavien-Dindo Класс 1-2 Класс 3 и выше	 14 (28,6) 17 (34,7)	 7 (29,2) 8 (33,3)	0,9
Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза	9 (18,4)	2 (8,3)	0,3
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	5 (10,2)	4 (16,7)	0,4
Панкреонекроз	5 (10,2)	0	0,16
Кишечный свищ	2 (4,1)	2 (8,3)	0,5
Внутрибрюшной абсцесс	2 (4,1)	3 (12,5)	0,3
Кровотечение в зоне операции	4 (8,2)	1 (4,2)	1,0
Кровотечение из язв желудка	2 (4,1)	0 (0,0)	1,0
Панкреатический свищ «Биохимическая утечка» Тип В Тип С	 1 (2,0) 7 (14,3) 6 (12,2)	 1 (4,2) 2 (8,3) 1 (4,2)	0,5
Релапаротомия	6 (12,2)	1 (4,2)	0,6
Пневмония	7 (14,3)	1 (4,2)	0,2
Сахарный диабет	4 (8,2)	4 (16,7)	0,4
Гастростаз	20 (40,8)	7 (29,2)	0,3
Послеоперационная летальность	7 (14,3)	2 (8,3)	0,7
Умер по причине панкреатического свища	6 (85,7)	1 (50)	0,4

Table 3. Comparative analysis of immediate outcomes in patients following multivisceral surgery (MVS)

Indicators	PD, n = 49	MVS and PD, n = 24	p
Clavien - Dindo Grade 1-2 Grade 3 ≤	 14 (28.6) 17 (34.7)	 7 (29.2) 8 (33.3)	0.9
Pancreatodigestive anastomosis leak	9 (18.4)	2 (8.3)	0.3
Biliodigestive anastomosis leak	5 (10.2)	4 (16.7)	0.4
Pancreatic necrosis	5 (10.2)	0	0.16
Intestinal fistula	2 (4.1)	2 (8.3)	0.5
Intestinal fistula	2 (4.1)	3 (12.5)	0.3
Intra-abdominal abscess	4 (8.2)	1 (4.2)	1.0
Surgical site bleeding	2 (4.1)	0 (0,0)	1.0
Pancreatic fistula Biochemical leak Grade B Grade C	 1 (2.0) 7 (14.3) 6 (12.2)	 1 (4.2) 2 (8.3) 1 (4.2)	0.5
Relaparotomy	6 (1 2 ,2)	1 (4.2)	0.6
Pneumonia	7 (14.3)	1 (4.2)	0.2
Sugar diabetes	4 (8.2)	4 (16.7)	0.4
Gastrostasis	20 (40.8)	7 (29.2)	0.3
Postoperative mortality	7 (14.3)	2 (8.3)	0.7
Died from pancreatic fistula	6 (85.7)	1 (50)	0.4

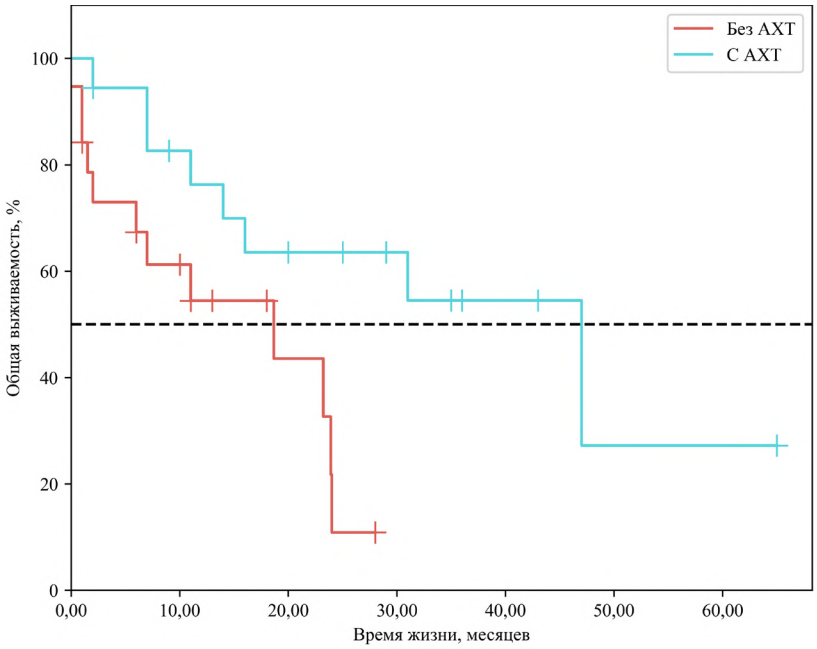


Рак головки поджелудочной железы							
Наблюдений	36	22	13	7	3	1	1
Цензурировано	0	5	9	12	15	16	16
Событий	1	10	15	18	19	20	20
Рак БДС							
Наблюдений	14	6	2	2	0	0	0
Цензурировано	0	4	8	8	9	9	9
Событий	1	5	5	5	6	6	6
ЗНО двенадцатиперстной кишки							
Наблюдений	6	2	1	1	0	0	0
Цензурировано	0	2	3	3	3	3	3
Событий	0	2	2	2	3	3	3
Рак желудка							
Наблюдений	3	1	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	1	2	2	2	2	2
Событий	1	2	2	2	2	2	2
Рак толстой кишки							
Наблюдений	5	5	4	2	1	0	0
Цензурировано	0	0	0	2	3	4	4
Событий	0	0	1	1	1	1	1
Рак желчных путей							
Наблюдений	5	2	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	2	2	2	2	2	2
Событий	0	1	3	3	3	3	3

Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от локализации опухоли
Fig. 1. OS depending on tumor location

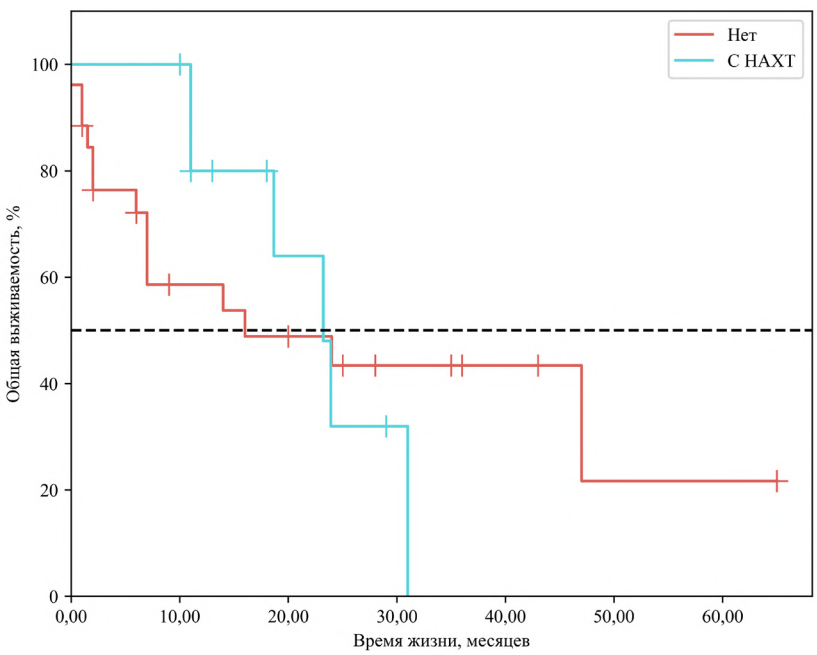
Как следует из табл. 3, в непосредственных исходах статистически значимых различий выявлено не было. Несмотря на это, обращают на себя внимание следующие показатели. У больных после ПДР без резекции смежных органов чаще регистрировались: несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза (18,4 % против 8,3 %, p = 0,3), панкреонекроз (10,2 % против 0 %, p = 0,16), панкреатический свищ типа С (12,2 % против 4,2 %, p = 0,5), они чаще подвергались повторным операциям (10,2 % против 4,2 %, p = 0,6) и выше был уровень общей послеоперационной летальности и летальности на фоне панкреатического свища (14,3 % против 8,3 %, p = 0,7 и 85,7 % против 50 %, p = 0,4 соответственно).

При анализе показателей общей выживаемости (ОВ) (рис. 1.) было установлено, что медиана ОВ при протоковом раке головки поджелудочной железы составила 23 мес. (95 % ДИ: 11–47), при раке большого дуоденального сосочка (БДС) — 40 (95 % ДИ: 1–40), ЗНО двенадцатиперстной кишки — 34 (95 % ДИ: 1–34), при раке толстой кишки не была достигнута, при раке желчных путей — 16 (95 % ДИ: 1–16).



Без АХТ							
Наблюдений	18	9	4	0	0	0	0
Цензурировано	0	3	6	7	7	7	7
Событий	1	7	9	12	12	12	12
С АХТ							
Наблюдений	18	13	9	7	3	1	1
Цензурировано	0	2	3	5	8	9	9
Событий	0	3	6	6	7	8	8

Рис. 2. Общая выживаемость при раке поджелудочной железы в зависимости от адьювантной химиотерапии
Fig. 2. OS in pancreatic cancer in relation to adjuvant chemotherapy



Нет							
Наблюдений	25	12	9	6	3	1	1
Цензурировано	0	4	5	7	10	11	11
Событий	1	10	12	13	13	14	14
С НАХТ							
Наблюдений	11	10	4	1	0	0	0
Цензурировано	0	1	4	5	5	5	5
Событий	0	0	3	5	6	6	6

Рис. 3. Общая выживаемость при раке поджелудочной железы в зависимости от неоадьювантной химиотерапии
Fig. 3. OS in pancreatic cancer in relation to neoadjuvant chemotherapy

Пятилетняя ОВ при протоковом раке головки поджелудочной железы составила 17,8 % (95 % ДИ 1,7–48,3), при раке толстой кишки — 80 % (20,4–96,9 %), при остальных локализациях эти показатели не были достигнуты. Учитывая количество наблюдаемых, данные результаты не позволяет их как-либо интерпретировать, кроме рака поджелудочной железы.

При однофакторном анализе единственным фактором, влияющим на показатели общей выживаемости при протоковом раке головки поджелудочной железы, оказался факт проведения адъювантной химиотерапии (HR 0,3; 95 % ДИ 0,11–0,84, p = 0,022).

Как следует из рис. 2, медиана ОВ в группе без АХТ составила 18,6 мес. (95 % ДИ: 2–23,9), с АХТ — 47 (95 % ДИ: 11,00–∞). Пятилетняя ОВ у больных без АХТ — 10,9 %, с АХТ была 27,2 %, (p = 0,017).

Далее была изучена роль НАХТ (рис. 3).

Из рис. 3 следует, что медиана ОВ в группе без НАХТ была 16 мес. (95 % ДИ: 7–∞ мес.), с НАХТ составила 23 мес. (95 % ДИ: 11–31). Пятилетняя ОВ у больных без НАХТ была 21,7 %, с НАХТ не достигнута (p = 0,8). Таким образом, НАХТ не увеличивала показатели общей выживаемости. Кроме того, было установлено, что НАХТ коррелирует с достоверным снижением частоты проведения АХТ у больных протоковым раком поджелудочной железы старческого возраста (0,2 COR; 95 % ДИ (0,04–0,9), p = 0,046).

Обсуждение

Панкреатодуоденальная резекция является операцией выбора при лечении больных ЗНО органов периампулярной зоны [10]. Это сложное и травматичное вмешательство, которое сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающих 54,7 % и летальности 3–6 % [7]. Вполне обоснованно ожидать еще более высокий уровень послеоперационных осложнений и летальности при данных вмешательствах у больных старческого возраста. Ранее было показано, что общий уровень осложнений и летальности у лиц старческого возраста после ПДР может достигать 72,4 % и 11,1–24,1 % соответственно [8, 9]. В нашем исследовании общая частота осложнений и летальности составили: 63 % и 12,3 %, соответственно, что, учитывая литературные данные, является приемлемым на данном этапе.

В нашем исследовании было показано, что функциональный статус у больных старческого возраста в 40 % случаев оценивался в класс 3 по шкале ASA, что говорит о высокой частоте коморбидности пациентов данной возрастной категории. Как известно, коморбидность и функциональный класс являются предикторами развития послеоперационных осложнений и летальности [4].

Было установлено, что в случае возникновения осложнений после операции шансы на выздоровление у лиц старческого возраста значительно снижаются, по сравнению с пациентами более молодого возраста [11]. Названо это было как «failure to rescue» (неспособность спасти). Данное утверждение применимо для лиц старческого возраста и, как считается, прежде всего связано с ограниченными резервными возможностями организма в этом возрасте, что повышает риск летальности [4, 12, 13]. Как следует из нашего исследования, семь (77,8 %) из девяти больных умерли от хирургических осложнений, а двое (22,2 %) — от острой сердечно-сосудистой патологии вне связи с хирургическими осложнениями. Вполне правомочно говорить, что цена осложнений у лиц старческого возраста крайне высока.

Нами было показано, что такие осложнения, как несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза, несостоятельность билиодигестивного анастомоза, аррозивное кровотечение оказывают достоверное влияние на риск наступления летального исхода после операции.

Ранее рядом авторов было установлено, что частота релапаротомий у лиц старческого возраста может достигать 37,9 % [8]. Релапаротомия действительно представляет угрозу для жизни пациента, особенно у лиц данной возрастной категории, ввиду сниженного потенциала выживания этих больных в критическом состоянии [9]. В нашем исследовании релапаротомия была выполнена у семи (9,6 %) больных, и она была независимым фактором риска наступления летального исхода после операции. Частота релапаротомий в доле умерших больных составила 77,8 %.

E. Vigneron и соавт. (2023) показал, что наибольшая летальность после операции на поджелудочной железе наблюдается у лиц 80 лет и старше [9]. Данное утверждение подтвердилось и в нашем исследовании, оказалось, что возрастной рубеж, 79 лет и старше, был независимым фактором летального исхода после операции.

В нашем исследовании обращает на себя внимание разница, хотя и статистически недостоверная, в летальности у больных после мультивисцеральных операций (МВО) с ПДР и ПДР без резекции смежных органов. У пациентов после МВО с ПДР логично было бы ожидать более высокого уровеня осложнений и летальности [14, 15]. Однако у наших больных после МВО с ПДР реже встречались осложнения со стороны культи поджелудочной железы

и было меньше летальных исходов. При анализе было установлено, что больные после ПДР без резекции смежных органов и ПДР в составе мультивисцеральных операций были сопоставимы по частоте «мягкой» поджелудочной железы (53,1 % против 54,2 %, p = 0,9) и диаметру ее протока (0,4 мм (0,3–0,5) против 0,3 (0,2–0,5), p = 0,2). Факт недостоверно меньшей летальности в группе МВО с ПДР ещё требует своего осмысления. По-видимому, это обусловлено сравнительно малыми сравниваемыми выборками больных. Также обращает внимание парадоксальный факт: у больных с ПДР без резекции смежных органов достоверно выше был уровень интраоперационной кровопотери, чем у больных после мультивисцеральных операций с ПДР: 500 мл (250–800 мл) против 225 (150–512,5), p = 0,038. Известно, объем интраоперационной кровопотери является предиктором многих послеоперационных осложнений [16]. В нашем исследовании кровопотеря во время операции достоверно повышала риск смерти у лиц старческого возраста, что также можно объяснить сниженным физиологическим резервом организма.

Нами для оценки физиологического статуса больных была использована шкала ASA, по результатам которого 40 % больных были класса 3. Однако есть мнение, что шкала ASA и паспортный возраст не всегда отражают реальную картину функционального состояния пациентов старческого возраста и что необходима дополнительная оценка так называемой старческой астении [9]. Мы в своей работе не смогли провести оценку старческой астении по каким-либо шкалам в виду ретроспективного характера работы.

По нашему мнению, высокий риск послеоперационных осложнений у лиц старческого возраста в первую очередь должен быть оправдан онкологической целесообразностью данной операции. В связи с чем были анализированы отдаленные результаты при протоковом раке поджелудочной железы, т. к. малое число наблюдений других локализаций опухоли не позволяет их корректно интерпретировать.

Показатели медианы ОВ и пятилетней ОВ у больных протоковым раком поджелудочной железы составили: 23 мес. и 17,8 % соответственно, что в целом согласуется с литературными данными в общей популяции [17].

В настоящее время роль НАХТ в лечении протокового рака поджелудочной железы весьма дискутабельная. Если при погранично-резектабельном раке ее целесообразность считается более или менее подтвержденной, то при резектабельной форме опухоли НАХТ вызывает множество вопросов и, скорее, трактуется негативно [18]. В нашей работе НАХТ при протоковом раке проведена у 11 (29,7 %) больных. Ее проведение не увеличило показатели выживаемости. Наоборот, мы наблюдали их ухудшение в виде того, что пятилетняя ОВ при проведении НАХТ вообще не была достигнута. Возможно, это было связано с тем, что только у трех (27,2 %) больных из 11 с НАХТ после операции проводилась АХТ.

Роль АХТ в улучшении показателей выживаемости у больных раком поджелудочной железы доказана многократно и в настоящее время не вызывает сомнений [19]. АХТ, по результатам нашего исследования, была единственным независимым фактором, которая достоверно увеличивала показатели общей выживаемости у больных старческого возраста. Возможно, в целом это можно интерпретировать так, что роль АХТ для лиц старческого возраста выглядит более значимой, чем НАХТ. Если исходить из того, что НАХТ может ограничивать возможности проведения АХТ после операции у лиц старческого возраста, вероятно необходим более строгий отбор больных данной возрастной категории для назначения периоперационной химиотерапии. Это может быть основанием для проведения дальнейших исследований.

Заключение

Панкреатодуоденальные резекции у лиц старческого возраста сопровождаются высокой частотой послеоперационной летальности (12,3 %) даже при их выполнении в условиях специализированных центров, но при этом их онкологическая обоснованность кажется убедительной, т. к. данные вмешательства позволяют добиться показателей выживаемости сопоставимыми с общей популяцией.

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. 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 Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients gave written informed consent to participate 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.
Authors' contributions
All authors made a substantial contribution to the preparation of the study, including conception of the work, acquisition and analysis of data for the work, drafting and revising the manuscript, revision and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gu D., Andreev K., Dupre M.E. Major trends in population growth around the world. *China CDC Wkly*. 2021; 3(28): 604-613.-DOI: https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.160.
2. Mather M., Jacobsen L.A., Pollard K.M. Population bulletin: aging in the United States. *Population Reference Bureau*. 2015; 70(2): 1-5.
3. Шатверян Г.А., Чардаров Н.К., Никода В.В., et al. Ближайшие результаты после панкреатодуоденальных резекций у пациентов в возрасте 70 лет и старше. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020; 01: 25-32.-DOI: https://doi.org/10.17116/hirurgia202001125. [Shatveryan G.A., Chardarov N.K., Nikoda V.V., et al. Short-term results of pancreatoduodenectomy in patients over 70 years old. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020; 01: 25-32.-DOI: https://doi.org/10.17116/hirurgia202001125. (In Rus)].
4. Ergenç M., Uprak T.K., Özocak A.B., et al. Pancreaticoduodenectomy in patients < 75 years versus ≥ 75 years old: a comparative study. *Aging Clin Exp Res*. 2024; 36(1): 141.-DOI: https://doi.org/10.1007/s40520-024-02804-9.
5. Лядов В.К., Козырин И.А., Коваленко З.А. Результаты радикального хирургического лечения рака желудка у больных старческого возраста. *Вопросы онкологии.* 2016: 62(3): 443-446.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-3-443-446. [Lyadov V.K., Kozyrin I.A., Kovalenko Z.A. Radical surgical treatment of elderly patients with gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2016: 62(3): 443-446.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-3-443-446. (In Rus)].
6. Набока М.В., Отмахова А.В., Богданчикова П.В., Вьюшков Д.М. Эпидемиология рака поджелудочной железы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023; 211(3): 17-21.-DOI: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-17-21. [Naboka M.V., Otmakhova A.V., Bogdanchikova P.V., Viushkov D.M. Epidemiology of pancreatic cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 211(3): 17-21.-DOI: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-17-21. (In Rus)].
7. Kokkinakis S., Kritsotakis E.I., Maliotis N., et al. Complications of modern pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022; 21(6): 527-537.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2022.04.006.
8. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Гуляев А.В., et al. Дифференцированный подход к радикальному хирургическому лечению пациентов пожилого и старческого возраста с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2021; 13(2): 49-56.-DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov70149. [Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Gulyaev A.V., et al. Differentiated approach to radical surgical treatment of elderly patients with tumor diseases of the pancreatoduodenal zone. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021; 13(2): 49-56.-DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov70149. (In Rus)].
9. Vigneron E., Leclerc J., Chanty H., et al. Is pancreatic head surgery safe in the elderly? *HPB (Oxford).* 2023; 25(4): 425-430.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.12.007.
10. Naffouje S.A., Pointer D.T.Jr., Satyadi M.A., et al. Surgical approach to pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: uncomplicated ends justify the means. *Surg Endosc*. 2022; 36(7): 4912-4922.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00464-021-08845-9.
11. Sheetz K.H., Guy K., Allison J.H., Barnhart K.A., et al. Improving the care of elderly adults undergoing surgery in Michigan. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62: 352-357.-DOI: https://doi.org/10.1111/jgs.12643.
12. Sheetz K.H., Waits S.A., Krell R.W., et al. Improving mortality following emergent surgery in older patients requires focus on complication rescue. *Ann Surg*. 2013; 258: 614-617.-DOI: https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a5021d.
13. Huber-Wagner S., Lefering R., Kanz K.G., et al. The importance of immediate total-body CT scanning. *The Lancet*. 2017; 389: 502-503.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30232-5.
14. Giuliani T., Di Gioia A., Andrianello S, Marchegiani G, Bassi C. Pancreatoduodenectomy associated with colonic resections: indications, pitfalls, and outcomes. *Updates Surg*. 2021;73(2):379-390.-DOI: https://doi.org/10.1007/s13304-021-00996-7.
15. Das B., Fehervari M., Hamrang-Yousefi S., et al. Pancreaticoduodenectomy with right hemicolectomy for advanced malignancy: a single UK hepatopancreaticobiliary centre experience. *Colorectal Di*s. 2023; 25(1): 16-23.-DOI: https://doi.org/10.1111/codi.16303.
16. Bodur M.S., Tomas K., Topaloğlu S., et al. Effects of intraoperative blood loss during liver resection on patients' outcome: a single- center experience. *Turk J Med Sci*. 2021; 51(3): 1388-1395.-DOI: https://doi.org/10.3906/sag-2008-78.
17. Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W., Shroff R.T. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020; 395(10242): 2008-2020.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
18. van Dam J.L., Janssen Q.P., Besselink M.G., et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022; 160: 140-149.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.023.
19. van Roessel S., van Veldhuisen E., Klompmaker S., et al. Evaluation of adjuvant chemotherapy in patients with resected pancreatic cancer after neoadjuvant FOLFIRINOX treatment. *JAMA Oncol.* 2020; 6(11): 1733-1740.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3537.

Поступила в редакцию / Received / 30.10.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 16.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Василий Иванович Егоров / Vasiliy I. Egorov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6603-1390, SPIN: 7794-4210.

Алексей Геннадьевич Котельников / Alexey G. Kotelnikov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2811-0549, SPIN: 8710-4003.

Юрий Иванович Патютко / Yuriy I. Patyutko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9254-1346, SPIN: 137-980.

Фоат Шайхутдинович Ахметзянов / Foat Sh. Akhmetzyanov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1824-6888, SPIN: 8908-4761.

Николай Евгеньевич Кудашкин / Nikolay E. Kudashkin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0504-585X, SPIN: 3574-8344.

Александр Николаевич Поляков / Alexandr N. Polyakov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5348-5011, SPIN: 9924-0256.

Данил Викторович Подлужный / Danil V. Podluzhny / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7375-3378, SPIN: 3537-3436.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616.37-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-373-380

© *А.А. Перминова[1,3], М.Д. Ханевич[1], Н.Ю. Коханенко[1], Г.М. Манихас[2], С.Л. Воробьев[4], Т.М. Шестопалова[4]*

Применение Zinc-alpha-2-glycoprotein для дифференциальной диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное 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
[3]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
[4]Общество с ограниченной ответственностью «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Alina A. Perminova[1,3], Mikhail D. Khanevich[1], Nikolai Yu. Kokhanenko[1], George M. Manikhas[2], Sergey L. Vorobyev[4], Tatyana M. Shestopalova[4]*

Use of Zinc-Alpha-2-Glycoprotein for the Differential Diagnosis of Chronic Pseudotumour Pancreatitis and Pancreatic Cancer

[1]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, HDM, Moscow, the Russian Federation
[4]National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. С целью улучшения дифференциальной диагностика хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы производилось иммунногистохимическое исследование на операционном материале 20 больных с объемным новообразованием головки поджелудочной железы, которые ранее перенесли хирургическое лечение. Для данного исследования было выбрано антитело Zinc-alpha-2-glycoprotein, как маркер хронического псевдотуморозного панкреатита. Согласно результатам проведенного исследования, с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом во всех 12 (100 %) случаях наблюдалась выраженная экспрессия AZGP1 в ацинарных клетках. В то время как во всех образцах ткани поджелудочной железы с протоковой аденокарциномой отмечено диффузное слабое окрашивание в эпителии опухолевых клеток.

Цель. Оптимизация методов диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита, путем разработки новых диагностических значимых маркеров, способствующих развитию и прогрессирования хронического панкреатита.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 больных с объемным новообразованием головки поджелудочной железы, которые ранее перенесли хирургическое лечение. Хирургические вмешательства были выполнены в различном объеме: операция Фрея — 8 (40,0 %), операция Бегера (Бернский вариант) — 3 (15,0 %), резекция головки поджелудочной железы по Гальперину — 1 (5,0 %), панкреатодуоденальная резекция — 8 (40,0 %).

Результаты. Согласно результатам проведенного исследования, с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом во всех 12 (100 %) случаях наблюда-

Introduction. To improve the differential diagnosis of chronic pseudotumor pancreatitis and pancreatic cancer, an immunohistochemical study was performed on surgical material from 20 patients with volumetric neoplasia of the pancreatic head who had previously undergone surgery. The Zinc-alpha-2-glycoprotein antibody was selected for this study as a marker of chronic pseudotumor pancreatitis. According to the results of the study with the Zinc-alpha-2-glycoprotein antibody on pancreatic tissue of patients with chronic pseudotumor pancreatitis, AZGP1 expression in acinar cells with strong staining was observed in all 12 (100 %) cases. While diffuse weak staining in the epithelium of tumor cells was observed in all pancreatic tissue samples with ductal adenocarcinoma.

Aim. To improve the diagnosis of patients with chronic pseudo-tumor pancreatitis by developing new diagnostic markers that contribute to the development and progression of chronic pancreatitis.

Materials and Methods. The study included 20 patients with a volumetric neoplasm of the pancreatic head who had previously undergone surgery. The surgical procedures were performed in different volumes: Frey surgery — 8 (40.0 %), Beger surgery (Berne version) — 3 (15.0 %), Halperin resection of the pancreatic head — 1 (5.0 %), pancreatoduodenal resection — 8 (40.0 %).

Results. According to the results of the study with the Zinc-alpha-2-glycoprotein antibody on the pancreatic tissue of patients with chronic pseudotumor pancreatitis, in all 12 (100 %) cases AZGP1 was strongly stained in the acinar cells.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-373-380

лась выраженная экспрессия AZGP1 в ацинарных клетках. Несмотря на то, что применение антитела AZGP1 в качестве маркера хронического псевдотуморозного показало положительные результаты, необходимо проведение исследования с большим количеством материала.

Ключевые слова: поджелудочная железа; рак поджелудочной железы; хронический псевдотуморозный панкреатит; антитело Zinc-alpha-2-glycoprotein; иммунногистохимическое исследование хронического панкреатита

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 373-380.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-373-380

Although the use of the AZGP1 antibody as a marker for chronic pseudotumorosis showed positive results, a study with a large amount of material is needed.

Keywords: pancreas; pancreatic cancer; chronic pseudotumor pancreatitis; Zinc-alpha-2-glycoprotein; immunohistochemical study of chronic pancreatitis

For Citation: Alina A. Perminova, Mikhail D. Khanevich, Nikolai Yu. Kokhanenko, George M. Manikhas, Sergey L. Vorobyev, Tatyana M. Shestopalova. Use of Zinc-alpha-2-glycoprotein for the differential diagnosis of chronic pseudotumour pancreatitis and pancreatic cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 373-380. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-373-380

✉ Контакты: Перминова Алина Андреевна, al.perminova1907@yandex.ru

Введение

Рак поджелудочной железы представляет собой быстропрогрессирующее злокачественное новообразование с пятилетней выживаемостью всего 11 % [1]. Хронический псевдотуморозный панкреатит (псевдоопухоль) — доброкачественное заболевание, обусловленное рецидивирующим воспалением в поджелудочной железе, которое постепенно приводит к замещению нормальной ткани поджелудочной железы фиброзной тканью. Выбор хирургической тактики, влияющий на качество жизни этих больных, а также прогноз относительно развития заболевания различны. Предоперационная дифференциальная диагностика этих двух заболеваний может позволить больным раком поджелудочной железы получить своевременное радикальное лечение и улучшить общий прогноз, что имеет важное клиническое значение, а больным хроническим псевдотуморозным панкреатитом избежать расширения объема операции [2]. Однако, хронический псевдотуморозный панкреатит и рак поджелудочной железы имеют не только общие рентгенологические характеристики, но также могут проявлять схожие клинические симптомы, что приводит к большим трудностям при их идентификации [3]. В настоящее время основными методами диагностики больных с объемным новообразованием поджелудочной железы являются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография брюшной полости и другие методы визуализации [4]. Опухолевые маркеры также используются для поиска потенциальных признаков рака поджелудочной железы, особенно у лиц из группы высокого риска, например, у лиц с генетической предрасположенностью, или у людей с хроническим панкреатитом. К основным маркерам относятся: углеводный антиген 19-9 (CA19-9), карциноэмбриональный антиген (РЭА), CA242, микроРНК, CA125 и мутации гена K-RAS [5, 6, 7, 8]. Однако данные методы обследования не являются высокоспецифичными, особенно на ранних стадиях рака поджелудочной железы, либо при исключении роста злокачественного новообразования у больных хроническим панкреатитом. Гистологическое и цитологическое исследование сегодня имеют решающее значение для выявления рака поджелудочной железы, исследование проводят на образцах ткани, полученных, как правило, под контролем эндоскопической ультрасонографии, либо при трепан-биопсии под контролем УЗИ или КТ. Большая частота ложноотрицательных результатов не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику с положительной прогностической значимостью.

Поджелудочная железа является вспомогательным органом пищеварения, который, как известно, выполняет экзокринную и эндокринную функцию [9]. Одним из проявлений этого взаимодействия является развитие диабета экзокринной части поджелудочной железы, также известный как СД типа 3c [10]. Распространенность СД у больных хроническим панкреатитом увеличивается с длительностью заболевания, достигая 50 % через 10 лет заболевания и достигая 83 % через 25 лет [11]. Lv и соавт. обнаружили, что неалкогольная жировая болезнь печени является дополнительным независимым фактором риска развития сахарного диабета. До сих пор большинство исследований было сосредоточено на влиянии экзокринной части поджелудочной железы на эндокринную функцию, однако печень также играет решающую роль в регулировании и поддержании уровня глюкозы. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени имеется инсулинорезистентность, обусловленная хроническим воспалением, вызванным высвобождением медиаторов воспаления жировой тканью. Эти медиаторы, включающие богатый лейцином Zinc-alpha-2-glycoprotein и интерлейкин-6, ингибируют рецепторы инсулина и действие инсулина через различные сигнальные пути [12, 13]. Предполагается, что Zinc-alpha-2-glycoprotein является адипокином, который действует как

фактор мобилизации липидов, играющий роль в липолизе, способствующем воспалению и развитию инсулинорезистентности [14]. Снижение уровня Zinc-alpha-2-glycoprotein связано с возникновением липотоксичности. В одном исследовании была доказана положительная связь Zinc-alpha-2-glycoprotein с адипонектином и отрицательная связь с фактором некроза опухоли, что указывает на возможную противовоспалительную роль Zinc-alpha-2-glycoprotein [15, 16]. Эта роль была также обнаружена в исследовании, в котором уровень Zinc-alpha-2-glycoprotein снижался при раннем сепсисе и увеличивался по мере клинического выздоровления [17]. В нашем исследовании мы предположили, что Zinc-alpha-2-glycoprotein может быть маркером развития фиброзных изменений поджелудочной железы. Цель исследования — оптимизация методов диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита путем разработки новых диагностических значимых маркеров, способствующих развитию и прогрессирования хронического панкреатита.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 больных с объемным новообразованием головки поджелудочной железы, которые ранее перенесли хирургическое лечение. Хирургические вмешательства были выполнены в различном объеме: операция Фрея — 8 (40,0 %), операция Бегера (Бернский вариант) — 3 (15,0 %), резекция головки поджелудочной железы по Гальперину — 1 (5,0 %), панкреатодуоденальная резекция — 8 (40,0 %). Средний возраст больных был 55,35 ± 14,7. Больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом было 12, из них женщин — 2, мужчин — 10. Средний возраст больных составил 45,9 ± 8,6 лет. При анализе патоморфологических особенностей операционного материала больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом в 12 (100 %) случаях наблюдалась лимфогистиоцитарная инфильтрация различной степени выраженности: выраженная — 4 (33,3 %), умеренная — 6 (50 %), слабовыраженная — 2 (16,7 %) (рис. 1, а). В 10 (83,3 %) случаях выявлена псевдоканцероматозная пролиферация протоков (рис. 1, б). В 9 (75,0 %) отмечалась плазмоклеточная инфильтрация различной степени выраженности: выраженная — 3 (33,3 %), умеренная — 4 (44,4 %), слабовыраженная — 2 (22,2 %). Массивный перидуктальный фиброз выявлен в 10 (71,3 %) (рис. 1), лобулярный фиброз — 9 (75,0 %) (рис. 1, в), муфтообразный фиброз — 4 (33,3 %). Кальцификаты наблюдались только в 4 (33,3 %) случаях. Важным условием при отборе материала больных с хроническим панкреатитом являлось наличие в образцах протокового компонента, ацинарной ткани в разных соотношениях. Образцы не содержали участков аденокарциномы, кистозных неоплазий, а также неоплазий с высоким риском злокачественности.

Больных раком поджелудочной железы было 8, из них женщин — 6, мужчин — 2. Средний возраст больных составил 69,5 ± 9,5 лет. По данным гистологического исследования, отобраны больные с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы различной степени дифференцировки: высокодифференцированная — 1 (12,5 %), умереннодифференцированная — 5 (62,5 %), низкодифференцированная — 1 (12,5 %), недифференцированная — 1 (12,5 %). Отбор образцов с аденокарциномой поджелудочной железы осуществлялся с учетом наличия опухоли на большей площади среза. Срезы также могли содержать участки панкреатита, зоны с интраэпителиальной неоплазией низкой и высокой степени.

Результаты

Для проведения исследования с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein из парафинового блока изготавливали срезы толщиной 1 микрон, далее материал проходил этап депарафинизации раствором ксилола и изопропанола (затем срезы промываются буфером pH 7,2), следующим этапом срезы варятся в демаскировочном буфере (CC2) pH 6,0 в течение 30 мин. при 95 °C (промывка срезов буфером pH 7,2). После этого материал погружался в перекись водорода на 15 мин. (промывка срезов буфером pH 7,2), затем срезы инкубировались последовательно с первичным антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein (ARC0673) в течение 24 мин. при 37 °C в соотношении 1:200 (промывка срезов в буфере pH 7,2), а затем со вторичным антителом 30 мин. при комнатной температуре (промывка срезов буфером pH 7,2). Далее материал обрабатывался DAB в течение 3 мин. при комнатной температуре, промывался проточной водой, погружался в гематоксилин на 5 мин. и снова промывался проточной водой, затем последовательно погружался в 2 порции спиртов по 2 мин. и 2 порции ксилола по 2 мин. и заключался под покровное стекло. В качестве дополнительного внешнего контроля использовались срезы неизмененной ткани поджелудочной железы без признаков воспаления и неопластического поражения. Титрование и последующее окрашивание для контрольных образцов проводилось вручную. Ниже представлен рис. 2 — внешний контроль экспрессии AZGP1 на нормальной ткани поджелудочной железы.

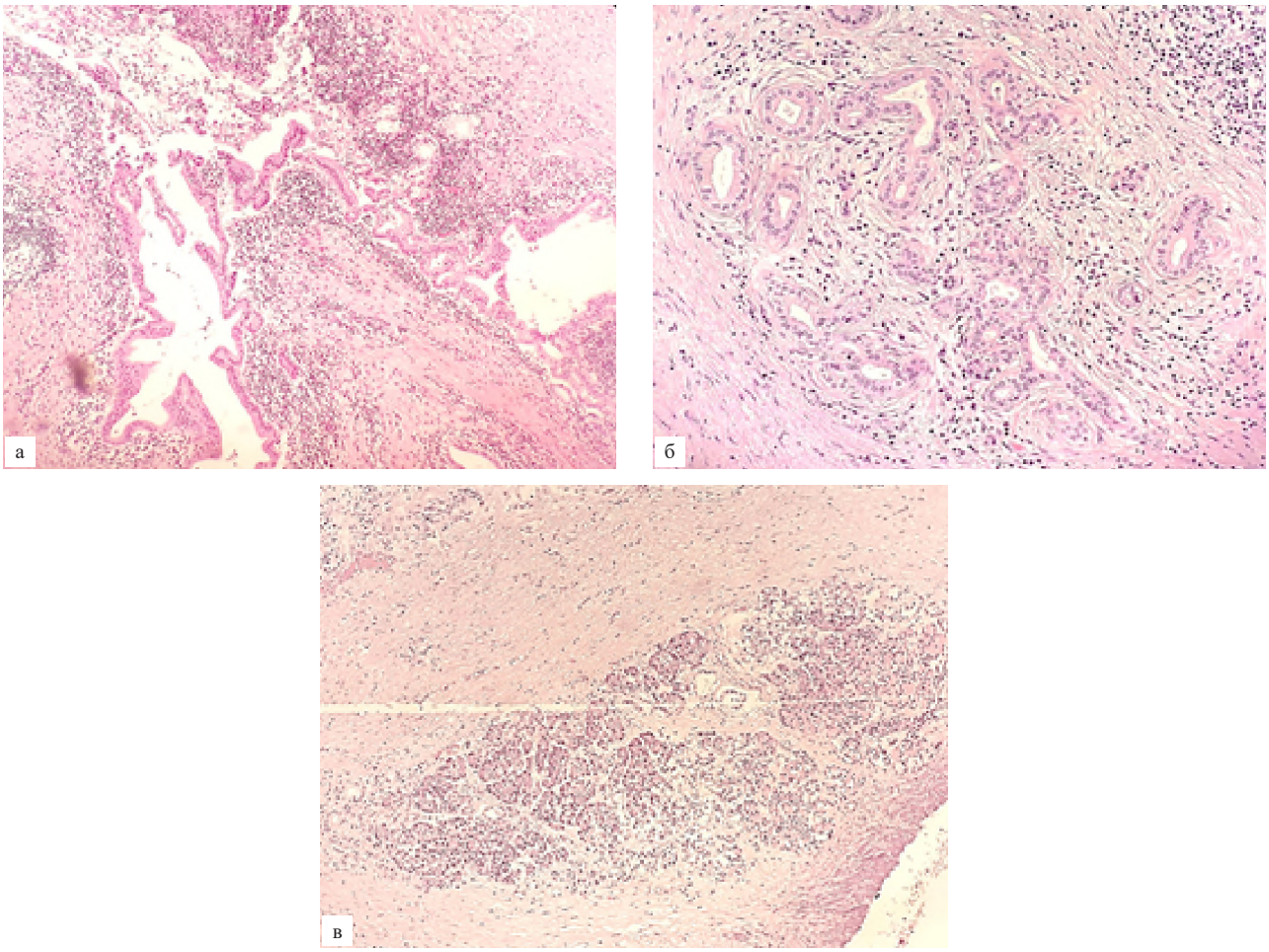


Рис. 1. Микрофотография хронического панкреатита. а — выраженная перидуктальная лимфогистиоцитарная инфильтрация и массивный перидуктальный фиброз, окраска гематоксилин эозин, ув. 100. б — выраженный перидуктальный фиброз с псевдоканцероматозной пролиферацией мелких протоков, окраска гематоксилин эозин, ув. 200. в — выраженный интралобулярный фиброз с атрофией паренхимы, окраска гематоксилин эозин, ув. 100
Fig. 1. Photomicrograph of chronic pancreatitis. a — pronounced periductal lymphohistiocytic infiltration and massive periductal fibrosis, hematoxylin eosin staining, × 100. б — pronounced periductal fibrosis with pseudocanceromatous proliferation of small ducts, hematoxylin eosin staining, × 200. в — severe intralobular fibrosis with parenchymal atrophy, hematoxylin eosin staining, × 100

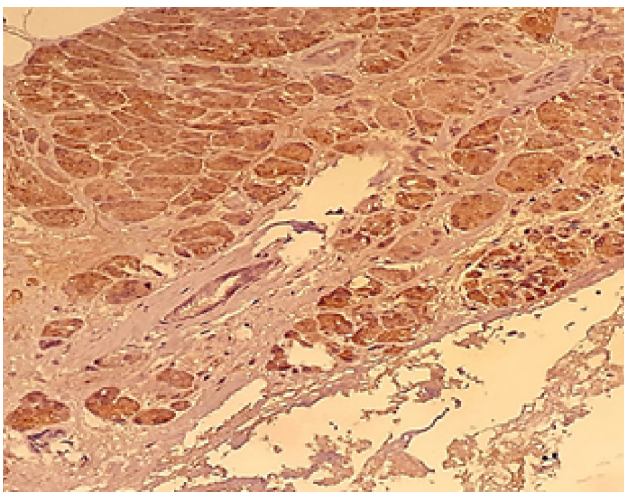


Рис. 2. Микрофотография иммунногистохимического исследования. Внешний контроль (неизмененная ткань поджелудочной железы). Слабая диффузная экспрессия AZGP1 в эпителии ацинусов (+), ув. 200
Fig. 2. Photomicrograph of an immunohistochemical study. External control (unaltered pancreatic tissue). Weak diffuse AZGP1 expression in acinar epithelium (+), × 200

Согласно результатам проведенного исследования, с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом во всех 12 (100 %) случаях наблюдалась экспрессия AZGP1 в ацинарных клетках в виде выраженного окрашивания. Также во всех 12 (100 %) случаях наблюдалась экспрессия AZGP1 в островковых клетках в виде умеренного — 8 (66,7 %) и выраженного — 4 (33,3 %) окрашивания. В 7 (58,3 %) из 12 случаев отмечается слабая экспрессия маркера в клетках протокового эпителия, в 5 (41,7 %) случаях окрашивание в протоковом эпителии не определялось (рис. 3).

Таким образом, в большинстве случаев экспрессия маркера отсутствовала в клетках протокового эпителия. Наблюдалась связь умеренного диффузного окрашивания AZGP1 со всеми случаями муфтообразного фиброза протоков. Остальные гистологические признаки не имели достоверной корреляции с экспрессией антитела в протоковых структурах.

Таблица 1. Результаты исследования антитела Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом

N	Пол	Возраст	Реакция на AZGP1			
			Протоки		Ацинусы	Островки
			Мелкие	Крупные		
1.	м	39	-	-	+++	+++
2.	м	44	+	+	+++	++
3.	м	37	+	+	+++	++
4.	м	47	+	+	+++	++
5.	м	61	+	+	+++	++
6.	ж	50	-	+	+++	++
7.	м	41	+	+	+++	+++
8.	ж	44	+	+	+++	++
9.	м	40	-	-	+++	+++
10.	м	35	+	+	+++	+++
11.	м	52	-	-	+++	++
12.	м	61	-	-	+++	++

* «-» — признак не определяется; «+» — признак выражен слабо; «++» — признак выражен умеренно; «+++» — признак выражен значительно.

Table 1. Results of a study using the antibody Zinc-alpha-2-glycoprotein on pancreatic tissue from patients with chronic pseudotumor pancreatitis

No	Sex	Age	Reaction to AZGP1			
			Ducts		Acinus	Islands
			Small	Large		
1.	M	39	-	-	+++	+++
2.	M	44	+	+	+++	++
3.	M	37	+	+	+++	++
4.	M	47	+	+	+++	++
5.	M	61	+	+	+++	++
6.	F	50	-	+	+++	++
7.	M	41	+	+	+++	+++
8.	F	44	+	+	+++	++
9.	M	40	-	-	+++	+++
10.	M	35	+	+	+++	+++
11.	M	52	-	-	+++	++
12.	M	61	-	-	+++	++

* «-» — the feature is not determined; «+» — the feature is weakly expressed; «++» — the feature is moderately expressed; «+++» — the feature is strongly expressed.

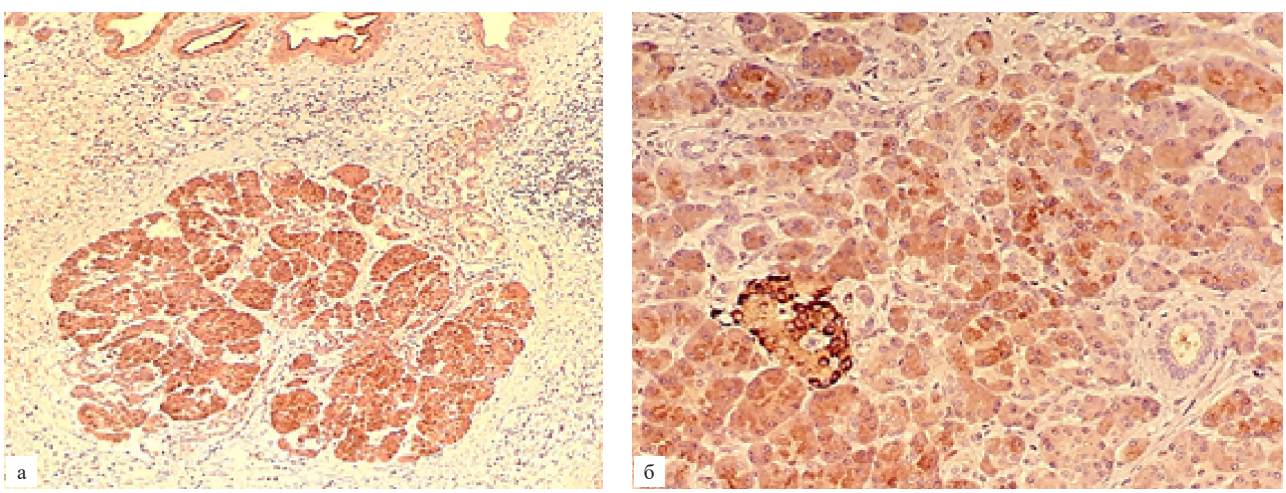


Рис. 3. Микрофотография иммунногистохимического исследования. а — выраженная диффузная экспрессия AZGP1 в эпителиальных клетках ацинусов при хроническом панкреатите, ув. 100. б — выраженная экспрессия AZGP1 в эпителии ацинусов, выраженная экспрессия AZGP1 в нейроэндокринных клетках островка Лангерганса (+++) и отсутствие экспрессии AZGP1 в мелком протоке при хроническом панкреатите (-), ув. 200

Fig. 3. Photomicrograph of an immunohistochemical study. a — pronounced diffuse expression of AZGP1 in acinar epithelial cells in chronic pancreatitis, × 100. б — strong expression of AZGP1 in acinar epithelium, strong expression of AZGP1 in islet of Langerhans neuroendocrine cells (+++) and absence of AZGP1 expression in the small duct in chronic pancreatitis (-), × 200

Таблица 2. Результаты исследования антитела Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани поджелудочной железы больных раком поджелудочной железы

N	Пол	Возраст	Степень дифференцировки	Реакция на AZGP1	
				Характер экспрессии	Выраженность экспрессии
1.	ж	74	высокодифференцированная	диффузная	+
2.	ж	55	умеренно дифференцированная	диффузная	+
3.	ж	65	умеренно дифференцированная	диффузная	+
4.	ж	77	низкодифференцированная	диффузная	+
5.	м	56	умеренно дифференцированная	диффузная	+
6.	ж	77	умеренно дифференцированная	диффузная	+
7.	м	78	недифференцированная	диффузная	+
8.	ж	74	умеренно дифференцированная	диффузная	+

* «-» — признак не определяется; «+» — признак выражен слабо; «++» — признак выражен умеренно; «+++» — признак выражен значительно.

Table 2. Results of Zinc-alpha-2-glycoprotein antibody study in pancreatic tissue from patients with pancreatic cancer

N	Sex	Age	Degree of differentiation	Reaction to AZGP1	
				Expression pattern	Expression severity
1.	f	74	high-differentiated	diffusion	+
2.	f	55	moderately differentiated	diffusion	+
3.	f	65	moderately differentiated	diffusion	+
4.	f	77	low-differentiated	diffusion	+
5.	m	56	moderately differentiated	diffusion	+
6.	f	77	moderately differentiated	diffusion	+
7.	m	78	undifferentiated	diffusion	+
8.	f	74	moderately differentiated	diffusion	+

* «-» — attribute is not defined; «+» — the sign is weakly expressed; «++» — the sign is moderately expressed; «+++» — the sign is expressed significantly.

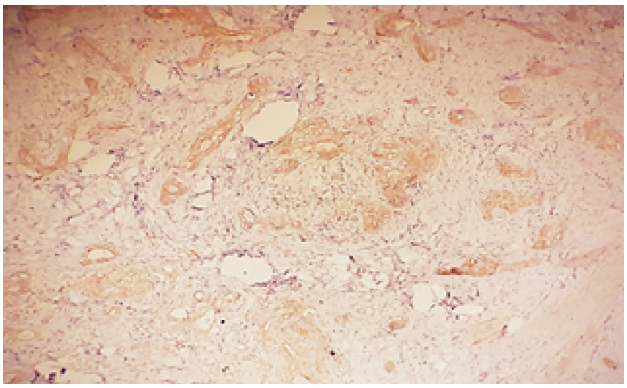


Рис. 4. Микрофотография иммунногистохимического исследования. Слабая диффузная экспрессия AZGP1 в опухолевом эпителии аденокарциномы поджелудочной железы (+), ув. 100
Fig. 4. Photomicrograph of an immunohistochemical study. Weak diffuse expression of AZGP1 in the tumor epithelium of pancreatic adenocarcinoma (+), × 100

Для оценки возможности применения данного маркера в дифференциальной диагностике хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы, было проведено дополнительное иммунногистохимическое исследование на блоках больных раком поджелудочной железы. Перед иммуногистохимическим исследованием изготавливались вновь парафиновые срезы толщиной 1 микрон с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Ниже представлена табл. 2, согласно результатам окрашивания, ткани поджелудочной железы больных раком поджелудочной железы с антителом Zinc-alpha-2-glycoprotein.

При анализе экспрессии AZGP1 во всех образцах ткани с протоковой аденокарциномой выявлялось диффузное слабое окрашивание в эпителии опухолевых клеток (рис. 4).

Обсуждение

В настоящий момент маркеров хронического псевдотуморозного панкреатита не существует. При проведении дифференциальной диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита и протоковой аденокарциномы используют углеводный антиген CA19-9. Однако уровень онкомаркера CA19-9 может быть повышен при ряде доброкачественных новообразований. У больных с наличием механической желтухи даже на фоне хронического псевдотуморозного панкреатита маркер CA19-9 может повышать

пороговое значение > 1000 Ед/мл. Нами был предложен метод диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита с использованием антитела Zinc-alpha-2-glycoprotein на ткани биопсийного материала. Получен патент на изобретение № 2826345 (Российская Федерация), G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/574 — способ диагностики хронического псевдотуморозного панкреатита. Результаты реализации данного исследования представлены в диссертационной работе.

Заключение

Применение антитела AZGP1 в качестве маркера хронического псевдотуморозного показало положительные результаты. Однако необходимо проведение исследования с большим количеством материала. Возможно, для достижения большей эффективности в дифференциальной диагностике хронического псевдотуморозного панкреатита и рака поджелудочной железы необходима комбинация антитела AZGP1 с маркерами рака поджелудочной железы.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest in the article.

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The study 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 локальным этическим комитетом ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, протокол № 1/5 от 11.01.2021 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures involving patients were conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. This work was approved by the local ethics committee of the St. Petersburg State Children's Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, protocol No. 1/5 dated 11.01.2021. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Перминова А.А. — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста;
Ханевич М.Д. — концепция и дизайн статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
Коханенко Н.Ю., Манихас Г.М. — сбор и обработка материала;
Воробьев С.Л., Шестопалова Т.М. — проведение патоморфлогического исследования.

Authors' contributions
Perminova A.A. — suggested the concept and design of the study, collected and analyzed the data, and drafted the article;
Khanevich M.D. — suggested the concept and design of the study, revised and approved the final version of the article;
Kokhanenko N.Yu., Manikhas G.M. — collected and analyzed the data;
Vorobyev S.L., Shestopalova T.M. — performed the immunohistochemistry study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Wagle N.S., Cercek A., et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023; 73: 233-254.-DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21772.-URL: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21772.
2. Zen Y., Deshpande V. Tumefactive inflammatory diseases of the pancreas. *Am J Pathol*. 2019; 189: 82-93.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.05.022.-URL: https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002944018302025?returnurl=null&referrer=null.
3. Chang W.I., Kim B.J., Lee J.K., et al. The clinical and radiological characteristics of focal mass-forming autoimmune pancreatitis: Comparison with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2009; 38: 401-408.-DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31818d92c0.-URL: https://journals.lww.com/pancreasjournal/abstract/2009/05000/the_clinical_and_radiological_characteristics_of.8.aspx.
4. Schima W., Bohm G., Rosch C.S., et al. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation. *Cancer Imaging*. 2020; 20: 52.-DOI: https://doi.org/10.1186/s40644-020-00324-z. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7376657/
5. Pasanen P.A., Eskelinen M., Partanen K., et al. Clinical value of serum tumour markers CEA, CA 50 and CA 242 in the distinction between malignant versus benign diseases causing jaundice and cholestasis; results from a prospective study. *Anticancer Research*.1992; 12: 1687-1693.-URL: https://www.researchgate.net/publication/221864306_Clinical_value_of_serum_CEA_CA19-9_CA72-4_and_CA242_in_the_diagnosis_and_prognosis_of_gastric_cancer.
6. Ge L., Pan B., Song F., et al. Comparing the diagnostic accuracy of five common tumor biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open*. 2017; 7(12): e018175.-DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018175.-URL: https://bmjopen.bmj.com/content/7/12/e018175.abstract.
7. Daamen L.A., Groot V.P., Heerkens H.D., et al. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB* (Oxford). 2018; 20: 297-304.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.009.-URL: https://www.hpbonline.org/article/S1365-182X(17)31157-7/fulltext.
8. Shen L., Qian Y., Wu W., et al. B7-H4 is a prognostic biomarker for poor survival in patients with pancreatic cancer. *Hum Pathol*. 2017; 66: 79-85.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.023.-URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004681771730196X?via%3Dihub.
9. Lv Y., Wei Q., Yuan X., et al. Two sides of the pancreas: exocrine insufficiency is correlated with endocrine dysfunction in type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta*. 2021; 523: 81-6.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.09.008.-URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898121003193?via%3Dihub.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021.

Diabetes Care. 2021; 44(Suppl 1): 15-33.-DOI: https://doi.org/10.2337/dc21-S002.-URL: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes.

11. Bellin M.D., Whitcomb D.C., Abberbock J., et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(9): 1457-1465.-DOI: https://doi.org/10.1038/ajg.2017.181.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6168293/.
12. Lv Y., Zhang J., Yang T., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an independent risk factor for developing new-onset diabetes after acute pancreatitis: a multicenter retrospective cohort study in chinese population. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2022; 13: 903731. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.903731.-URL: https://europepmc.org/article/MED/35692404.
13. He S., Ryu J., Liu J., et al. LRG1 is an Adipokine that mediates obesity-induced hepatosteatosis and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2021; 131(24): e148545.-DOI: https://doi.org/10.1172/JCI148545.-URL: https://www.jci.org/articles/view/148545.
14. Bing C., Trayhurn P. New insights into adipose tissue atrophy in cancer cachexia. *Proc Nutr Soc*. 2009; 68: 385-392.-DOI: https://doi.org/10.1017/S0029665109990267.-URL: https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/new-insights-into-adipose-tissue-atrophy-in-cancer-cachexia/7FAAE56D157CFB5BC3F1A082255DF570.
15. Pearsey H.M., Henson J., Sargeant J.A., et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, dysglycaemia and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020; 21: 569-575.-DOI: https://doi.org/10.1007/s11154-020-09553-w.-URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-020-09553-w.
16. Bao Y., Bing C., Hunter L., et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes. *FEBS Letters*. 2005; 579: 41-47.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.11.042.-URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579304014218?via%3Dihub.
17. Welters I.D., Bing C., Ding C., et al. Circulating anti-inflammatory adipokines High Molecular Weight Adiponectin and Zinc-α2-glycoprotein (ZAG) are inhibited in early sepsis, but increase with clinical recovery: a pilot study. *BMC Anesthesiology*. 2014; 14: 124.-DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2253-14-124.-URL: https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2253-14-124.

Поступила в редакцию / Received / 12.08.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 25.08.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Алина Андреевна Перминова / Alina A. Perminova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6946-9689.
Михаил Дмитриевич Ханевич / Mikhail D. Khanevich / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6946-9689.
Николай Юрьевич Коханенко / Nikolai Yu. Kokhanenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3507-6123.
Георгий Моисеевич Манихас / Georgy M. Manikhas / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2569-1683.
Сергей Леонидович Воробьев / Sergey L. Vorobyev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7817-9069.
Татьяна Михайловна Шестопалова / Tatyana M. Shestopalova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8615-6273.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616.34-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2228

© *А.Н. Ершова[1,2], Д.Е. Мартыненко[2], Г.А. Янус[1,2], Е.Ш. Кулигина[2], А.С. Мартьянов[1,2], А.Г. Иевлева[1,2], Е.Н. Суспицын[1,2], С.Н. Алексахина[2], Е.Н. Имянитов[1,2,3]*

Детекция и молекулярная характеристика *POLE*-ассоциированных опухолей толстой кишки

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

© *Anastasia N. Ershova[1,2], Darya E. Martynenko[2], Grigory A. Yanus[1,2], Ekaterina S. Kuligina[2], Aleksandr S. Martianov[1,2], Aglaya G. Iyevleva[1,2], Evgeny N. Suspitsin[1,2], Svetlana N. Aleksakhina[2], Evgeny N. Imyanitov[1,2,3]*

Detection and Molecular Features of *POLE*-associated Colorectal Tumors

[1]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Мутации в гене *POLE* — редкая причина гипермутабельности при раке толстой кишки (РТК). Согласно результатам недавнего клинического исследования, мутации в экзонуклеазном домене POLE при метастатическом РТК оказались маркером стойкого ответа на иммунотерапию. Эффективность блокаторов контрольных точек иммунного ответа в данной категории неоплазм превосходит таковую при MSI-H РТК.

Цель. Обобщить опыт детекции мутаций в гене *POLE* в крупной серии последовательных случаев метастатического РТК.

Материалы и методы. В рамках исследования проанализирована встречаемость мутаций в «горячих точках мутагенеза» гена *POLE* в 7816 случаях колоректального рака с помощью аллель-дискриминационной ПЦР. Для анализа редких вариантов мутаций и вариантов неясной клинической значимости были использованы методы HRM-ПЦР (*high-resolution melting*) и пиросеквенирование.

Результаты. Было выявлено 31/7816 (0,4 %) значимых мутаций в *POLE*, наиболее частыми из которых являлись замены p.V411L (n = 14), p.P286R (n = 13), p.S297F (n = 3). *POLE*-ассоциированные неоплазмы достоверно чаще встречались у пациентов младше 50 лет (11/766, 1,4 %, p = 0,0006), среди РТК с правосторонней локализацией (9/872, 1 %, p = 0,038). Особенно часто они были свойственны пациентам с сочетанием данных характеристик (5/85, 5,9 %), в опухолях с мутациями в 4 экзоне гена *KRAS* (6/204, 2,9 %, p = $1{,}571*10^{-9}$) по сравнению с любыми другими повреждениями генов каскада RAS-MAPK или амплификацией онкогена *HER2/neu*.

Выводы. Отдельные категории опухолей толстой кишки могут нуждаться в расширенном исследовании на предмет наличия редких мутаций в гене *POLE*.

Ключевые слова: *POLE*; колоректальный рак; мутационная опухолевая нагрузка; гипермутабельность

Introduction. Mutations in the *POLE* gene are a rare cause of hypermutability in colorectal cancer (CRC). According to the results of a recent clinical study, mutations in the exonuclease domain of the *POLE* in metastatic CRC turned out to be a marker of a stable response to immunotherapy. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in this category of neoplasms exceeds that in MSI-H CRC.

Aim. This work aims to summarize the experience of detecting mutations in the *POLE* gene in a large series of consecutive cases of metastatic CRC.

Materials and Methods. In this article, we analyzed the occurrence of hotspot mutations in the *POLE* gene in 7.816 colorectal cancer cases using allele-discriminatory PCR. High-resolution melting (HRM) PCR and pyrosequencing were used to analyze rare mutation variants and variants of uncertain significance.

Results. 31/7,816 (0.4 %) significant mutations were identified in *POLE*, the most common of which were p.V411L (n = 14), p.P286R (n = 13), p.S297F (n = 3) substitutions. *POLE*-associated neoplasms were significantly more frequent in patients younger than 50 years (11/766, 1.4 %, p = 0.0006) and in right-sided CRCs (9/872, 1 %, p = 0.038). They were particularly common in patients with a combination of these features (5/85, 5.9 %), in tumors with mutations in exon 4 of *KRAS* (6/204, 2.9 %, p = $1.571*10^{-9}$) compared to any other damage to genes of the RAS-MAPK cascade or amplification of the *HER2/neu* oncogene.

Conclusion. Certain categories of CRCs require expanded investigation for the presence of rare mutations in the *POLE* gene.

Keywords: *POLE*; colorectal cancer; tumor mutation burden; hypermutation

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2228

Для цитирования: Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е., Янус Г.А., Кулигина Е.Ш., Мартьянов А.С., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Детекция и молекулярная характеристика *POLE*-ассоциированных опухолей толстой кишки. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 381-388.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2228

For Citation: Anastasia N. Ershova, Darya E. Martynenko, Grigory A. Yanus, Ekaterina S. Kuligina, Aleksandr S. Martianov, Aglaya G. Iyevleva, Evgeny N. Suspitsin, Svetlana N. Aleksakhina, Evgeny N. Imyanitov. Detection and molecular features of *POLE*-associated colorectal tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 381-388. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2228

✉ Контакты: Янус Григорий Аркадьевич, e-mail: octavedoctor@yandex.ru

Введение

Значимость соматических мутаций в гене *POLE* была впервые установлена в ходе ранних полноэкзомных исследований колоректального рака [1]. Данные мутации оказались второй по частоте причиной гипермутабельности в опухолях толстой кишки после микросателлитной нестабильности [2]. Приобретенный или наследственный генетический дефект в экзонуклеазном домене полимеразы эпсилон, реплицирующей геном в ходе S-фазы клеточного цикла, сопряжен с колоссальным количеством ошибочно вносимых ферментом однонуклеотидных замен. Некоторое количество этих генетических повреждений устраняется системой репарации неспаренных оснований ДНК, но большая часть сохраняется в виде соматических мутаций. Можно отметить, что для *POLE*-ассоциированных неоплазм характерна высокая частота вторичных дефектов системы репарации неспаренных оснований ДНК. Эти опухоли демонстрируют так называемую «ультрагипермутабельность», характеризующуюся возникновением сотен мутаций на миллион пар оснований (мут/Мб).

Немаловажно, что мутации в гене *POLE* не инактивируют весь ген, а нарушают функцию одного домена: как правило, это миссенс-замены, локализующиеся в кодонах 268–471 [3]. При этом наибольшее влияние на мутационную нагрузку опухолевого генома (*tumor mutation burden*, TMB) оказывают мутации, изменяющие работу экзонуклеазного домена таким образом, что фермент становится источником дополнительных повреждений ДНК [3, 4]. Подобными свойствами обладают и наиболее частые соматические дефекты гена *POLE*: p.P286R, p.V411L, p.A456P, p.S459F, в меньшей степени — p. S297F. Значимость некоторых редких миссенс-мутаций даже внутри экзонуклеазного домена все еще остается неясной. «Варианты неясной клинической значимости» (*variants of uncertain significance*, VUS) представляют собой важную практическую проблему, так как без одновременной оценки TMB интерпретировать такие находки в рутинной диагностике невозможно [5].

Клиническое значение *POLE*-ассоциированных неоплазм определяется иммуногенностью данных новообразований. Мутации в гене *POLE* в целом являются благоприятным прогностическим маркером. Распространенность подобных опухолей в общей массе случаев рака толстой кишки (РТК) значительно варьирует (< 0,5–2,5 %), что связано с неоднородностью оцениваемых неоплазм в разных исследованиях [2, 6]. Мутации гена *POLE*, как и микросателлитная нестабильность, чаще обнаруживаются в крупных местнораспространенных новообразованиях и менее характерны для метастатических РТК. Вместе с тем наибольшую клиническую пользу детекция мутаций в гене *POLE* приносит именно в контексте метастатических новообразований. В 2024 г. были опубликованы результаты клинического испытания, включающего серию из 25 *POLE*- и 2 *POLD1*-ассоциированных опухолей толстой кишки. Применение пембролизумаба в монорежиме или в комбинации с ипилимумабом оказалось ассоциировано с 89 %-ной частотой объективных ответов на лечение, причем в 96 % случаев ответ длился до окончания периода наблюдения (медиана — 24,3 мес.) [7]. Таким образом, дефекты экзонуклеазной активности полимеразы эпсилон являются новым важным предиктивным маркером для рутинной молекулярной диагностики при колоректальном раке. Работа призвана обобщить опыт детекции подобных дефектов в крупной серии последовательных случаев метастатического РТК.

Материалы и методы

В исследование вошли 7816 последовательных случаев РТК, поступивших в лабораторию молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с целью рутинной молекулярно-генетической диагностики с мая 2023 по ноябрь 2024 г. У пациентов определялись статус микросателлитной нестабильности, наличие мутаций в генах *KRAS, NRAS, BRAF*, амплификация гена *HER2/neu* [8]. В большинстве случаев для анализа были доступны клинические и молекулярные характеристики (табл. 1).

После проведения микродиссекции и выделения нуклеиновых кислот образцы были подвергнуты аллель-дискриминационной ПЦР для детекции четырех наиболее частых мутаций в гене *POLE*, располагающихся в экзонах 9, 13 и 14: p.P286R, p.V411L, p.S297F, p.A456P (рис. 1). Помимо этого, фрагменты данных экзонов, со-

держащие эти мутации (а также p.S459F), были амплифицированы с последующим высокоточным анализом кинетики плавления продуктов ПЦР (*high-resolution melting analysis*, HRM). Образцы, продемонстрировавшие отклонения кривой от контроля, были подвергнуты пироссеквенированию на оборудовании PyroMark 24 (Qiagen). Последовательности праймеров и олигонуклеотидных зондов, а также условия реакций приведены в табл. 2. Один из образцов, после получения крови от пациента по сделанному запросу, был подвергнут оценке мутационной опухолевой нагрузки согласно опубликованным ранее методикам [9]. Клинико-молекулярные ассоциации были оценены при помощи критерия хи-квадрат.

Результаты

Было выявлено 31/7816 (0,4 %) случаев патогенных мутаций в гене *POLE* среди когорты опухолей толстой кишки, среди которых наблюдалось практически равное количество вариантов p.V411L (n = 14) и p.P286R (n = 13). Кроме того, определены три мутации p.S297F, один образец РТК с мутацией p.V411M (рис. 2), а также три варианта неясной клинической значимости: p.D291E, p.M299T и p.S461P. Опухоль с мутацией p.M299T была подвергнута анализу TMB: выявлена низкая величина мутационной нагрузки (4,5 мут/Мб). Это косвенно свидетельствует в пользу отсутствия клинического значения у данного генетического варианта. Проведен анализ клинических и молекулярных особенностей *POLE*-ассоциированных опухолей (табл. 1). Выявлена ассоциация мутаций в *POLE* с молодым возрастом пациентов (< 50 лет, 11/766, 1,4 % p = 0.0006), правосторонней локализацией (9/872, 1 %, p = 0,038). Особенно часто они встречались у пациентов с сочетанием данных характеристик (5/85, 5,9 %). Мутации в *POLE* значительно чаще сочетались с мутациями в 4 экзоне *KRAS* (6/204, 2,9 %, p = $1{,}571*10^{-9}$), нежели с любыми другими повреждениями генов

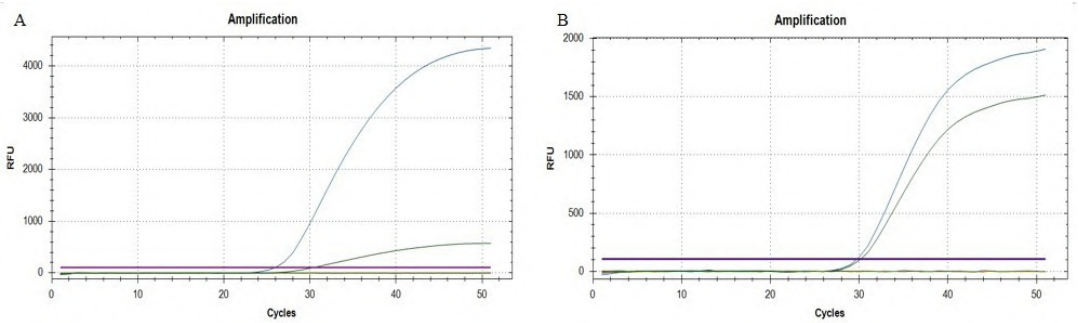


Рис. 1. Кривые флуоресценции, полученные в результаты аллель-дискриминационной ПЦР. Синяя кривая флюоресценции соответствует аллелю дикого типа, зеленая — аллелю с миссенс-мутацией. A — соотношение кривых флуоресценции в образце дикого типа; B — соотношение кривых флуоресценции в образце с мутацией p.V411L.

Fig. 1. Fluorescence curves as a result of the allele discrimination PCR. The blue fluorescence curve corresponds to the wild-type allele, the green one to the allele with a missense mutation. A — The ratio of the fluorescence curves in the wild-type sample; B — The ratio of the fluorescence curves in the sample with the p.V411L mutation

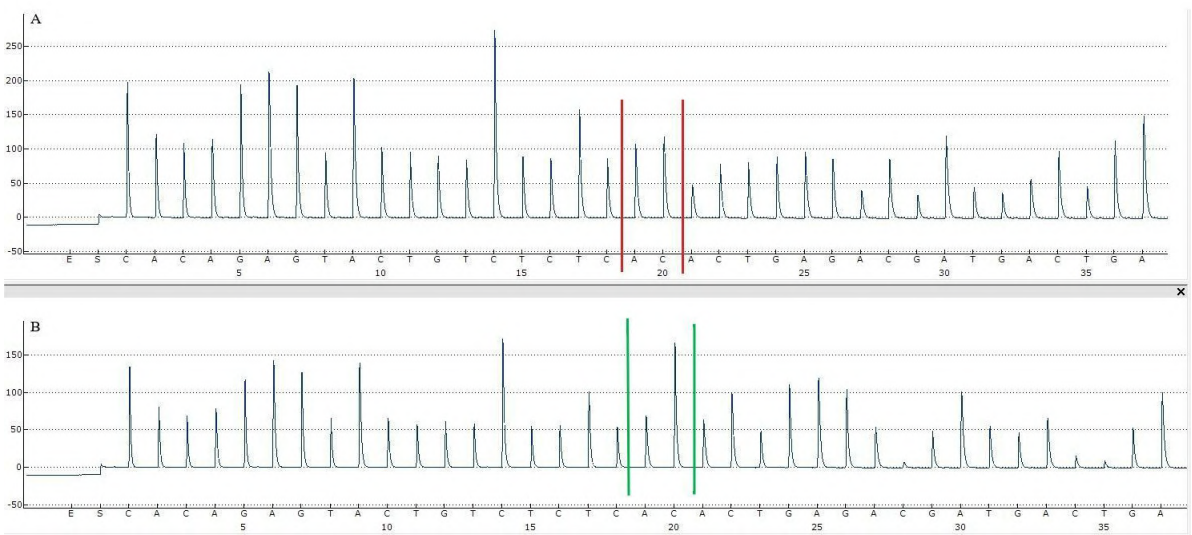


Рис. 2. Пирограммы. A — образец с мутацией p.V411M (область миссенс-мутации выделена красным цветом); B — образец дикого типа (последовательность в норме выделена зеленым).

Fig. 2. Pyrograms. A — Sample with the p.V411M mutation (the region of the missense mutation is highlighted in red); B — Wild type sample (normal sequence is highlighted in green)

каскада RAS-MAPK или амплификацией онкогена *HER2/neu*. Кроме того, мутации, затрагивающие ген *POLE*, чаще встречались в опухолях с отсутствием дефектов генов данного сигнального каскада (19/2092, 0,9 %, p = 0,013). Можно отметить отсутствие *POLE*-ассоциированных случаев среди опухолей с микросателлитной нестабильностью (MSI-H — 0/371), хотя статистической достоверности данная тенденция не достигла.

Обсуждение

В поисках *POLE*-ассоциированных неоплазм была проанализирована крупная коллекция РТК, преимущественно метастатических (точная информация доступна по малому числу случаев).

В целом мутации в гене *POLE* встречаются среди случаев метастатического колоректального рака реже 0,5 %, но в некоторых категориях подобных неоплазм частота *POLE*-ассоциированных случаев достигает намного более высоких значений. Найденные ассоциации уже наблюдались ранее, но масштаб различий в частоте у российских пациентов не исследовался [6, 7]. В связи с высокой предиктивной значимостью мутаций в гене *POLE* данные наблюдения не представляются поводом к ограничению тестирования отдельными категориями мРТК. Для ряда клинических ситуаций (РТК у молодых больных; правосторонние РТК; детекция мутаций в 4 экзоне онкогена *KRAS*; отсутствие мутаций в *KRAS, NRAS, BRAF*/амплификации *HER2/neu*) целесообразно не ограничиваться анализом отдельных мутаций, а исследовать весь экзонуклеазный домен POLE. При обнаружении вариантов «неясной клинической значимости» следует проводить расширенный анализ посредством высокопроизводительного секвенирования панели генов,

Таблица 1. Клинико-молекулярные характеристики «последовательных» случаев РТК

	Статус *POLE*	
	мутация не обнаружена	мутация обнаружена
Пол (n = 5869)		p > 0,05
Мужчины (n = 3037)	3016 (52 %)	21 (68 %)
Женщины (n = 2832)	2822 (48 %)	10 (32 %)
Возраст (n = 5841)		p = 0,0006
< 50 лет (n = 766, 13 %)	755 (13 %)	11 (37 %)
50–70 лет (n = 4537, 78 %)	4520 (78 %)	17 (56 %)
> 75 лет (n = 538, 9 %)	536 (9 %)	2 (7 %)
Локализация (n = 4530)		p = 0,038
Правосторонняя опухоль (C18.0–4, n = 882, 19 %), в т.ч.:	873 (19 %)	9 (45 %)
У пациентов < 50 лет	80	5/85 (5,9 %)
Левосторонняя опухоль (C18.5–C20) (n = 3648, 81 %)	3637 (81 %)	11 (55 %)
Микросателлитная нестабильность (n = 5640)		p > 0,05
MSI-H (n = 371, 7 %)	371 (7 %)	0
MSS (n = 5269, 93 %)	5240 (93 %)	29 (100 %)
Мутации в генах каскада RTK-RAS-MAPK (n = 5349)		p = 0.013
Всего (n = 3228, 60 %)[1]	3216 (61 %) *	12 (29 %)
KRAS (n = 2758)[2], в т.ч.:	2748 (85 %)	10 (83 %)
Мутации в 2 экзоне (12, 13 кодон) (n = 2405, 87 %)	2401 (87 %)	4 (40 %)
Мутации в 3 экзоне (59, 61 кодон) (n = 143, 5 %)	143 (5 %)	0
Мутации в 4 экзоне (117, 146 кодон) (n = 204, 7 %)	198 (7 %)	6 (60 %), p = 1,571 x 10^{-9}
NRAS	295 (9 %)	0
BRAF, в т.ч.:	424 (13 %)	2 (17 %)
V600E (n = 392, 92 %)	391 (92 %)	1 (50 %)
Другие (n = 34, 8 %)	33 (8 %)	1 (50 %), p = 0,027
Амплификация гена HER2/neu	69 (2 %)	0
Отсутствие мутаций (n = 2121, 40 %)	2092 (39 %)	19 (61 %)

[1]25 образцов продемонстрировали наличие двух мутаций в двух различных генах каскада *RTK-RAS-MAPK;*
[2]19 образцов продемонстрировали наличие двух мутаций в гене *KRAS*

значимых для колоректального канцерогенеза. Это не только позволит выявить иные клинически значимые генетические дефекты, но и приблизительно оценить мутационную опухолевую нагрузку [10]. Опухоли со значимыми мутациями в гене *POLE* часто демонстрируют более высокую мутационную нагрузку, чем у MSI-H неоплазм. Поэтому для идентификации повышенной TMB часто достаточно NGS-панели малого формата. Проверка целесообразности подобного дизайна исследования нуждается в дальнейших исследованиях.

Высокая частота варианта p.V411L в нашей когорте является относительно необычной находкой [7]. Можно обратить внимание на то, что ни одна из *POLE*-ассоциированных опухолей не отличалась высоким уровнем микросателлитной нестабильности, хотя, по данным литературы, около трети *POLE*-ассоциированных неоплазм демонстрируют вторичные дефекты системы MMR. Между тем, насколько известно, пока не существует достоверного биологического объяснения отсутствия значимого накопления инсерций/делеций в таких опухолях.

Ограничения

Несмотря на исследование большой когорты РТК, удалось обнаружить лишь несколько десятков *POLE*-ассоциированных неоплазм, что могло помешать выявлению значимых ассоциаций. Также не было выполнено углубленное изучение молекулярного портрета РТК с мутациями в гене *POLE*: анализ ограничивался рутинно определяемыми молекулярными биомаркерами. Наконец, в данной работе были протестированы только «горячие точки мутагенеза» в экзонуклеазном домене POLE, что не позволило исчерпывающим образом охарактеризовать спектр клинически значимых мутаций в этом гене.

Table 1. Clinical and molecular features of “sequential” cases of CRC

	POLE status	
	No mutation detected	Mutation detected
Gender (n = 5,869)		p > 0,05
Male (n = 3,037)	3,016 (52 %)	21 (68 %)
Female (n = 2,832)	2,822 (48 %)	10 (32 %)
Age (n = 5,841)		p = 0.0006
< 50 years (n = 766, 13 %)	755 (13 %)	11 (37 %)
50–70 years (n = 4,537, 78 %)	4,520 (78 %)	17 (56 %)
> 75 years (n = 538, 9 %)	536 (9 %)	2 (7 %)
Localization (n = 4,530)		p = 0.038
Right-sided tumor (C18.0–4, n = 882, 19 %), including	873 (19 %)	9 (45 %)
In patients < 50 years	80	5/85 (5.9 %)
Left-sided tumor (C18.5–C20) (n = 3,648, 81 %)	3,637 (81 %)	11 (55 %)
Microsatellite instability (n = 5,640)		p > 0,05
MSI-H (n = 371, 7 %)	371 (7 %)	0
MSS (n = 5,269, 93 %)	5,240 (93 %)	29 (100 %)
Mutations in the *RTK-RAS-MAPK* gene cascade (n = 5349)		p = 0.013
Total (n = 3,228, 60 %)[1]	3,216 (61 %) *	12 (29 %)
KRAS (n = 2,758)[2], including	2,748 (85 %)	10 (83 %)
Mutations in exon 2 (12, 13 codon) (n = 2,405, 87 %)	2,401 (87 %)	4 (40 %)
Mutations in exon 3 (59, 61 codon) (n = 143, 5 %)	143 (5 %)	0
Mutations in exon 3 (117,146 codon) (n = 204, 7 %)	198 (7 %)	6 (60 %), p = 1.571 x 10^{-9}
NRAS	295 (9 %)	0
BRAF, including	424 (13 %)	2 (17 %)
V600E (n = 392, 92 %)	391 (92 %)	1 (50 %)
Other (n = 34, 8 %)	33 (8 %)	1 (50 %), p = 0.027
HER2/neu amplification	69 (2 %)	0
No mutations (n = 2,121, 40 %)	2,092 (39 %)	19 (61 %)

[1]25 samples showed the presence of two mutations in two different RTK-RAS-MAPK genes
[2]19 samples showed the presence of two mutations in the *KRAS* gene

Таблица 2. Последовательности праймеров, зондов и условия ПЦР-реакций

Название	Праймеры и зонды	Условия ПЦР
	Аллель-дискриминационные тесты	
POLEex13F	CTGCATGTTAGAATCATCCT	В состав реакции входили 1 × GeneAmp PCR Buffer I, 250 мкМ каждого дНТФ, по 200 нМ каждого праймера и зонда, 3,5 мМ MgCl2, а также 1 мкл образца и 0,75 Ед полимеразы TaqM. Реакция проводилась в объеме 20 мкл. Программа амплификации включала фазу активации фермента (95 °C, 10 мин) и 50 циклов ПЦР (95 °C, 15 сек, 60 °C, 1 мин). ПЦР-амплификация проводилась на приборе для ПЦР в реальном времени CFX96 (Bio-Rad)
POLEex13R	AGATTATGACTGCCCACA	
POLE_V411V	[FAM]CAGGTGGGTGAAGAGG[BHQ1]	
POLE_V411Lc	[R6G]CAGGTGGCTGAAGAGG[BHQ1]	
POLE_V411Lt	[R6G]CAGGTGGTTGAAGAGGG[BHQ1]	
POLEex14F	ACGTACTTCATGTACAGGTA	
POLEex14R	CTCTCTGGCGTTCTCTC	
POLE_A456A	[FAM]AATACGTGGCCAGAGTCT[BHQ1]	
POLE_A456P	[R6G]AATACGTGGGCAGAGTCT[BHQ1]	
POLEex9F	AAGCCACCTGCTCAC	
POLEex9R	TGGTTTTGGCATTTGACA	
POLE_S297S	[FAM]ATCGATCATGTAGGAAATCATCAT[BHQ1]	
POLE_S297F	[HEX]CATCGATCATGTAGAAAATCATCAT[BHQ1]	
POLE_P286P	[ROX]CTCAAGTTTCCTGATGCTGA[BHQ2]	
POLE_P286R	[Cy5]TCAAGTTTCGTGATGCTGA[BHQ3]	
	ПЦР с последующим HRM	
POLEex9F	ACATTGAGACGACCAAACTGC	В состав реакции входили 1 × GeneAmp PCR Buffer I, 250 мкМ каждого дНТФ, по 200 нМ каждого праймера, 1X красителя Eva Green, 3,5 мМ $MgCl^2$, а также 1 мкл образца и 0,75 Ед полимеразы TaqM. Реакция проводилась в объеме 20 мкл. Программа амплификации включала фазу активации фермента (95 °C, 10 мин) и 50 циклов ПЦР (95 °C, 15 сек, 60 °C, 30 сек, 72 °C, 30 сек), HRM. ПЦР-амплификация проводилась на приборе для ПЦР в реальном времени LightCycler 96 (Roche)
POLEex9R	[bio]TTACTTCCCAGAAGCCACCT	
POLEex13F	[bio]TCCCGGGCTGCATGTTAG	
POLEex13R	CGCCTTGAGATTATGACTGC	
POLEex14F	GGCTCTTGATTTTTGATGGC	
POLEex14R	[bio]GCCGACAGGACAGATAATGC	

Table 2. Primer and probe sequences and PCR reaction conditions

Title	Primers and probes	PCR-conditions
	Allele discrimination PCR	
POLEex13F	CTGCATGTTAGAATCATCCT	The reaction contained 1 × GeneAmp PCR Buffer I, 250 μM of each dNTP, 200 nM of each primer and probe, 3.5 mM $MgCl^2$, 1 μL of sample and 0.75 U of TaqM polymerase. The reaction was performed in a volume of 20 μl. The amplification program included an enzyme activation phase (95 °C, 10 min) and 50 PCR cycles (95 °C 15 s, 60 °C 1 min). PCR amplification was performed on a CFX Connect Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)
POLEex13R	AGATTATGACTGCCCACA	
POLE_V411V	[FAM]CAGGTGGGTGAAGAGG[BHQ1]	
POLE_V411Lc	[R6G]CAGGTGGCTGAAGAGG[BHQ1]	
POLE_V411Lt	[R6G]CAGGTGGTTGAAGAGGG[BHQ1]	
POLEex14F	ACGTACTTCATGTACAGGTA	
POLEex14R	CTCTCTGGCGTTCTCTC	
POLE_A456A	[FAM]AATACGTGGCCAGAGTCT[BHQ1]	
POLE_A456P	[R6G]AATACGTGGGCAGAGTCT[BHQ1]	
POLEex9F	AAGCCACCTGCTCAC	
POLEex9R	TGGTTTTGGCATTTGACA	
POLE_S297S	[FAM]ATCGATCATGTAGGAAATCATCAT[BHQ1]	
POLE_S297F	[HEX]CATCGATCATGTAGAAAATCATCAT[BHQ1]	
POLE_P286P	[ROX]CTCAAGTTTCCTGATGCTGA[BHQ2]	
POLE_P286R	[Cy5]TCAAGTTTCGTGATGCTGA[BHQ3]	
	HRM PCR	
POLEex9F	ACATTGAGACGACCAAACTGC	The reaction contained 1 × GeneAmp PCR Buffer I, 250 μM of each dNTP, 200 nM of each primer, 1X Eva Green, 3.5 mM $MgCl^2$, 1 μl of sample and 0.75 U of TaqM polymerase. The reaction was performed in a volume of 20 μl. The amplification program included an enzyme activation phase (95 °C, 10 min) and 50 PCR cycles (95 °C 15 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s), HRM. PCR-amplification was performed on a LightCycler 96 Real-Time PCR system (Roche)
POLEex9R	[bio]TTACTTCCCAGAAGCCACCT	
POLEex13F	[bio]TCCCGGGCTGCATGTTAG	
POLEex13R	CGCCTTGAGATTATGACTGC	
POLEex14F	GGCTCTTGATTTTTGATGGC	
POLEex14R	[bio]GCCGACAGGACAGATAATGC	

Заключение

Соматические и наследственные мутации в гене *POLE*, обладающие корректирующей активностью, являются новым клинически значимым биомаркером. Хотя в целом при РТК данные мутации встречаются относительно редко, их частота сопоставима с частотой рутинно определяемых при раке легкого транслокаций в генах *ROS1, RET* или *NTRK1-3*. В рамках работы впервые была определена частота мутаций в гене *POLE* в различных категориях РТК у российских пациентов. Ряд сделанных наблюдений может быть использован для формирования рационально обоснованного плана молекулярного обследования пациентов.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Данная работа поддержана грантом РНФ 23-15-00461.
Funding
This work was supported by the RSF grant № 23-15-00461.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом при «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 04/119 от 03.10.2024. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of the MoH of Russia. Protocol № 04/119 dated 03.10.2024. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Янус Г.А., Ершова А.Н., Кулигина Е.Ш., Суспицын Е.Н. — разработка концепции научной работы, написание текста статьи, статистический анализ и интерпретация данных;
Мартьянов А.С., Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е. — сбор материала исследования, разработка дизайна и проведение молекулярно-генетического исследования;
Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.
Authors' contributions
Yanus G.A., Ershova A.N., Kuligina E.Sh., Suspitsin E.N. — development of the concept of scientific work, writing the text of the article, statistical analysis and interpretation of data;
Martianov A.S., Ershova A.N., Martynenko D.E. — collection of research material, developing the research design and molecular genetic examination;
Ievleva A.G., Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N. — critical analysis of the work and editing of the text with the introduction of valuable intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012; 487(7407): 330-337.-DOI: 10.1038/nature11252.
2. Fabrizio D.A., George T.J. Jr, Dunne R.F., et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol.* 2018; 9(4): 610-617.-DOI: 10.21037/jgo.2018.05.06.
3. Ostroverkhova D., Tyryshkin K., Beach A.K., et al. DNA polymerase ε and δ variants drive mutagenesis in polypurine tracts in human tumors. *Cell Rep*. 2024; 43(1): 113655.-DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113655.
4. Ahn S.M., Ansari A.A., Kim J., et al. The somatic POLE P286R mutation defines a unique subclass of colorectal cancer featuring hypermutation, representing a potential genomic biomarker for immunotherapy. *Oncotarget.* 2016; 7(42): 68638-68649.-DOI: 10.18632/oncotarget.11862.
5. León-Castillo A., Britton H., McConechy M.K., et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2020; 250(3): 323-335.-DOI: 10.1002/path.5372.
6. Hu H., Cai W., Wu D., et al. Ultra-mutated colorectal cancer patients with POLE driver mutations exhibit distinct clinical patterns. *Cancer Med.* 2021; 10(1): 135-142.-DOI: 10.1002/cam4.3579.
7. Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2024; 35(7): 643-655.-DOI: 10.1016/j.annonc.2024.03.009.
8. 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: 10.3390/ijms24054868.
9. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021; 88(3): 439-450.-DOI: 10.1007/s00280-021-04301-6.
10. Янус Г.А., Мартьянов А.С., Ершова А.Н., et al. Поиск частых мутаций в гене POLE среди крупной когорты «последовательных» случаев рака толстой кишки: масштаб проблемы. Приложение к журналу «Вопросы онкологии». Тезисы X петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2024» (3–7 июля 2024 г., Санкт-Петербург). 2024; 67-68. [Janus G.A., Martianov A.S., Yershova A.N., et al. The search for frequent mutations in the POLE gene among a large cohort of "consistent" colon cancer cases: the scale of the problem. Appendix to the journal Issues of Oncology. Abstracts of the X St. Petersburg International Oncological Forum "White Nights 2024" (July 3–7, 2024, St. Petersburg). 2024; 67-68 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 11.12.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 13.12.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анастасия Николаевна Ершова / Anastasia N. Ershova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-8043-5265; SPIN-code: 8269-4643.

Дарья Евгеньевна Мартыненко / Darya E. Martynenko / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-7127-900X; SPIN-code: 9849-4357.

Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9844-4536; SPIN-code: 7502-5907; Author ID (Scopus) 36011349100.

Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina S. Kuligina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2396-6540; Researcher ID (WOS) P-4449-2016; Author ID (Scopus) 6701589979.

Александр Сергеевич Мартьянов / Aleksandr S. Martianov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7690-8328; SPIN-code: 8627-6407; Researcher ID (WOS) AAV-2949-2021; Author ID (Scopus) 57219310050.

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5454-5186; Researcher ID (WOS) P-8305-2016; Author ID (Scopus) 6506417697.

Евгений Николаевич Суспицын / Evgeny N. Suspitsin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9764-2090; Researcher ID (WOS) P-9775-2016; Author ID (Scopus) 6603370186.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2149-7728; SPIN-code: 6898-4687; Researcher ID (WOS) B-2136-2013; Author ID (Scopus) 56003023200.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891, SPIN-code (RSCI) 1909-7323, Author ID (Scopus).

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616-006:687.552
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2311

© *Т.Ю. Семиглазова[1,11], Е.Р. Аравийская[2,4], Е.В. Филоненко[3], А.И. Богатенков[4], Е.А. Гинтовт[4], И.А. Королева[5], Л.С. Круглова[6], О.А. Обухова[7], А.В. Самцов[8], Д.В. Семиглазова[9], А.М. Степанова[10], Е.В. Ткаченко[1]*

I Санкт-Петербургский консенсус по косметологии у онкологических пациентов «Белые Ночи 2024»

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное 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
[3]МНИОИ имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Санкт-Петербургский институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[5]Медицинский университет «Реавиз», Самара, Российская Федерация
[6]«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[7]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[8]Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[9]Клиника косметологии Candela Clinic, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[10]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация
[11]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Tatiana Yu. Semiglazova[1,11], Elena R. Araviiskaia[2], Elena V. Filonenko[3], Alexey I. Bogatenkov[4], Elizaveta A. Gintovt[4], Irina A. Koroleva[5], Larisa S. Kruglova[6], Olga A. Obukhova[7], Alexey V. Samtsov[8], Daria V. Semiglazova[9], Alexandra M. Stepanova[10], Elena V. Tkachenko[1]*

I St. Petersburg Consensus on Cosmetology in Cancer Patients “White Nights 2024”

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]P.A. Herzen Moscow State Research Institute - a branch of FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation
[4]Saint-Petersburg Institute of Beauty “Galaktika”, St. Petersburg, the Russian Federation
[5]Medical University “Reaviz”, Samara, the Russian Federation
[6]”Central State Medical Academy” of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[7]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
[8]S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation
[9]Cosmetology Clinic Candela, St. Petersburg, the Russian Federation
[10]Federal State Budgetary Institution Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of Federal Medical Biological Agency, Moscow, the Russian Federation
[11]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

В статье представлены результаты голосования I Санкт-Петербургского консенсуса по косметологии у онкологических пациентов «Белые Ночи 2024» врачей — онкологов, реабилитологов и дерматологов-косметологов. В консенсусе приняли участие ведущие российские эксперты, проголосовавшие, в ходе прямого эфира, по 16 вопросам, посвященным вопросам аппаратной, инъекционной и эстетической

The article presents the results of the voting of the I St. Petersburg Consensus on Cosmetology in Cancer Patients «White Nights 2024» with the participation of oncologists, rehabilitation specialists and dermatologists-cosmetologists. The Consensus was attended by leading Russian experts who voted during a live broadcast on 16 questions relating to hardware, injections and aesthetic cosmetology for cancer

косметологии у онкологических пациентов. Консенсус достигнут 100 % голосов в том, что процедуры аппаратной, инъекционной и эстетической косметологии должны выполняться онкологическим пациентам врачом дерматологом-косметологом строго после согласования с лечащим врачом-онкологом. При лечении необходимо принимать те же меры предосторожности, которые используются для других пациентов, уделяя особое внимание наличию иммуносупрессии, кожной токсичности, межлекарственному взаимодействию, взаимодействию с существующими методами лечения злокачественных новообразований и онкологической безопасности. Эксперты единогласно не рекомендовали введение филлеров в надкостничный слой пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО), получающим, получавшим или которым планируется назначение остеомодифицирующих агентов: бисфосфонатов или деносумаба с профилактической или лечебной целью, в связи с риском развития остеонекроза челюсти. Не рекомендуется введение филлеров пациентам со ЗНО, которым назначалась или может быть назначена иммунотерапия (анти-PD1/анти-PDL1 или анти-CTLA4). Проведение II Санкт-Петербургского консенсуса по косметологии у онкологических пациентов «Белые ночи 2025» запланировано на 4 июля 2025 года.

Ключевые слова: Консенсус «Белые ночи»; косметология; косметологические процедуры; онкологические пациенты; онкокосметология; реабилитация

Для цитирования: 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». *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 389-397.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2311

patients. There was 100% agreement that hardware, injections and aesthetic cosmetology procedures in oncology patients should only be performed by a dermatologist-cosmetologist in consultation with the treating oncologist. When treating cancer patients, the same precautions should be taken as for other patients, with particular attention to the presence of immunosuppression, skin toxicity, drug-drug interactions, interactions with existing malignant treatments, and oncological safety. The experts unanimously recommended against the use of periosteal fillers in patients with malignant neoplasms who have received, are receiving, or are planning to receive osteomodifying agents: bisphosphonates or denosumab for prophylactic or therapeutic purposes, because of the risk of developing osteonecrosis of the jaw. Filler injection is not recommended for patients with malignant neoplasms who have received or may receive immunotherapy (anti-PD1/anti-PDL1 or anti-CTLA4). The II St. Petersburg Consensus on Cosmetology in Cancer Patients «White Nights 2025» is scheduled to take place on 4 July 2025.

Keywords: Consensus “White Nights”; cosmetology; cosmetic procedures; cancer patients; oncocosmetology; rehabilitation

For Citation: Tatiana Yu. Semiglazova, Elena R. Araviiskaia, Elena V. Filonenko, Alexey I. Bogatenkov, Elizaveta A. Gintovt, Irina A. Koroleva, Larisa S. Kruglova, Olga A. Obukhova, Alexey V. Samtsov, Daria V. Semiglazova, Alexandra M. Stepanova, Elena V. Tkachenko. I St. Petersburg consensus on cosmetology in cancer patients “White Nights 2024”. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 389-397. (In Rus).-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2311

✉ Контакты: Семиглазова Татьяна Юрьевна, tsemiglazova@mail.ru

Введение

Санкт-Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи» — одно из крупнейших мероприятий в области онкологии, объединяющее на своей площадке широкий круг специалистов из России, ближнего и дальнего зарубежья: онкологов, патоморфологов, генетиков, химиотерапевтов, хирургов, радиотерапевтов, лучевых диагностов, реабилитологов, специалистов смежных специальностей, включая врачей дерматологов-косметологов, организаторов здравоохранения, ученых, представителей пациентских организаций и благотворительных фондов. За пять дней работы форума очными посетителями секций научной программы стали более 4 тыс. человек, дистанционными — 3,5 тыс. Участникам из 29 стран и 265 городов мира была предоставлена возможность посетить 97 секций, в том числе 15 в формате живой хирургии [1].

В рамках форума, основной целью которого является консолидация сил медицинского сообщества, направленная на повышение качества оказания медицинской помощи, снижение заболеваемости и смертности населения от онкологических заболеваний, 7 июля 2024 года при участии онкологов, реабилитологов и дерматологов-косметологов впервые состоялось революционное событие — I Санкт-Петербургский консенсус по косметологии у онкологических больных «Белые Ночи 2024». Актуальность проведенного мероприятия не вызывает сомнения, так как пациенты с онкологическими заболеваниями имеют «уникальные дерматологические потребности», связанные с большим физическим «бременем», влияющим на эмоциональный статус и качество их жизни [2, 3, 9]. В связи с этим роль дерматолога в мультидисциплинарном онкологическом консилиуме приобретает особую значимость, а разработанные к настоящему моменту рекомендации и алгоритмы ведения больных с кожной токсичностью, включающие в том числе средства дерматокосметики, легли в основу настоящего консенсуса [2, 4–11].

Методология

I Санкт-Петербургский международный консенсус по косметологии у онкологических больных «Белые Ночи 2024» проводился в прямом эфире 7 июля 2024 года в рамках X Санкт-Петербургского онкологического форума «Белые Ночи 2024» при очном участии большинства (9 членов) экспертной панели, дистанционно присутствовали 3 человека.

Председателями консенсуса являлись: заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор Семиглазова Татьяна Юрьевна; профессор кафедры дерматовенерологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова доктор медицинских наук, профессор Аравийская Елена Роальдовна; заведующая центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор Филоненко Елена Вячеславовна. Модератором на голосовании выступила Семиглазова Татьяна Юрьевна.

В консенсусе приняли участие 12 ведущих экспертов России (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Члены экспертной панели I Санкт-Петербургского консенсуса по косметологии у онкологических пациентов «Белые Ночи 2024»

Table 1. Members of the Expert Panel of the I St. Petersburg Consensus on Cosmetology in Cancer Patients “White Nights 2024”

Председатели / Chairs: Семиглазова Татьяна Юрьевна / Tatiana Yu. Semiglazova, Аравийская Елена Александровна / Elena A. Araviiskaia, Филоненко Елена Вячеславовна / Elena V. Filonenko		
Члены экспертной панели / Members of the expert panel		
Аравийская Елена Александровна / Elena A. Araviiskaia	ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России / Pavlov First Saint Petersburg State Medical University	Санкт-Петербург / St. Petersburg
Богатенков Алексей Игоревич / Alexey I. Bogatenkov	Санкт-Петербургский институт красоты «Галактика» / Saint-Petersburg Institute of Beauty «Galaktika»	Санкт-Петербург / St. Petersburg
Гинтовт Елизавета Алексеевна / Elizaveta A. Gintovt	Санкт-Петербургский институт красоты «Галактика» / Saint-Petersburg Institute of Beauty «Galaktika»	Санкт-Петербург / St. Petersburg
Круглова Лариса Сергеевна / Larisa S. Kruglova	«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ / «Central State Medical Academy» of the Administrative Department of the President of the Russian Federation	Москва / Moscow
Королева Ирина Альбертовна / Irina A. Koroleva	Медицинский университет «Реавиз» / Medical University «Reaviz»	Самара / Samara
Самцов Алексей Викторович / Alexey V. Samtsov	Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ / S.M. Kirov Military Medical Academy	Санкт-Петербург / St. Petersburg
Обухова Ольга Аркадьевна / Olga A. Obukhova	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России / N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	Санкт-Петербург / St. Petersburg
Семиглазова Дарья Владиславовна / Daria Vl. Semiglazova	Клиника косметологии Candela Clinic / Cosmetology Clinic «Candela Clinic»	Санкт-Петербург / St. Petersburg
Семиглазова Татьяна Юрьевна / Tatiana Yu. Semiglazova	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России / N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology	Санкт-Петербург / St. Petersburg
Степанова Александра Михайловна / Alexandra M. Stepanova	ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА / Federal State Budgetary Institution Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology of Federal Medical Biological Agency	Москва / Moscow
Ткаченко Елена Викторовна / Elena V. Tkachenko	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России / N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology	Санкт-Петербург / St. Petersburg
Филоненко Елена Вячеславовна / Elena V. Filonenko	МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России / P.A. Herzen Moscow State Research Institute – a branch of FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia	Москва / Moscow

Рис. 1. Участники экспертной панели I Санкт-Петербургского консенсуса по косметологии у онкологических больных «Белые Ночи 2024»
Fig. 1. Participants of the Expert Panel of the I St. Petersburg Consensus on Cosmetology in Cancer Patients “White Nights 2024”

В I Санкт-Петербургском консенсусе «Белые Ночи 2024» приняли участие ведущие российские эксперты, проголосовавшие по вопросам возможности применения у онкологических пациентов процедур аппаратной, инъекционной и эстетической косметологии. Учитывая отсутствие рандомизированных многоцентровых исследований по данной тематике, в своем решении эксперты опирались на накопленный международный и отечественный опыт [5–11, 15, 16, 22, 34–36], а также руководствовались принципами онкологической безопасности, межлекарственного взаимодействия и/или взаимодействия с существующими методами лечения злокачественных новообразований, временем, необходимым для полной элиминации из организма пациента противоопухолевых препаратов основных терапевтических групп (химиотерапии, гормонотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии) [12], мерами предосторожности в косметологии, наличием иммуносупрессии, кожной токсичности [4] и т.д.

Перед мероприятием были подготовлены предварительные 16 вопросов с вариантами ответов, которые были разосланы всем 12 членам консенсуса по электронной почте для комментариев. Окончательные вопросы были представлены и вынесены на голосование во время консенсусной сессии. Голосование происходило во время прямого эфира; экспертам с потенциальным конфликтом интересов или тем, кто не чувствовал себя комфортно, отвечая на вопрос, было рекомендовано воздержаться. Консенсус считался достигнутым, если набирал более 50 % голосов экспертов.

Результаты

Положение № 1 *(приложение online, вопрос № 1).*

Консенсус достигнут 100 % голосов

Рекомендуется всем онкологическим пациентам: психосоциальные методы реабилитации; выполнение комплекса лечебной физической культуры; включение в рацион питания овощей и фруктов, цельнозерновых продуктов при отсутствии противопоказаний; ограничение потребления газированных сахаросодержащих напитков, спиртных напитков, продуктов быстрого питания (*fast food*); поддержание оптимального веса в зависимости от возраста, профилактика ожирения; отказ от курения; базисный уход за кожей [4, 7, 8, 13].

Положение № 2 *(приложение online, вопрос № 2).*

Консенсус достигнут 100% голосов

Рекомендуется всем онкологическим пациентам базисный уход за кожей, который включает: бережное очищение кожи с использованием мягких, смываемых водой моющих средств (синдетов) и/или несмываемых водой мицеллярной воды/очищающей эмульсии (молочка), регулярное увлажнение с использованием эмульсий (кремов) (наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь ежедневно); активная фотопротекция солнцезащитными средствами с SPF > 30, PPD > 1/3 SPF (тщательно наносить перед выходом на улицу на открытые участки); необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мылом, моющими и чистящими средствами, и т.п.); ношение свободной и удобной одежды и обуви, предпочтительно использование белья из хлопчатобумажной ткани [4, 7, 8, 14, 15].

Положение № 3 *(приложение online, вопрос № 3).*

Консенсус достигнут 100% голосов

Процедуры аппаратной, инъекционной и эстетической косметологии выполняются онкологическим пациентам врачом дерматологом-косметологом строго после согласования с лечащим врачом-онкологом. При лечении онкологических пациентов необходимо принимать те же меры предосторожности, которые используются для других пациентов, уделяя особое внимание наличию иммуносупрессии, кожной токсичности, межлекарственному взаимодействию, взаимодействию с существующими методами лечения злокачественных новообразований (ЗНО) и онкологической безопасности.

Примечание: В случае введения любых филлеров, ботулотоксина и лазерных процедур, учитывая возможные изменения в состоянии кожного барьера онкологического пациента, а во многих случаях и наличие уже иммуноскомпрометированной кожи, необходимо обеспечить максимальные асептические условия и, в случае необходимости, провести системную антибиотикотерапию/системную противовирусную терапию (эпизодическую супрессивную терапию) для снижения риска инфекционных осложнений указанных процедур [4, 7, 8, 16, 17, 19].

Положение № 4 *(приложение online, вопрос № 4).*

Консенсус достигнут 84% голосов

Ботулинотерапия с целью коррекции морщин возможна у онкологических пациентов, которым завершили химиотерапию или химиолучевую терапию и не планируют другие виды противоопухолевого лечения, с учетом всех мер предосторожности. Начало процедур зависит от возможного межлекарственного взаимодействия с противоопухолевыми препаратами: рекомендуемый срок по завершению химиотерапии или

химиолучевой терапии должен составлять не менее 4–6 нед.

Примечание: По результатам исследований, введение инъекций ботулотоксина повышало эффективность лучевой терапии и химиотерапии; индуцированная токсином вазодилатация усиливала реакцию опухоли на лечение [9, 10, 16, 18, 19].

Тщательный отбор пациентов и междисциплинарное сотрудничество имеют важное значение для безопасной интеграции ботулинотерапии в лечение ЗНО [16].

Положение № 5 *(приложение online, вопрос № 5).*

Консенсус достигнут 75% голосов

Ботулинотерапия с целью коррекции морщин возможна у онкологических пациентов, которым завершили гормонотерапию или таргетную терапию и не планируют другие виды противоопухолевого лечения, с учетом всех мер предосторожности. Начало процедур зависит от возможного межлекарственного взаимодействия с противоопухолевыми препаратами [12].

Тщательный отбор пациентов и междисциплинарное сотрудничество имеют важное значение для безопасной интеграции ботулинотерапии в лечение ЗНО [16].

Положение № 6 *(приложение online, вопрос № 6).*

Консенсус достигнут 67 % голосов

Ботулинотерапия с целью коррекции морщин не рекомендуется онкологическим пациентам:

– с учетом тех же мер предосторожности, которые используются для других пациентов;

– после иммунотерапии или на фоне иммунотерапии (анти-PD1/анти-PDL1 или анти-CTLA4);

– на фоне терапии системными глюкокортикостероидами.

Примечание: После иммунотерапии или на фоне иммунотерапии повышается риск образования нейтрализующих антител к белкам, экспрессируемым ботулиническим токсином [7, 8, 11, 12, 21].

Положение № 7 *(приложение online, вопрос № 7).*

Консенсус достигнут 100 % голосов

Контурная пластика лица филлерами, включающими гиалуроновую кислоту, отличается безопасностью и высокой биологической совместимостью [7, 8, 22–27]. Филлер вводят онкологическим пациентам внутрикожно или подкожно. Применение данной методики возможно у онкологического пациента с подтвержденной стойкой ремиссией по завершению комплексного или комбинированного лечения.

Примечание: Отсутствуют исследования по безопасному применению гидроксиапатита кальция у онкологических пациентов. Пациенты, у которых при процедурах ранее использовался гидроксиапатит кальция, должны предупреждать специалистов, так как гидроксиапатит кальция визуализируется при рентгенографии на КТ, МРТ, а также может накапливать контраст при ФДГ–ПЭТ, что может стать причиной ложноположительной интерпретации [7, 8].

Положение № 8 *(приложение online, вопрос № 8).*

Консенсус достигнут 100 % голосов

Не рекомендуется введение филлеров в надкостничный слой пациентам со ЗНО, которые получали, получают или которым планируется назначение остеомодифицирующих агентов (ОМА): бисфосфонатов или деносумаба, с профилактической или лечебной целью в связи с риском развития остеонекроза челюсти (ОНЧ) [7, 8, 22].

Примечание: Спектр препаратов, вызывающих или способствующих развитию остеонекрозов лицевого черепа, довольно широк у онкологических больных. В первую очередь, это антирезорбтивные препараты: ОМА (бисфосфонаты, которые накапливаются в костной ткани, и деносумаб), ромосозумаб и антиангиогенные препараты: бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, а также другие таргетные препараты: сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, иматиниб, регорафениб, ритуксимаб, инфликсимаб, эверолимус, темзиролимус. Описаны случаи ОНЧ при использовании радиофармпрепаратов (радия-223), ралоксифена, метотрексата, глюкокортикостероидов.

Перед назначением ОМА необходимы санация полости рта, осмотр стоматолога и информирование пациента о первичных симптомах ОНЧ. Разрушенные зубы, а также зубы с неудовлетворительным прогнозом подлежат удалению. Противопоказана установка имплантов.

Этиология ОНЧ окончательно не ясна. Как правило, провоцирующим фактором является экстракция зуба (в 65%). Клиническая картина не всегда однозначна, требует участия врача-стоматолога [28].

Положение № 9 *(приложение online, вопрос № 9).*

Консенсус достигнут 100% голосов

Не рекомендуется введение филлеров пациентам со ЗНО, которым назначалась или может быть назначена иммунотерапия (анти-PD1/анти-PDL1 или анти-CTLA4). [7, 8, 22]

Примечание: Отмечено появление гранулематозных реакций у пациентов, получающих

иммунотерапию. Реакции на инородное тело возникают в 0,04–0,3 % случаев инъекций филлера [29–31]. Описано несколько случаев гранулематозного воспаления у пациентов, получавших иммунотерапию, которые ранее получали инъекции филлеров 25 лет назад [32].

Положение № 10 *(приложение online, вопрос № 10).*

Консенсус достигнут 84% голосов

Не рекомендуется введение филлеров пациентам с ЗНО, которые получают таргетную терапию [30].

Примечание: Появление гранулематозной/саркоидоподобной реакции было описано у пациентов, получавших анти-BRAF терапию [7, 8].

Положение № 11 *(приложение online, вопрос № 11).*

Консенсус достигнут 84% голосов

Мезотерапия, включающая препараты, содержащие токоферол (витамин Е), вводится внутрикожно, подкожно. По причине возможного межлекарственного взаимодействия с противоопухолевыми препаратами назначается онкологическим пациентам по завершению противоопухолевого лечения и с подтвержденной стойкой ремиссией; не должны планироваться другие виды противоопухолевого лечения, включая хирургическое лечение и/или лучевую терапию.

Примечание: Токоферол *(*витамин Е) метаболизируется через систему цитохромов Р450 (CYP4F2/CYP3A4), имеет выраженный спектр межлекарственных взаимодействий. Также имеются экспериментальные данные, что витамин Е усиливает эффективность иммунотерапии. Учитывая местное введение препарата в низких дозах, можно судить о минимально возможных межлекарственных взаимодействиях с противоопухолевыми лекарственными препаратами [7, 8, 12].

Положение № 12 *(приложение online, вопрос № 12).*

Консенсус достигнут 93% голосов

Мезотерапия, включающая препараты, содержащие витамин С, вводится внутрикожно, подкожно. Начало процедур планируется по завершению лекарственного противоопухолевого лечения (химиотерапии, гормонотерапии, таргетной терапии моноклональными антителами или малыми молекулами, иммунотерапии) пациентам с подтвержденной стойкой ремиссией.

Примечание: На экспериментальных моделях витамин С потенцирует эффект химиотерапии и таргетной терапии, а также модулирует микроокружение опухоли, усиливая инфильтрацию Т-лимфоцитов и выработку цитокинов. Учитывая местное введение препарата в низких дозах, можно судить о минимально возможных межлекарственных взаимодействиях с противоопухолевыми лекарственными препаратами [7, 8, 12].

Положение № 13 *(приложение online, вопрос № 13).*

Консенсус достигнут 100% голосов

Мезотерапия, включающая препараты, содержащие ретинол, вызывает у онкологических больных повышенную чувствительность к ультрафиолетовым лучам.

Примечание: Применение данных препаратов во время проведения лучевой терапии также нежелательно [7, 8, 12].

Положение № 14 *(приложение online, вопрос № 14).*

Консенсус достигнут 92% голосов

Сочетание световых и лазерных процедур (BBL, RF-лифтинга, IPL, лазерных процедур) с противоопухолевыми препаратами может привести у онкологических пациентов к типичной фототоксической/фотоаллергической реакции [4, 33].

Примечание: Список фотосенсибилизирующих препаратов:

– антиметаболиты: метотрексат, пеметрексед, 5-ФУ, капецитабин, тегафур, гемцитабин;

– таргетные препараты: вемурафениб, дабрафениб, ингибиторы EGFR (панитумумаб), ингибитор RET (вандетаниб), ингибиторы c-KIT (кабозантиниб, сунитиниб, пазопаниб и иматиниб), могамулизумаб, моноклональное антитело против рецептора хемокинов 4 (CCR4), бригатиниб (анти ALK), рукапариб (ингибитор PARP), палбоциклиб (ингибиторы CDK4/6);

– растительные алкалоиды: винбластин, таксаны, этопозид;

– алкилирующие агенты: цисплатин, бусульфан, циклофосфамид, дакарбазин;

– противоопухолевые антибиотики: доксорубицин, блеомицин [4, 7, 8, 12].

Положение № 15 *(приложение online, вопрос № 15).*

Консенсус достигнут 84% голосов

Применение пилинга возможно у онкологического больного с подтвержденной стойкой ремиссией по завершению комплексного или комбинированного лечения по поводу ЗНО.

Примечание: Во время проведения химиотерапии и лучевой терапии не рекомендуется пилинг с использованием различных кислот вследствие повышенной чувствительности и сухости кожи и возможности межлекарственного взаимодействия [7, 8, 9, 10].

Положение № 16 *(приложение online, вопрос № 16).*

Консенсус достигнут 100% голосов

Для принятия решения при назначении комплексного пациент-центрированного и проблемно-ориентированного лечения и/или реабилитации у онкологического пациента рассмотреть возможность включения в мультидисциплинарную команду врача дерматолога-косметолога, особенно в тех клинических ситуациях, когда это оправданно [4, 7, 8, 11].

Заключение

Первый Санкт-Петербургский консенсус по косметологии у онкологических пациентов «Белые Ночи» — новая форма выработки экспертного мнения, методология которого подлежит дальнейшему совершенствованию. Результаты Консенсуса с распределением голосов по каждому вопросу представлены в Приложении на сайте журнала «Вопросы онкологии» www.voprosyonkologii.ru.

Внедрение базисного ухода, базисной терапии с помощью средств дерматокосметики и косметологических процедур у онкологических пациентов, завершивших противоопухолевое лечение, способствует коррекции имеющихся нарушений защитной функции кожи и ее регенерации, существенно влияет на психоэмоциональную составляющую таких больных. Расширение роли некоторых косметологических процедур на фоне противоопухолевой терапии крайне актуально и требует активного изучения. Надеемся, что проведение Консенсуса по косметологии у онкологических пациентов станет новой ежегодной традицией на одноименном форуме и послужит дальнейшему междисциплинарному развитию онкокосметологии. До встречи на II Санкт-Петербургском консенсусе по косметологии у онкологических пациентов «Белые Ночи» 4 июля 2025 года.

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.
Т.Ю. Семиглазова, Е.Р. Аравийская, Е.В. Филоненко — председатели панели экспертов, участие в голосовании, идея публикации, разработка концепции статьи, анализ данных, написание текста статьи, редактирование и утверждение текста статьи.
Все авторы — члены панели экспертов, участие в голосовании, получение и анализ данных, написание и редактирование текста статьи, одобрение финальной версии статьи перед публикацией.
Authors' contributions
The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.
Tatiana Yu. Semiglazova, Elena R. Araviiskaia, Elena V. Filonenko acted as chair of the expert panel, participated in the voting, idea of publication, development of the article concept, data analysis, drafting of the article text, editing and approval of the manuscript.
All authors are members of the expert panel, participated in the selection, collection and analysis of data, and drafting and editing of the article. All authors approved the final version of the article before submission for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. X Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2024». 3 июля - 7 июля 2024 года. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии».-URL: https://forum-onco.ru/. [10th St. Petersburg International Oncological Forum "White Nights 2024" July 3 - July 7, 2024. Autonomous non-commercial scientific and medical organization "*Questions of Oncology*".-URL: https://forum-onco.ru/ (In Rus)].
2. Dreno B., Khosrotehrani K., De Barros Silva G., et al. The role of dermocosmetics in the management of cancer-related skin toxicities: international expert consensus. *Supportive Care in Cancer*. 2023; 31(12): 672.-DOI: 10.1007/s00520-023-08116-4.
3. Lee J., Lim J., Park J.S., et al. The Impact of skin problems on the quality of life in patients treated with anticancer agents: a cross-sectional study. *Cancer Research and Treatment.* 2018; 50(4): 1186-1193.-DOI: 10.4143/crt.2017.435.
4. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., et al. Дерматологические реакции. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли.* 2024(14); #3s2: 122-162.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-07.-URL: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-07.pdf. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A., et al. Prevention and treatment of bone tissue in malignant neoplasms. Practical recommendations RUSSCO, part 2. *Malignant Tumours*. 2024(14); #3s2: 122-162.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-07.-URL: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-07.pdf (In Rus)].
5. Миченко А.В., Круглова Л.С., Шатохина Е.А., et al. Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи. Онкогематология. 2021; 16(4): 5058.-URL: https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/504/412?locale=ru_RU. [Michenko A.V., Kruglova L.S., Shatokhina E.A., et al. Dermatological toxicity of EGFR inhibitors: pathogenetic rationale and algorithm for correction of acne-like rash. Oncohematology. 2021; 16(4): 50-58.-URL: https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/504/412?locale=ru_RU (In Rus)].
6. Семиглазова Т.Ю., Аравийская Е.Р., Ткаченко Е.В., et al. Кожная токсичность при использовании противоопухолевых средств, меры коррекции и профилактики. Учебное пособие. СПб.: Издательство ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 2019; 64. ISBN 978-5-907184-65-7. [Skin toxicity when using antitumor agents, correction and prevention measures. Textbook. Semiglazova

T.Yu., Araviyskaya E.R., Tkachenko E.V., et al. St. Petersburg: Publishing House of the I.I. Mechnikov NWSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2019; 64. ISBN 978-5-907184-65-7 (In Rus)].

7. Proietti I., Skroza N., Mambrin A., et al. Aesthetic treatments in cancer patients. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021; 14: 1831-1837.-DOI: 10.2147/CCID.S342734.
8. Aesthetic treatments for the oncology patient. Ed. by Tejero P., Pinto H. First edition published 2021 by CRC Press. 198.-URL: https://www.routledge.com/Aesthetic-Treatments-for-the-Oncology-Patient/Tejero-Pinto/p/book/9781138305571?srsltid=AfmBOorDDMgmzqk4PSwPYwsPY6o5IzowRPhMffp30N9JuB2aPnuq3eZL.
9. Sauder M., Addona M., Andriessen A., et. al. The role of skin care in oncology patients. *Skin Therapy Letters* 2020; (Suppl): 1-12.-URL: https://www.skintherapyletter.com/wp-content/uploads/2020/12/STL-Supp-SkinCareOnc-v2-correction.pdf.
10. Lacouture M.E., Choi J., Ho A., et al. US Cutaneous Oncodermatology Management (USCOM): a practical algorithm. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2021; 20(9): 3ss-s19.-DOI: 10.36849/jdd.6229.
11. Congiu M., Buttiron Webber T. Educating the cancer patient about the immunotherapy toxicity: a descriptive observational study. *Professioni Infermieristiche* 2021; 74(4): 262.-DOI: 10.7429/pi.2021.744262b/.
12. Государственный реестр лекарственных средств.-URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx. [State Register of Medicines.-URL: https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx (In Rus)].
13. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. Рубрикатор клинических рекомендаций. Министерство здравоохранения Российской Федерации.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4. [Clinical guidelines. Breast cancer. Rubricator of clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 (In Rus)].
14. Elias P.M. Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2022; 128(5): 505-511.-DOI: 10.1016/j.anai.2022.01.012.
15. Руководство по дерматокосметологии / Под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. СПб.: Фолиант. 2008; 632. ISBN**:** 978-5-93929-181-1. [Manual on dermatocosmetology. Ed. by E.R. Araviyskaya and E.V. Sokolovsky. SPb.: Foliant. ISBN: 978-5-93929-181-1 (In Rus)].
16. Papagni M., Renga M., Mogavero S., et al. The esthetic use of botulinum toxins in cancer patients: providing a foundation for future indications. *Toxins 2025* ; 17(1) : 31.-DOI: 10.3390/toxins17010031.
17. Shaw L., Bazzell A.F., Dains J.E. Botulinum toxin for side-effect management and prevention of surgical complications in patients treated for head and neck cancers and esophageal cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2019; 10(1): 40-52.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308987/.
18. Roelandt P., Coremans G., Wyndaele J. Analgesic injection of botulinum toxin in anal fissures is efficient and can be performed safely in patients actively receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2020; 28(11): 5053-5054.-DOI: 10.1007/s00520-020-05641-4.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712827/.
19. Teymoortash A., Pfestroff A., Wittig A., et al. Safety and efficacy of botulinum toxin to preserve gland function after radiotherapy in patients with head and neck cancer: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded phase I clinical trial. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0151316.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991494/.
20. Nam K.E., Kim J.S., Hong B.Y., et al. Botulinum toxin type a injection for neuropathic pain in a patient with a brain tumor: a case report. *Ann Rehabil Med*. 2017; 41(6): 1088-1092.-DOI: 10.5535/arm.2017.41.6.1088.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29354587/.
21. Talotta R., Rucci F., Canti G., Scaglione F. Pros and cons of the immunogenicity of monoclonal antibodies in cancer treatment: a lesson from autoimmune diseases. *Immunotherapy*. 2019; 11(3): 241-254.-DOI: 10.2217/imt-2018-0081.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730275/.
22. Shachar E., Hasson E., Arzi O., et al. Aesthetics treatment with injectable fillers in patients with cancer: Safety and quality of life during active antineoplastic therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2024; 42(16_suppl): e23245-e23245.-DOI : 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e23245.
23. Shamban A. safety and efficacy of facial rejuvenation with small gel particle hyaluronic acid with lidocaine and abobotulinumtoxin. a in post-chemotherapy patients: a phase IV investigator-initiated study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 ; 7(1): 31-6.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3930538/pdf/jcad_7_1_31.pdf.
24. Hernández B.A., Gómez S.L.V., Galimberti D.R., Galimberti G.N. Reparación con láser y ácido hialurónico de cicatriz facial secundaria por cirugía oncológica. *Dermatología CMQ.* 2016; 14(4): 284-288.-URL: https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2016/dcm164e.pdf.
25. McCleave M.J. Is breast augmentation using hyaluronic acid safe? *Aesthetic Plast Surg*. 2010; 34(1): 65-8; discussion 69-70.-DOI: 10.1007/s00266-009-9450-9.
26. Hasson A., Romero W.A. Treatment of facial atrophic scars with Esthélis, a hyaluronic acid filler with polydense cohesive matrix (CPM). *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(12): 1507-9.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21120258/.
27. Sung Y., Kim M.H., Cho E. Successful hyaluronic acid filler injection in a chronic myeloid leukemia patient taking imatinib mesylate. *J Cosmet Laser Ther.* 2019; 21(4): 243-244.-DOI: 10.1080/14764172.2018.1525745.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285513.
28. Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А. et al. Патология костной ткани. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли* 2024; 14(3s2): 48-60.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-03.-URL: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-03.pdf. [Bagrova S.G., Basin E.M., Borzov K.A., et al. Prevention and treatment of bone tissue in malignant neoplasms. Practical recommendations RUSSCO, part 2. Malignant Tumours. 2024; 14(3s2): 48-60.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-03.-URL: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-03.pdf (In Rus)].
29. Dhaliwal P., Ibad S., Losak D., Cockerell C. A case of granulomatous hypersensitivity reactions to a dermal filler precipitated by PD-1 checkpoint inhibitor therapy. *SKIN J Cutan Med.* 2021; 5(1) : 41-45.-DOI: 10.25251/skin.5.1.10.-URL: https://skin.dermsquared.com/skin/article/view/940?articlesBySameAuthorPage=3.
30. Hibler B.P., Yan B.Y., Marchetti M.A., et al. Facial swelling and foreign body granulomatous reaction to hyaluronic acid filler in the setting of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*: JEADV. 2018; 32(6): e225.-DOI: 10.1111/jdv.1474.
31. Meneghello L.P., Schulz D.G., Aita V.H., et al. Granulomatous reaction after facial filler during metastatic melanoma treatment with immunotherapy: a case report.

Anais Brasileiros de Dermatologia. 2025; 100(1): 169-193.-URL: https://www.anaisdedermatologia.org.br/en-pdf-S0365059624001909.

32. Bisschop C., Bruijn M.S., Stenekes M.W., et al. Foreign body reaction triggered by cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 blockade 25 years after dermal filler injection. *Br J Dermatol*. 2016; 175(6): 1351-1353.-DOI: 10.1111/bjd.14674.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086747/.
33. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Фотопротекция в современной дерматологии и косметологии: классические представления и новые сведения. Вестник дерматологии и венерологии. 2013; 89(3): 114-118.-DOI-10.25208/vdv633.-URL: https://vestnikdv.ru/jour/article/view/633. [Araviyskaya E.R., Sokolovsky E.V. Photoprotection in modern dermatology and cosmetology: classical concepts and new information. Bulletin of Dermatology and Venereology 2013; 89(3):114-118.-DOI: 10.25208/vdv633-URL: https://vestnikdv.ru/jour/article/view/633 (In Rus)].
34. Далгатова П.О., Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., et al. Использование ботулинического токсина типа А для лечения анимационной деформации после одномоментных реконструктивных операций на молочной железе. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 440-449.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-440-449. [Dalgatova P.O., Zikiryakhodzhaev A.D., Grushina T.I., et al. The use of botulinum toxin type A for the treatment of animation deformity after simultaneous breast reconstruction. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 440-449.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-440-449 (In Rus)].
35. Найдина К.А., Зикиряходжаев А.Д., Аблицова Н.В., et al. Результаты консервативной терапии капсулярной контрактуры II-III степени по Baker с помощью ботулинического токсина типа А. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 175-181.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-175-181. [Naidina K.A., Zikiryakhodzhaev A.D., Ablitsova N.V., et al. Results of conservative therapy treatment of Baker grade II-III capsular contracture with botulinum toxin type A. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-175-181 (In Rus)].
36. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Новиков С.Н., et al. МР-семиотика результатов трансперинеального введения «спейсера» на основе синтетического коллагена животного происхождения для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2023; 6(69): 1039-1048.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1039-1048. [Novikov R.V., Ponomareva O.I., Novikov S.N., et al. MRI findings of the results of transperineal insertion of a “spacer” based on synthetic collagen of animal origin to optimize radiation treatment of prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(6): 1039-1048.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1039-1048 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 09.02.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 17.03.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author’s information / ORCID ID

Семиглазова Татьяна Юрьевна / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4305-6691, SPIN-code: 9773-3759.

Аравийская Елена Роальдовна / Elena R. Araviiskaia / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6378-8582, SPIN-code: 9094-9688.

Филоненко Елена Вячеславовна / Elena V. Filonenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8506-7455, SPIN-code: 6868-9605.

Богатенков Алексей Игоревич / Alexey I. Bogatenkov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8433-5446, SPIN-code: 4537-6558.

Гинтовт Елизавета Алексеевна / Elizaveta A. Gintovt / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-4282-8459.

Королева Ирина Альбертовна / Irina A. Koroleva / ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0002-1836-0851, SPIN-code: 6733-5815.

Круглова Лариса Сергеевна / Larisa S. Kruglova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5044-5265.

Обухова Ольга Аркадьевна / Olga A. Obukhova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0197-7721, SPIN-код: 6876-7701.

Самцов Алексей Викторович / Alexey V. Samtsov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9458-0872, SPIN-code: 2287-5062.

Семиглазова Дарья Владиславовна / Daria V. Semiglazova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0006-9326-4284, SPIN-code: 7608-0874.

Степанова Александра Михайловна / Alexandra M. Stepanova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8085-8645.

Ткаченко Елена Викторовна / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6375-8335, SPIN-code: 7290-0534.

Вопросы онкологии, 2025.Том 71, № 2
УДК 616.34-006.6:575.224.234
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2275

© *Федянин М.Ю.[1,2,3], Цуканов А.С.[4]*

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?»

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© *Mikhail Yu. Fedyanin[1, 2, 3], Aleksey S. Tsukanov[4]*

Letter to the Editor Regarding the Article by the Authors: I.N. Fomin and S.P. Kovalenko “Which Minor KRAS Gene should be Analyzed in Colorectal Cancer?”

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
[2]City Budgetary Hospital MMCC Kommunarka, HDM, Moscow, the Russian Federation
[3]National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, the Russian Federation
[4]Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

В письме в редакцию приводятся комментарии к статье авторов И.Н. Фомина и С.П. Коваленко «Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке?» от экспертов рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций по лечению рака ободочной и прямой кишки. Авторами рассмотрены как молекулярно-генетические, так и клинические аспекты.

Ключевые слова: колоректальный рак; ген *KRAS*; активирующие мутации

Для цитирования: 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?». *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (2): 398-401.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2275

The Letter to the Editor provides comments on the article by I.N. Fomin and S.P. Kovalenko “Which minor KRAS gene should be analyzed in colorectal cancer?” by experts from the working group on the development and revision of clinical guidelines for the treatment of colorectal cancer. The authors reviewed both molecular genetic and clinical aspects.

Keywords: colorectal cancer; *KRAS* gene; activating mutations

For Citation: Mikhail Yu. Fedyanin, Aleksey S. Tsukanov. Letter to the editor regarding the article by the authors: I.N. Fomin and S.P. Kovalenko “Which minor KRAS gene should be analyzed in colorectal cancer?” *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 398-401. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2275

✉ Контакты: Федянин Михаил Юрьевич, fedianinmu@mail.ru

В № 1 (2025) журнала «Вопросы онкологии» вышла статья авторов И.Н. Фомина и С.П. Коваленко [1]. В первую очередь хотелось бы выразить благодарность сотрудникам фирмы «Биолинк» за освещение столь важной проблемы, как молекулярно-генетическое тестирование при метастатическом раке толстой кишки. Во-вторых, поблагодарить редакцию журнала «Вопросы онкологии» за возможность прокомментировать ряд положений данной работы.

Во введении авторы озвучивают следующий тезис: «На основании таких исследований в литературе (а затем и в клинических рекомендациях) закрепился неоднозначный формат необходимого анализа мутаций в экзонах или кодонах гена *KRAS* без указания конкретных мутаций». Согласны, что данный формат именно «неоднозначный», так как в настоящее время даже в России в монотерапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и в комбинации с

анти-EGFR при раке толстой кишки уже зарегистрирован препарат, ингибирующий *KRAS*^{G12C}. Регистрация стала возможна из-за относительно положительных результатов исследований III фазы [2, 3]. Можно было бы говорить, что данный вариант мутации при раке толстой кишки встречается всего ~ в 3 %, но в абсолютных цифрах это порядка 845 пациентов в год, без учета накопленной выживаемости; но и у генетиков, и клиницистов не вызывает сомнений в необходимости тестирования и не менее редких альтераций, например MSI/dMMR, которая при метастатическом раке толстой кишки встречается в 4 % наблюдений [4], мутации в гене *BRAF* V600, которая встречается в РФ в 5 % [5]. Более того, в 2025–2026 гг. войдут в практику препараты, ингибирующие *KRAS*^{G12X}, например дараксонрасиб [6]. И объяснить пациентам, что ему не могут назначить новый препарат, так как применялась неадекватная тест-система, очень трудно. Таким образом, использовать тест-системы, которые не могут указать на локализацию мутации и ограничивать ответ в заключении генетической лаборатории «выявлена мутация в 12–13 кодонах гена *KRAS*», видится, мало сказать, несовременным, а в этическом плане — несколько сомнительным. Кроме этого, приходится повторять тестирование, а если учесть, что мутации в 12–13 кодонах гена *KRAS* встречаются ~ 40 % пациентов с колоректальным раком, то вопрос, что дешевле для системы здравоохранения — сделать полноценную тест-систему или повторять тестирование 40 % пациентов, становится риторическим. Все перечисленное потребовало внесения в клинические рекомендации по лечению рака толстой кишки в РФ положения о необходимости указания выявленной мутации.

Вторым моментом, на который авторы в большей степени обращали внимание в своей статье, стала неоднозначность положения о необходимости расширенного тестирования гена *KRAS* с целью назначения или неназначения анти-EGFR антител при метастатическом раке толстой кишки и публикации списка минимально необходимого спектра альтераций гена в национальных клинических рекомендациях по лечению колоректального рака. Здесь следует указать, что во введении, говоря о значимости мутаций вне 12–13 кодонов гена *KRAS,* авторами даются ссылки на статьи 2015 и 2016 гг. При этом онкология и тем более онкогенетика являются наиболее быстро развивающимися клиническими и научными дисциплинами. Так, в августе 2021 г. была опубликована работа Loree J. и соавт. по функциональным характеристикам вариантов в генах *KRAS* и *NRAS*, в которой был проведен анализ 114 вариантов [7]. В статье варианты в кодонах гена *KRAS* 59, 61, 117 и 146 были озаглавлены как расширенные, а за пределами этих кодонов — как атипичные. Всего в анализ включены данные 9485 пациентов, а варианты были обнаружены у 4596 (48,5 %). Во втором экзоне гена *KRAS* было обнаружено 3582/9485 (37,8 %), в кодонах 59, 61, 117 и 146 — 898/9485 (9.5 %), а атипичные — 116/9485 (1,2 %). Вывод данной работы по результатам проведенного функционального анализа звучал однозначно и был вынесен в ее абстракт: «Все мутации экзона 2 *KRAS* и расширенного RAS оказались активирующими»! [7]. Именно это и послужило причиной включения кодонов 59, 61, 117 и 146 во все дальнейшие рекомендации (ESMO, NCCN), начиная с 2022 г., а впоследствии и в отечественные рекомендации. Более того, в рекомендациях NCCN по лечению рака толстой кишки методом выбора генотипирования статуса *KRAS* и *NRAS* является NGS [8].

В заключении авторами делается вывод об отсутствии целесообразности исследования вариантов в кодоне 59 «так как мутации в этом кодоне встречаются с частотами менее 0,1 %». Это утверждение полностью противоречит данным Имянитова Е.Н. и соавт., которые были опубликованы в 2023 г. [4] и получены на максимальной в нашей стране выборке пациентов с колоректальным раком, включающей 8355 больных. Согласно данным этой научной публикации, в кодоне 59 встречается 0,8 % от всех описанных вариантов гена *KRAS*. Кроме того, в этой же статье говорится об обнаружении клинически значимых вариантов A146V и A146P у 57 больных, что составило 1,4 % от всех активирующих вариантов. Фраза в заключении о том, что «стоит отметить тенденцию на минимизацию списков мутаций, необходимых для анализа, в мире» не подтверждена ни одним цитированием и не выдерживает критики, поскольку если следовать подобной логике, к настоящему моменту не появлялось бы десятков научных и клинических статей о целесообразности изучения вариантов за пределами 12 и 13 кодонов гена *KRAS*.

Если рассматривать с точки зрения клинической составляющей тезис о неправомерности расширения тестирования, в настоящее время ключевые исследования при изучении эффективности анти-EGFR антител направлены на выделение наиболее чувствительной к данному классу препаратов популяции пациентов с метастатическим раком толстой кишки. В случае назначения анти-EGFR антител при имеющихся данных за резистентность (редкие мутации в гене *KRAS*, мутации в гене *NRAS*, мутации в гене *BRAF* и т.д.) отмечается ухуд-

шение выживаемости, так как этим пациентам требуется другой вариант режима системного противоопухолевого лечения. К примеру, оперируя данными более современных работ, можно привести результаты рандомизированного исследования III фазы PARADIGM, в котором провели сравнение эффективности комбинации режима FOLFOX с панитумумабом (анти-EGFR антитела) или бевацизумабом (анти-VEGFA антитела) среди пациентов с диким типом генов *RAS* (MEBGEN™ RASKET KIT, который находит еще и 29 минорных вариантов). При этом именно на этой популяции пациентов отмечено статистически значимое улучшение общей выживаемости при назначении анти-EGFR антител в сравнении с комбинацией с бевацизумабом. Исследователи не остановились и решили провести дополнительный анализ по поиску мутаций резистентности к анти-EGFR антителам, расширили тест-систему и провели анализ циркулирующей опухолевой ДНК. Было выявлено порядка 20,8 % наблюдений с альтерациями резистентности к анти-EGFR при левосторонней локализации опухоли и 49,7 % при правосторонней локализации. В популяции пациентов с нарушениями анти-EGFR антитела определяли повышение относительного риска смерти (ОР 1,13, p for ineraction 0,037) [9].

Таким образом, дальнейшее развитие клинических рекомендаций в отношении применения биомаркеров при раке толстой кишки будет нацелено на совершенствование работы лабораторий и производителей тест-систем, чтобы минимизировать негативный эффект для пациентов. Повторимся, назначение анти-EGFR на основании результатов заключения, которое основано на применении тест-системы, оценивающей только экзон 2 гена *KRAS* и не учитывает редкие альтерации, определяет ухудшение результатов лечения, не говоря уже о клинической и финансовой токсичности, так как стоимость анти-EGFR антител значимо выше бевацизумаба. Наличие данной дискуссии в журнале лишний раз подтверждает правильность публикации списка мутаций в рамках клинических рекомендаций, так как если бы этого не было, то можно предположить, что производители тест-систем даже не обратили внимания на необходимость изменений в практике.

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
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Федянин М.Ю. — работа над рукописью;
Цуканов А.С. — работа над рукописью, обсуждение статьи.
Authors' contributions
The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.
Fedyanin M.Yu. — drafting of the text;
Tsukanov A.S. — drafting, discussion.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фомин И.Н., Коваленко С.П. Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке? Вопросы онкологии. 2025; 71 (1).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2188. [Fomin I.N., Kovalenko S.P. What minor *KRAS* mutations should be analyzed in colorectal cancer? *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(1).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2188 (In Rus)].
2. de Langen A., Johnson M., Mazieres J., et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with $KRAS^{G12C}$ mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401 (10378): 733-746.-DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.
3. Fakih M., Salvatore L., Esaki T., et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated *KRAS* G12C. *N Engl J Med*. 2023; 389(23): 2125-2139.-DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
4. Martianov A., Mitiushkina N., Ershova A., 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: 10.3390/ijms24054868.
5. Федянин М.Ю., Эльснукаева Х.Х.-М., Демидова И.А., et al. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. Медицинский совет. 2021; (4S): 52-63.-DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63. [Fedyanin M., Ehlsnukaeva Kh., Demidova I.., et al. Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; (4S): 52-63.-DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63 (In Rus)].
6. Garrido-Laguna I., Wolpin B.M., Park W., et al. Safety, efficacy, and on-treatment circulating tumor DNA (ctDNA) changes from a phase 1 study of RMC-6236, a RAS(ON) multi-selective, tri-complex inhibitor, in patients with RAS mutant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *J Clin Oncol*. 2025; 43(4_suppl): 722-722.-DOI: 10.1200/jco.2025.43.4_suppl.722.
7. Loree J.M., Wang Y., Syed M.A., et al. Clinical and functional characterization of AtypicalKRAS/NRASMutations in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(16): 4587-98.-DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-21-0180.
8. NCCN Guidelines Version 1.2025 Colon Cancer.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf_(13.02.2025).
9. Shitara K., Muro K., Watanabe J., et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Nat Med. 2024; 30(3): 730-9.-DOI: 10.1038/s41591-023-02791-w.

Поступила в редакцию / Received / 12.02.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 26.02.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

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.

Алексей Сергеевич Цуканов / Aleksey S. Tsukanov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8571-7462, eLibrary SPIN: 4005-0998, Researcher ID (WOS): I-9729-2014, Author ID (Scopus): 56108852700.

CC BY NC ND

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616-082.6
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-402-408

© *А.С. Жабина[1,2], Н.Х. Абдулоева[1], Ф.В. Моисеенко[1,2], Н.М. Волков[1], В.В. Егоренков[1], Р.А. Рянжина[1], В.М. Моисеенко[1]*

Десятилетний опыт работы отделения централизованного разведения лекарственных препаратов в Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова

[1]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Albina S. Zhabina[1,2], Nuriniso Kh. Abduloeva[1], Fedor V. Moiseenko[1,2], Nikita M. Volkov[1], Vitaliy V. Egorenkov[1], Radmila A. Ryanzhina[1], Vladimir M. Moiseenko[1]*

Ten Years of Experience in the Department of Centralized Drug Dilution at St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov

[1]St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation
[2]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. На фоне возрастающего объема используемой специфической лекарственной терапии по всей стране создаются рекомендации и инструкции по использованию противоопухолевых препаратов, а также внедряются кабинеты и отделения централизованного разведения, однако результаты такой работы отражены в единичных публикациях за короткий промежуток времени.

Цель. Проанализировать целесообразность создания и эффективность работы отделения централизованного разведения в городском онкологическом медицинском учреждении на примере Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова.

Материалы и методы. Анализ проведен с использованием имеющихся электронных и бумажных носителей (журналов) отделения, заявок на выполнение разведения и данных аптеки по закупке лекарственных препаратов за период 2014–2024 гг.

Результаты. Создание отделения позволило повысить безопасность персонала и пациентов при проведении химиотерапии, уменьшить количество ошибок при выполнении назначений, повысить контроль за назначением лекарственных средств и их списанием, уменьшить нагрузку на медицинских сестер клинических отделений и повысить качество приготавливаемых растворов. Работа отделения позволяет экономить 10 % от закупки лекарственных препаратов, относительно децентрализованного разведения. Остается потребность в нормативной базе, рекомендациях по работе кабинетов/отделений централизованного разведения, а также контроле качества приготовленных растворов.

Introduction. Amid the growing use of specific drug therapies, nationwide recommendations and guidelines for the use of antitumor drugs were developed. Centralized drug dilution units and departments were also established. However, the outcomes of these efforts were only reflected in a few isolated publications over a short period of time.

Aim. To analyze the expediency of creation and effectiveness of the centralized dilution department in an urban oncological medical institution using the example of the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

Materials and Methods. The analysis was carried out using the available electronic and paper media (journals) of the department, dilution requests and pharmacy data on the purchase of medicines for the period 2014–2024.

Results and Discussion. The establishment of the department has made it possible to increase the safety of staff and patients during chemotherapy, to reduce the number of errors in prescribing therapy, to increase control over the prescription of medicines and their write-off, to reduce the workload of nurses in clinical departments and to improve the quality of prepared solutions. The work of the department allows for a 10 % saving on the purchase of drugs compared to decentralized dilution. There is still a need for a regulatory framework, recommendations for the operation of centralized dilution units and quality control of prepared solutions.

Выводы. Работа отделения централизованного разведения лекарственных препаратов в ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) им Н.П. Напалкова» пример эффективного использования противоопухолевых препаратов, особенно в условиях возрастающей стоимости лечения пациентов и дефицита бюджета здравоохранения. Практика онкологического центра им. Н.П. Напалкова может использоваться в других медицинских организациях для более рационального применения химиотерапевтических препаратов.

Ключевые слова: лекарственные препараты; заявка на разведение; безопасность; качество; контроль; снижение нагрузки; экономия; бюджет

Для цитирования: Жабина А.С., Абдулоева 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 (онкологический) имени Н.П. Напалкова. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 402-408.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-402-408

Conclusion. The work of the Department of Centralized Drug Dilution at St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov is an example of effective use of anti-tumor drugs, especially in conditions of increasing costs of patient treatment and shortage of health care budget. The practice of N.P. Napalkov Cancer Center can be used in other medical organizations for more rational use of chemotherapeutic drugs.

Keywords: medicines; dilution request; safety; quality; control; workload reduction; savings; budget

For Citation: Albina S. Zhabina, Nuriniso Kh. Abduloeva, Fedor V. Moiseenko, Nikita M. Volkov, Vitaliy V. Egorenkov, Radmila A. Ryanzhina, Vladimir M. Moiseenko. Ten years of experience in the Department of Centralized Drug Dilution at St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 402-408.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-402-408

✉ Контакты: Жабина Альбина Сергеевна, albina_zhabina@inbox.ru

Введение

Идея внедрения химиотерапии (использование токсичных соединений и лекарств для воздействия на раковые клетки) возникла после сообщений о том, что горчичный газ, используемый во время Второй мировой войны, вызывает токсические изменения в костном мозге. Позже эти эффекты были подтверждены на мышах с использованием азотистого иприта, который показал быстрое уменьшение опухолевых узлов у пациента с рефрактерной лимфомой [1, 2, 3]. К сожалению, позже он умер из-за рецидива заболевания, но это секретное военное испытание в Йельском университете проложило путь химическим веществам в лечении рака и разработкам в области химиотерапии для лечения различных видов опухолей [4, 5, 6, 7].

Химиотерапевтические препараты считаются «ядами» и являются потенциально опасными для людей, которые контактируют с ними. Поэтому существуют правила и рекомендации по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами. Опасность представляет даже небольшое количество вещества, которое может попасть в организм персонала, участвующего в приготовлении растворов для введения пациентам. Контакт с цитостатическими препаратами возможен через слизистые, кожные покровы и дыхательные пути, поэтому медицинские сестры работают в специальной одежде, защитной маске, двух парах перчаток [8]. В литературе имеется большое количество сообщений о возникновении заболеваний ЖКТ, ССС (стенокардия), бесплодия [9], аллергических реакции, заболеваний крови [10] и даже генетических нарушений [11, 12] среди персонала, непосредственно работающего с химиопрепаратами. К сожалению, до настоящего времени так и нет исследований по выявлению риска возникновения рака у медицинского персонала, контактирующего с «ядами», и можно только предполагать степень вреда на здоровье сотрудников, подвергающихся длительному воздействию низких доз цитостатиков [13]. Проведены работы, доказывающие присутствие следов цитостатических веществ в крови, моче и слюне медицинского персонала, занимающихся разведением и введением этих лекарственных средств [14, 15].

В настоящие время существуют Российские и зарубежные рекомендации по безопасному обращению с цитостатиками. В результате исследований, проведенных по инициативе медицинских организаций [15, 17], доказано, что правильно обученный работе персонал и специально оборудованное рабочее место снижают риск вредного воздействия цитостатиков на здоровье медицинского персонала [10].

Каждый год появляются новые лекарственные препараты (ЛП) для лечения онкологических пациентов, стоимость которых обычно тоже возрастает. В связи с достижениями в онкологии, лекарственная терапия стала применяться более длительно и на всех этапах лечения (неоадъювантная терапия, адъювантная, системная при распространённой стадии). Все это привело к увеличению финансовой нагрузки на здравоохранение. Во многих странах мира также задумались об оптимизации лечения и поисках путей снижения стоимости терапии. Так, в 2016 г. в Британии вышла статья, в которой описывались потери страховых компаний США, которые составили более 2 млрд долларов ежегодно, при проведении лечения со списанием «по флаконам». Авторы на примере

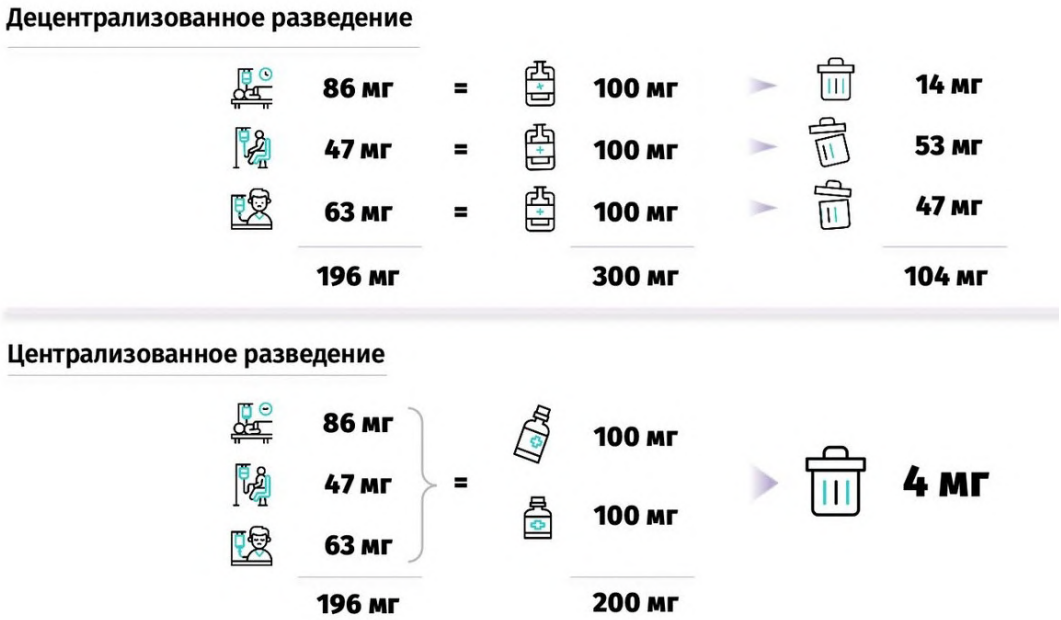


Рис. 1. Схематичное изображения расчетов во флаконах и миллиграммах
Fig. 1. A schematic representation of calculations in vials and milligrams

20 препаратов рассчитали, что утилизируемые остатки препарата составляют более 10 % от стоимости закупки [18]. Пример двух видов разведений представлен на рис. 1.

При децентрализованном разведении ЛП проведением специфической лекарственной терапии занимались 15 отделений онкологического центра, в работе было задействовано более 30 человек. Каждый из них имел непосредственный контакт с ядовитыми веществами, требовал прохождения обучения по работе с этой группой препаратов и особенностям изготовления широкого спектра растворов, для сохранения качества приготовленных лекарств. Во всех отделениях требовалось создание оборудованного рабочего помещения и ведения большого объема медицинской документации.

Первоочередной целью создания отделения централизованного разведения химиопрепаратов (ОЦРХП) было обеспечение безопасных условий для медицинского персонала и пациентов, создание дополнительного контроля за оборотом ЛП и снижение стоимости лечения при сохранении объемов оказания медицинской помощи, а также увеличения доступности получения дорогостоящих схем лечения.

Материалы и методы

Для оценки эффективности работы ОЦРХП использовалась база данных отделения с журналами разведения и списания препаратов, договора закупок лекарственных средств, истории болезни с формированием листов назначений и листов «заявок» на выдачу ЛП.

Результаты

Работа кабинета централизованного разведения на базе дневного стационара в СПб ГБУЗ КНПЦСВМП (онкологический) началась в сентябре 2014 г. С января 2015 г. стало отдельным структурным подразделением и создано приказом директора учреждения на основании распоряжения Комитета по здравоохранению.

Согласно рекомендациям и стандартам безопасного обращения с ядовитыми ЛП [19], необходимо изолировать место опасности и использовать закрытые системы для предотвращения распространения токсического вещества, вытяжные шкафы с ламинарными потоками воздуха. Деятельность должна осуществляться обученным персоналом в средствах индивидуальной защиты.

Рис. 2. Рабочее место медицинской сестры в ОЦРХП на примере СПБ ГБУЗ КНПЦСВМП (о) им Н.П. Напалкова
Fig. 2. The workplace of a nurse in the Department of the Centralized Drug Dilution at the St. Petersburg N.P. Napalkov Cancer Center

Рис. 3. Рост количества разведений ЛП в ОЦРХП в СПб ГБУЗ КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова
Fig. 3. Increase in the number of drug dilutions in the Centralized Drug Dilution at the St. Petersburg N.P. Napalkov Cancer Center

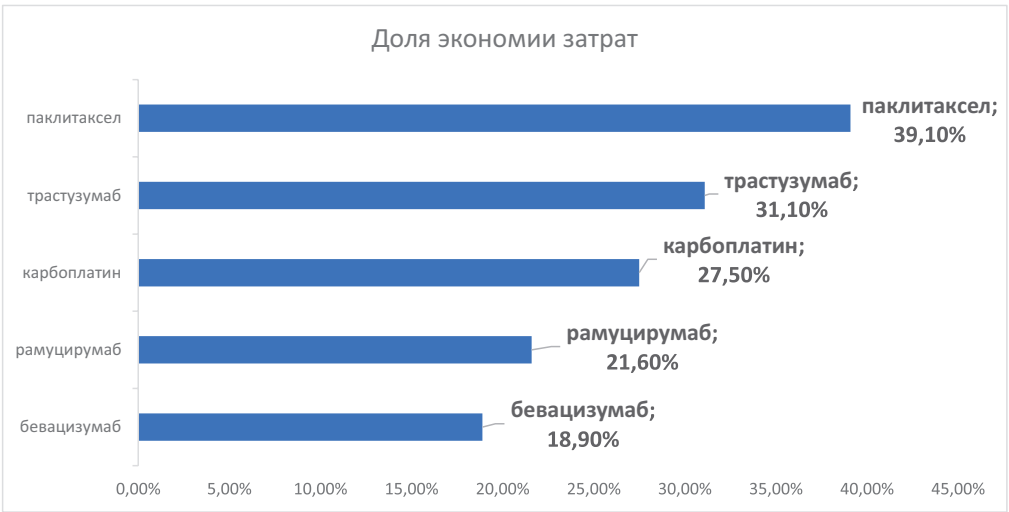


Рис. 4. Процент экономии затрат в ОЦРХП (за 8 мес. 2021 г.)
Fig. 4. Percentage of cost savings in the centralized drug dilution department (for 8 months of 2021)

Функционирование ОЦРХП полностью соответствует международным требованиям по работе с цитотоксическими веществами.

Отделение представляет собой два рабочих места с двумя вытяжными шкафами с ламинарными потоками воздуха, изолированными от общей вентиляции, расположенное в трех кабинетах в непосредственной близости к аптеке. Изображение рабочего места представлено на рис. 2.

С момента создания ОЦРХП неуклонно растет количество пациентов и число приготавливаемых растворов. Пациенто-поток с 2018 г. по 2022 г. увеличился на 76 %. Количество первичных пациентов в 2023 г., обратившихся в онкоцентр, увеличилось на 27 %, по сравнению с предыдущим годом. Важно, что среди впервые обратившихся пациентов 48 % (n = 11620) были с IV стадией заболевания и нуждались в лекарственной терапии. С ростом количества пациентов увеличивается и количество разведений ЛП, и общее количество затрат на лечение. Число разведений в день с 2014 г. по настоящее время в среднем увеличилось с 70 случаев до 250, а, следовательно, и объем приготавливаемых растворов вырос более чем в 2 раза. Динамика количества разведений в год показана на рис. 3.

Учитывая увеличение пациенто-потока и стоимости ЛП особенно важным, является доступность онкологической помощи и выполнение приказа МЗ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях», в т. ч. за счет оптимизации использования ЛП. В большинстве схем лекарственной терапии нет фиксированной дозы терапевтического средства, что приводит к большой вариабельности доз, а создание ОЦРХП позволяет снизить неиспользуемые остатки препаратов и тем самым увеличить количество пролеченных пациентов за счет снижения стоимости затрат на лечение.

Таблица 1. Сохранение финансовых средств ЛПУ за счет работы ОЦРХП (с 09.2014 по 02.2024)

Год	Экономия (млн руб.)	Прирост по сравнению с предыдущим годом (%)
2014 (4 мес.)	6,07	
2015	42,49	
2016	64,12	+50,1 %
2017	64,96	+1,3 %
2018	68,74	+5,6 %
2019	140,53	+104 %
2020	114,17	-18,7 %
2021	144,65	+26,7 %
2022	163,0	+12,7 %
2023	169,31	+0,2 %
2024 (9 мес.)	174,6	
Итого	1195,1	

Table 1. Financial savings achieved by the medical institution through the work of the centralized drug dilution department (September 2014 – February 2024)

Year	Savings (RUB million)	Increase over previous year (%)
2014 (4 months)	6.07	
2015	42.49	
2016	64.12	+50.1 %
2017	64.96	+1.3 %
2018	68.74	+5.6 %
2019	140.53	+104 %
2020	114.17	-18.7 %
2021	144.65	+26.7 %
2022	163.0	+12.7 %
2023	169.31	+0.2 %
2024 (9 months)	174.6	
Total	1195.1	

Разница между централизованным и децентрализованным разведением рассчитывается путем пересчета количества флаконов ЛП, которые были затребованы врачами клинических отделений и количеством фактически использованных флаконов препаратов в ОЦРХП. Далее учитывая стоимость закупки флакона в онкоцентре, вычисляется полученная экономия и суммируется с общим числом полученной стоимости всех «не используемых» остатков.

Наиболее часто специфическая внутривенная терапия проводилась пациентам РМЖ, КРР и раком легкого (24 %, 10 % и 8 % соответственно).

Максимальная стоимость затрат среди общего объема закупок (66 %) представляют собой иммунотерапевтические препараты. Количество «остатков» иммунотерапии в последнее время снизилось в связи с использованием фиксированной дозы препарата, соответствующей целому флакону. Экономия на стоимости введения ниволумаба в 2021 г. (когда расчет осуществлялся по весу пациента) составила 3,2 % от стоимости закупки. В 2020 г. топ 5 препаратов экономии составили следующие медикаменты: трастузумаб (33,9 млн руб.), бевацизумаб (17,2 млн руб.), трастузумаб-эмтанзин, ниволумаб и паклитаксел. А общая сумма экономии от средств на закупку лекарственных средств по этим препаратам составила почти 80 %. В 2021 г. при рациональном использовании остатков паклитаксела удалось сократить затраты за его закупку на 40 %. На рис. 4 изображены препараты с наибольшей долей экономии относительно их закупочной стоимости за 8 мес. 2021 г.

За последние годы многие тарифы КСГ стали дефицитными и являются нерентабельными для бюджета медицинской организации. Но с созданием ОЦРХП, например, комбинированная иммунотерапия +/- химиотерапия перестаёт быть убыточной для бюджета ЛПУ, а, следовательно, и повышает доступность медицинской помощи.

В табл. 1 представлена экономия бюджета ЛПУ за счет создания ОЦРПХ в различные годы.

За 10 лет учреждением было сэкономлено более 1 млрд руб., из них более 538 млн за последние 4 года.

Работа ОЦРХП в СПб ГБУЗ КНПЦСВМПо им. Н.П. Напалкова ручным методом полностью соответствует Европейским законам о лекарственных средствах и фармакопее [20]. Остается необходимость более детальной проработки нормативно-правовых документов, регламентирующих работу отделения и улучшение информационных систем по индивидуальному списанию ЛП.

При помощи сотрудников лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России был проведен расчет потребностей системы здравоохранения в РФ на примере объема закупок СПб ГБУЗ КНПЦСВМПо им. Н.П. Напалкова. На данной выборке стоимость препаратов в РФ за 2020 г. составила бы 110,3 млрд руб., а в 2021 г. — 105,3 млрд руб. Если снизить объем утилизируемых остатков путем централизованного разведения до 10 % (что подтверждается данными ОЦРХП), то объем экономии для РФ может составить 10,5–11 млрд руб. государственного бюджета ежегодно. Существуют пути для достижения еще большей оптимизации использования химиотерапевтических средств, которые требуют дополнительной апробации и внедрения в клиническую практику.

Несомненно, работа ОЦРХП выполняется несколько задач: снижение рисков токсичного воздействия на здоровье пациентов и медицинский персонал, повышает контроль за назначением ЛП и качеством приготавливаемых растворов, автоматизирует и делает «прозрачным» путь списания химиотерапевтических средств, снижает нагрузку на медицинских сестер клинических подразделений и стоимость лечения в среднем на 10 %.

Заключение

Одним из путей сохранения объема государственных гарантий и исполнения приказов, указанных в «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года» для онкологических пациентов, является рациональное использование химиотерапевтических препаратов. Экономия в 10 % на закупке ЛП за счет функционирования ОЦРХП является базовой и соответствует данным из литературных источников. В финансовом перерасчете для РФ это составляет более 10,5 млн руб. ежегодно. Успешный пример работы ОЦРХП в СПб ГБУЗ КНПЦСВМПо им. Н.П. Напалкова может быть образцом работы по ассигнованию денежных средств, выделенных на закупку противоопухолевых препаратов в других медицинских учреждениях России.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Financing
The study was performed without external funding.

Участие авторов
Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
All authors contributed equally to the preparation of the article for publication. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including the appropriate examination and resolution of questions relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen Y., Jia Y., Song W., et. al. Therapeutic potential of nitrogen mustard-based hybrid molecules. *Front Pharmacol*. 2018; 17(9): 1453.-DOI: 10.3389/fphar.2018.01453.
2. Needham D., Cohen J., Barrett A. The mechanism of damage to the bone marrow in systemic poisoning with mustard gas. *Biochem. J*. 1947; 41(4): 631-639.-DOI: 10.1042/bj0410631.
3. Ghanei M. Delayed haematological complications of mustard gas. *J. Appl. Toxicol*. 2004; 24(6): 493-495.-DOI: 10.1002/jat.1006.
4. Cairns J. The treatment of diseases and the war against cancer. *Sci Am*. 1985; 253(5): 51-59.-DOI: 10.1038/scientificamerican1185-51.
5. Duffy M. The war on cancer: are we winning? *Tumour Biol*. 2013; 34(3): 1275-1284.-DOI: 10.1007/s13277-013-0759-2.
6. Christakis P. The birth of chemotherapy at Yale. Bicentennial lecture series: surgery Grand Round. *Yale J. Biol. Med*. 2011; 84 (2): 169-172.
7. Vincent T., Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008; 68(21): 8643-8653.-DOI: 10.1158/0008-5472.
8. American Cancer Society. Chemotherapy Safety. 2024.-URL: https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-safety.html.
9. Hemminki K., Kyyrönen P., Lindbohm M. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidemiol. Community Health*. 1985; 39(2): 141-7.-DOI: 10.1136/jech.39.2.141.
10. Krstev S., Perunicić B., Vidaković A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med. Lav*. 2003; 94(5): 432-9.

11. Gabriele P., Airoldi M., Succo G., et al. Undifferentiated nasopharyngeal-type carcinoma in a nurse handling cytostatic agent. *Eur. J. Cancer* B *Oral Oncol*. 1993: 153-15.-DOI: 10.1016/0964-1955(93)90040-l.
12. Levin L., Holly E., Seward J. Bladder cancer in a 39-year-old femal pharmacist. *J. Natl. Cancer Inst*. 1993; 85(13): 1089-1091.-DOI: 10.1093/jnci/85.13.1089.
13. Тюляндин С.А., Самойленко И.В., Измерова Н.И., et al. Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами 2012. 2024.-URL: https://rosoncoweb.ru/standarts/medical_staff/001.pdf. [Tyulyandin S., Samoylenko I., Izmerova N., et. al. Guidelines for medical personnel on the safe handling of antitumor drugs 2012. 2024.-URL: https://rosoncoweb.ru/standarts/medical_staff/001.pdf (In Rus)].
14. Burgaz S. Karahalil B., Canhi Z., et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupational exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum. Exp. Toxicol*. 2002; 21(3): 129-135.-DOI: 10.1191/0960327102ht230oa.
15. Raveena R., Tejinder B., Genevieve G. et. al. Occupational exposure to chemotherapy of pharmacy personnel at a single centre. *Can J Hosp Pharm*. 2015; 68(2): 104-12.-DOI: 10.4212/cjhp.v68i2.1435.
16. Fuchs J., Hengstler J., Jung D. et al. DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat. Res*. 1995; 342(1-2): 17-23.-DOI: 10.1016/0165-1218(95)90086-1.
17. Nygren O., Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1997; 70(3): 209-214.-DOI: 10.1007/s004200050209.
18. Bach P., Conti R., Muller R. et.al. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ*. 2016; 352(i788).-DOI: 10.1136/bmj.i788.
19. Paul J. Sessink G., Graham S., et. al. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs European Policy Recommendations. Exposure to cytotoxic drugs recommendations. 2024.-URL: https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf.
20. Geersing T., Klous M., Franssen E., et al. Robotic compounding versus manual compounding of chemotherapy: Comparing dosing accuracy and precision. *Eur J. Pharm Sci*. 2020; 155: 105536.-DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105536.

Поступила в редакцию / Received / 28.10.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 20.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Альбина Сергеевна Жабина / Albina S. Zhabina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9749-8519; SPIN: 1724-7764; AuthorID: 803520.

Нуринисо Хамдуллоевна Абдулоева / Nuriniso Kh. Abduloeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5236-0241; SPIN: 3882-3299; AuthorID: 622911.

Федор Владимирович Моисеенко / Fedor V. Moiseenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2544-9042; SPIN: 7462-2225; AuthorID: 742761.

Никита Михайлович Волков / Nikita M. Volkov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6232-257X; SPIN: 1605-0256; AuthorID: 883973.

Виталий Викторович Егоренков / Vitaliy V. Egorenkov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7387-7573; AuthorID: 317294.

Радмила Александровна Рянжина / Radmila A. Ryanzhina / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0002-9370-3866.

Владимир Михайлович Моисеенко / Vladimir M. Moiseenko/ ORCID ID: https://orcid.org/0009-0002-9370-3866; SPIN: 8184-2980; AuthorID: 602994.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 618.146-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2293

© *М.И. Крылышкин[1], А.Л. Чернышова[1,2], А.А. Черняков[3], О.С. Диль[1], Ю.М. Трущук[3], Е.С. Марченко[4]*

Радикальная трахелэктомия: онкологические и репродуктивные результаты. Пятнадцатилетний опыт

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация
[3]Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск, Российская Федерация
[4]Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

© *Mikhail I. Krylyshkin[1], Alyona L. Chernyshova[1,2], Alexander A. Chernyakov[3], Olga S. Dil[1], Yulia M. Truschuk[3], Ekaterina S. Marchenko[4]*

Radical Trachelectomy: Oncological and Reproductive Results. Fifteen Years of Experience

[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, the Russian Federation
[2]Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, the Russian Federation
[3]Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, the Russian Federation
[4]Tomsk National Research State University, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Среди злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы рак шейки матки занимает лидирующие позиции по показателям как заболеваемости, так и смертности. Традиционное хирургическое лечение ранних стадий рака шейки матки приводит к удовлетворительным онкологическим результатам, однако необратимо снижает фертильность данной категории больных. В последние годы в клинической онкогинекологической практике активно внедряется способ органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии для лечения пациенток с инвазивным раком шейки матки.

Цель. Оценка репродуктивных и онкологических результатов у пациенток с инвазивным раком шейки матки, получивших органосохраняющее хирургическое лечение в объеме радикальной трахелэктомии с укреплением маточно-влагалищного анастомоза имплантом с памятью формы из никелида титана.

Материалы и методы. За период 2010–2024 гг. на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН и института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина были пролечены в объеме радикальной трахелэктомии с укреплением маточно-влагалищного анастомоза имплантом с памятью формы из никелида титана 168 пациенток с впервые выявленным диагнозом инвазивный рак шейки матки. Произведена оценка онкологических и репродуктивных результатов.

Результаты. Из общего числа больных всего зарегистрировано 39 беременностей. В настоящее время родились 28 здоровых детей. Две пациентки стали матерями дважды, одна женщина родила двойню. Медиана наблюдения за данной категорией больных составляет 89 ± 9,6 мес. У восьми женщин зарегистрированы рецидивы в различные сроки

Introduction. Among malignant neoplasms of the female reproductive system, cervical cancer (CC) is the leading cause of morbidity and mortality. Traditional surgical treatment of the early stages of CC leads to satisfactory oncological results, but irreversibly reduces the fertility of this group of patients. In recent years, a method of organ-preserving treatment such as radical trachelectomy (RT) has been actively introduced into clinical oncogynecological practice.

Aim. To evaluate reproductive and oncological outcomes in patients with invasive cervical cancer who underwent organ-sparing surgical treatment in the form of radical trachelectomy with reinforcement of the utero-vaginal anastomosis with a shape-memory titanium nickelide implant.

Materials and Methods. In 2010–2014, 168 patients with newly diagnosed invasive cervical cancer were treated with radical trachelectomy with reinforcement of the utero-vaginal anastomosis with a shape memory titanium nickelide implant at the Research Institute of Oncology of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences and the Institute of Oncology and Neurosurgery of the Meshalkin National Medical Research Center. Oncological and reproductive outcomes were evaluated.

Results. Of the total number of patients, a total of 39 pregnancies were registered. Currently, 28 healthy babies have been born. Two patients gave birth twice, and one woman gave birth to twins. The median follow-up for this category of patients is 89 ± 9.6 months. Eight women had recurrences at different follow-up periods, localized mainly in the area of the anas-

наблюдения с локализацией преимущественно в области анастомоза и подвздошных сосудов. Анализ менструальной функции показал, что продолжительность менструального цикла после хирургического лечения в объеме радикальной трахелэктомии составила 29 ± 4,7 дня и достоверно не отличалась от показателей перед операцией. Продолжительность менструаций также достоверно не отличалась до и после хирургического лечения.

Выводы. Совершенствование способа хирургического органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии с использованием технологий, разработанных в НИИ онкологии Томского НИМЦ, способствует улучшению репродуктивных результатов без ущерба для онкологической эффективности.

Ключевые слова: рак шейки матки; радикальная трахелэктомия; имплант; никелид титана

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(2): 409-416.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2293

tomosis and the iliac vessels. Analysis of menstrual function showed that the duration of the menstrual cycle after surgical treatment with radical trachelectomy was 29 ± 4.7 days and did not differ significantly from the preoperative values. The duration of menstruation was also not significantly different before and after surgical treatment.

Conclusion. Improving the method of surgical organ-preserving treatment, such as radical trachelectomy, using technologies developed at the Tomsk Scientific Research Institute of Oncology, improves reproductive outcomes without reducing oncological efficiency.

Keywords: cervical cancer; radical trachelectomy, implant; titanium nickelide

For Citation: Mikhail I. Krylyshkin, Alyona L. Chernyshova, Alexander A. Chernyakov, Olga S. Dil, Yulia M. Truschuk, Ekaterina S. Marchenko. Radical trachelectomy: oncological and reproductive results. Fifteen years of experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 409-416. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2293

✉ Контакты: Черняков Александр Алексеевич, a.cherniackow@yandex.ru

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) органов женской репродуктивной системы имеют наибольший удельный вес (более 40 %) в структуре онкологической патологии у женщин [1, 2]. При этом рак шейки матки (РШМ) традиционно занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости, уступая лишь раку молочной железы и ЗНО тела матки [3]. В 2023 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 15 986 новых верифицированных случаев РШМ. Средний возраст больных с диагнозом РШМ составляет 52 года, однако в последнее время наблюдается все большее распространение данной патологии среди женщин моложе 35 лет. Тенденция характерна не только для России, но и для мира в целом [4, 5]. Данные обстоятельства объясняют не только медицинскую, но и социальную сторону проблемы, особенно учитывая широкое распространение в современном мире отсроченного деторождения. Все эти аспекты диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методик органосохраняющего лечения инвазивного РШМ [6, 7].

Широкая конусовидная резекция шейки матки с выскабливанием цервикального канала является одной из таких. Однако у данного способа органосохраняющего лечения есть существенное ограничение, а именно стадия IA1 по FIGO. Таким образом, пациентки с более глубокой инвазией РШМ долгое время были вынуждены получать хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками (или без придатков), что, наряду с радикальностью проведенного лечения и удовлетворительными онкологическими результатами, безусловно, приводит к необратимой утрате фертильности [7, 8]. Редкость поражения яичников и распространения опухоли непосредственно на тело матки послужила поводом для развития такого метода органосохраняющего лечения инвазивного РШМ, как радикальная трахелэктомия (РТ) — полное удаление шейки матки с околошеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. При этом яичники, маточные трубы и тело матки с внутренним зевом остаются интактными в хирургическом отношении, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов [9].

Материалы и методы

В 1994 г. D. Dargent и соавт. впервые описали результаты лечения небольшой группы пациентов, перенесших радикальную вагинальную трахелэктомию с удовлетворительными онкологическими результатами [10].

В дальнейшем методика хирургического вмешательства была несколько дополнена и изменена английскими гинекологами Shepherd и соавт., а затем канадскими учеными Рой и Планте [11].

В 1997 г. A.L. Smith и L. Ungär предложили выполнять радикальную трахелэктомию с использованием абдоминального доступа, полагая, что такой вариант технически проще. Тогда же были получены первые положительные репродуктивные результаты — успешные случаи наступления беременности и родов [12].

В России пионером данной методики считается гинекологическое отделение Института онкологии им. П.А. Герцена. В 2005 г. профессором Новиковой Е.Г. была выполнена первая в нашей стране радикальная трахелэктомия и были сформулированы критерии отбора пациенток для данного вмешательства: репродуктивный

возраст, желание сохранить фертильность, стадия 1А1 с инвазией в лимфоваскулярное пространство, стадии 1А2 и 1В1 менее 4 см, гистологический вариант (плоскоклеточный рак или аденокарцинома), интактность верхней трети цервикального канала, отсутствие признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, отсутствие признаков бесплодия, возможность динамического наблюдения [13, 14].

В настоящее время достаточно большой опыт выполнения данного вида хирургического лечения имеет НИИ онкологии Томского НИМЦ, радикальная трахелэктомия в котором успешно проводится с 2010 г. В последнее время новаторская методология претерпела ряд изменений и модификаций для улучшения онкологических и репродуктивных результатов. В первую очередь активно используется концепция сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов (СЛУ). Для этого успешно применяется отечественный препарат на основе меченого технецием-99м оксида алюминия «Сентискан, 99mTc». За сутки до выполнения оперативного вмешательства производится инъекция радиофармпрепарата (РФП) в шейку матки. Утром в день проведения операции выполняется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) для определения локализации СЛУ. Интраоперационно при помощи гамма-зонда проводится идентификация СЛУ и их прецизионное удаление с морфологическим экспресс-исследованием. Биопсия СЛУ нацелена на улучшение диагностики микрометастазов при выполнении I этапа радикальной трахелэктомии — подвздошно-тазовой лимфаденэктомии, а также индивидуализации объема лимфодиссекции, снижения травматичности оперативного вмешательства и повышения качества жизни без ущерба для онкологических результатов [15, 16].

Как известно, шейка матки выполняет функцию запирательного аппарата матки в период беременности и способствует благоприятному вынашиванию и развитию плода в полости матки. Радикальная трахелэктомия подразумевает удаление шейки матки и формирование маточно-влагалищного анастомоза. В условиях отсутствия полноценного запирательного аппарата матки развивающийся плодный пузырь (амниотический мешок) неизбежно будет пролабировать во влагалище с последующей травматизацией его оболочек и инфицированием, что приведет к выкидышу. Во избежание этого применяют серкляж шейки матки с использованием различных материалов, однако эффективность метода достаточно низкая, а перечень возможных осложнений весьма высок: инфицирование, лигатурные свищи, прорезывание нитей и т.д. [17, 18, 19].

Для решения данной проблемы НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с лабораторией медицинских имплантов Томского государственного университета был разработан способ укрепления сформированного маточно-влагалищного анастомоза при помощи металлотрикотажного импланта из никелида титана. Непосредственно после ушивания маточно-влагалищного анастомоза непрерывной нитью данная зона укреплялась с внешней стороны сетчатым имплантатом с размером ячеек сетки от 3 до 5 мм, шириной 40–50 мм и длиной 70–80 мм, сплетенным в виде чулка из сверхэластичных никелид-титановых нитей диаметром 60–40 мкм с последующей фиксацией отдельными швами по периметру (рис. 3, 4, 5). Отдельно стоит отметить, что размеры металлотрикотажного импланта не препятствуют его прохождению через троакары, что позволяет использовать данную методику посредством лапароскопического доступа.

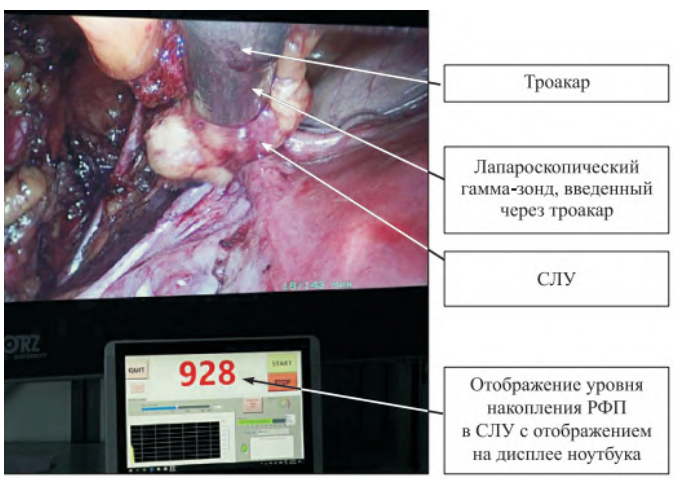


Рис. 1. Определение уровня накопления РФП (импульсы в секунду) в удаленном СЛУ
Fig. 1. Determination of radiopharmaceutical accumulation rate (pulses per second) in remote SLNs

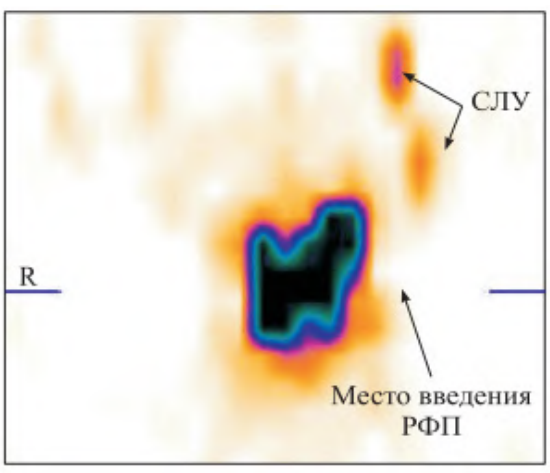


Рис. 2. ОФЭКТ пациентки с раком шейки матки (визуализация СЛУ)
Fig. 2. SPECT of a patient with cervical cancer (SLN imaging)

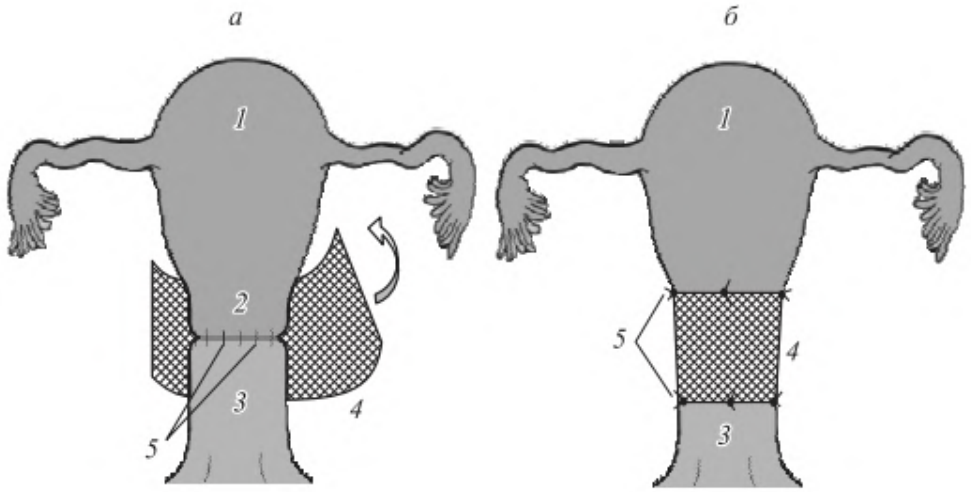


Рис. 3. Схематическое изображение зоны наложения и фиксации имплантата до (*а*) и после его укрепления (*б*).
1 — тело матки, *2* — цервикальный канал, *3* — влагалище, *4* — сетчатый имплантат, *5* — швы. Шейка матки удалена
Fig. 3. Schematic representation of the implant insertion and fixation zone before (a) and after its reinforcement (б).
1 - the uterine body, 2 - the cervical canal, 3 - the vagina, 4 - the mesh implant, 5 - the sutures. The cervix is removed

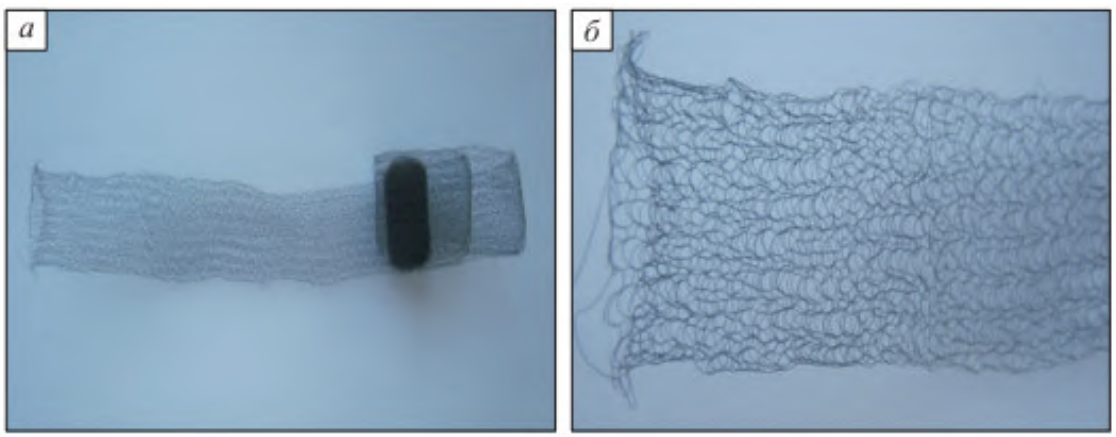


Рис. 4. Металлотрикотажный имплант из никелида титана;
а — диаметр нити чулка — 60–40 мкм, размер ячейки — 6–7 мм (патент РФ 2521848, 2014 г.); б — диаметр нити чулка — 20 мкм, размер ячейки — 4–5 мм (патент РФ 2661077, 2017 г.) [19]
Fig. 4. Titanium nickelide metallotricotage implant;
а — the diameter of the stocking thread is 60-40 microns, the mesh size is 6-7 mm (RF patent 2521848, 2014);
б — the diameter of the stocking thread is 20 microns, the mesh size is 4-5 mm (RF patent 2661077, 2017) [19]

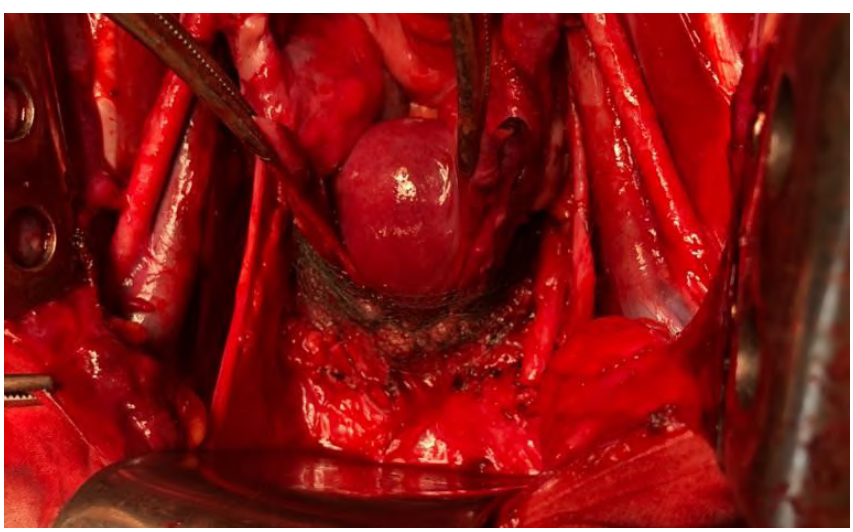


Рис. 5. Интраоперационный вид маточно-влагалищного анастомоза, укрепленного металлотрикотажным имплантом из никелида титана
Fig. 5. Intraoperative view of the uterovaginal anastomosis reinforced with a titanium nickelide implant

Результаты

Применение данного имплантата показало хорошую переносимость, отсутствие периоперационных осложнений. Проведенное исследование по оценке зоны анастомоза показало, что эпителизация зоны маточно-влагалищного анастомоза отмечена, в среднем, к 12 нед., а полная интеграция импланта в окружающие ткани происходит через 5–6 мес. Одной из положительных особенностей является то, что в последующем металлотрикотажный имплант не препятствует проведению ультразвукового мониторинга в период динамического наблюдения за пациенткой, а слабые рентгеноконтрастные свойства позволяют проводить КТ- и МРТ-исследования с минимальным присутствием артефактов [19].

Таким образом, можно сделать вывод о достаточно высокой эффективности металлотрикотажного импланта из никелида титана у больных раком шейки матки репродуктивного возраста. Его применение позволяет женщине самостоятельно выносить ребенка до поздних сроков и в последующем родить путем операции кесарево сечение [20].

Был проанализирован опыт проведения данного вида хирургического вмешательства на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ и института онкологии и нейрохирургии НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина: всего было проведено 168 операций, 72 из которых выполнены трансабдоминальным, а 96 — лапароскопическим доступом. Анализ анамнестических данных гинекологического паритета показал, что у 81 больной (48 %) не было детей до начала лечения, больше половины пациенток имели в анамнезе аборты и самопроизвольные выкидыши, в девяти случаях в анамнезе отмечалась внематочная беременность. Из всего числа пролеченных 102 пациентки сохранили репродуктивные намерения. Среди причин для отказа от дальнейших планов по рождению детей стали страх после перенесенного лечения за свое здоровье и здоровье ребенка, отсутствие полового партнера, социальные факторы. Было зарегистрировано 39 беременностей, из которых четыре наступили при помощи процедур вспомогательных репродуктивных технологий (три — по причине мужского фактора бесплодия, и одна — по поводу бесплодия неясного генеза), остальные — естественным путем.

Таблица. Оценка гормональной функции до операции и через 12 мес. после оперативного вмешательства

Показатель	*n* = 168	
	до операции	после операции
ЛГ, Ед/мл	17,4 ± 4,1	16,11 ± 3,3
ФСГ, Ед/мл	39,56 ± 5,4	52,5 ± 6,1
ЛГ/ФСГ	0,34 ± 0,03	0,32 ± 0,06
ПрЛ, нг/мг	7,44 ± 1,27	5,67 ± 1,67
Эстрадиол, нмоль/л	177,6 ± 21,34	177,2 ± 19,65
SHBG, нмоль/л	65,78 ± 7,56	88,5 ± 8,23
Прогестерон, нг/мл	0,544 ± 0,56	0,245 ± 0,42
Тестостерон, нг/мл	1,67 ± 1,67	3,06 ± 0,15

Примечание: ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ПрЛ — пролактин; SHBG — секс-стероид-связывающий глобулин.

Table. Assessment of hormonal function before surgery and 12 months after surgery

Parameter	*n* = 168	
	before surgery	after surgery
LH, Units/ml	17.4 ± 4.1	16.11 ± 3.3
FSH, Units/ml	39.56 ± 5.4	52.5 ± 6.1
LH/FSH	0.34 ± 0.03	0.32 ± 0.06
Prolactin, ng/mg	7.44 ± 1.27	5.67 ± 1.67
Estradiol, nmol/l	177.6 ± 21.34	177.2 ± 19.65
SHBG, nmol/l	65.78 ± 7.56	88.5 ± 8.23
Progesterone, ng/ml	0.544 ± 0.56	0.245 ± 0.42
Testosterone, ng/ml	1.67 ± 1.67	3.06 ± 0.15

Note: LH — luteinizing hormone; FSH — follicle stimulating hormone; SHBG — sex steroid binding globulin.

В настоящее время родились 28 здоровых детей. Две пациентки стали матерями дважды, одна женщина родила двойню. Кроме того, было зарегистрировано два выкидыша на сроках 7 и 19 нед., семь пациенток прервали беременность по социальным показаниям на малых сроках, две женщины беременны в настоящее время в сроках 24 и 32 нед.

Обсуждение

Изучение онкологической эффективности показало, что медиана наблюдения за данной категорией больных составляет 89 ± 9,6 мес. Зарегистрировано восемь рецидивов в различные сроки наблюдения с локализацией преимущественно в области анастомоза и подвздошных сосудов. Данные показатели согласуются с результатами целого ряда исследований и не отличаются от показателей выживаемости при проведении радикальных органоуносящих операций [21, 22, 23].

Анализ менструальной функции показал, что продолжительность менструального цикла после хирургического лечения в объеме радикальной трахелэктомии составила 29 ± 4,7 дня и достоверно не отличалась от показателей перед операцией. Продолжительность менструаций также не менялась до и после хирургического лечения. Если до операции нарушения менструального цикла наблюдались у семи (4,1 %) пациенток, то после хирургического лечения — у девяти (5,4 %) женщин. При этом нарушения овариально-менструального цикла имели разнообразный характер: от недостаточности лютеиновой фазы до вторичной аменореи. Гипоменструальный синдром выявлен у двух пациенток через 6 мес. после хирургического лечения. При оценке гормонального статуса у данной категории больных выявлено, что в исследуемой группе больных наблюдались достоверно значимые отличия показателей фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), прогестерона и тестостерона в послеоперационном периоде. Различия гормонального фона вероятнее всего объясняются изменением кровоснабжения матки после хирургического вмешательства [24, 25].

Заключение

Таким образом, продемонстрированный опыт показывает большие перспективы совершенствования органосохраняющего лечения в онкогинекологии; при этом актуальность практического применения методики биопсии СЛУ безусловна. Формирование запирательного аппарата матки при помощи металлотрикотажного импланта из никелида титана способствует вынашиванию беременности до срока, когда возможно проведение кесарева сечения, тем самым значимо улучшая репродуктивные результаты и нивелируя ряд акушерских рисков. Подводя итог, можно однозначно сделать вывод о необходимости ведения данной категории больных в тесной консолидации врачей акушеров-гинекологов, онкологов, репродуктологов и психологов для решения вопросов, касающихся способов достижения и вынашивания беременности в каждом отдельном случае.

Конфликт интересов
Авторы объявляют 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 the study were treated in routine clinical practice after obtaining informed consent for treatment. No patients' personal data were used in the study.

Участие авторов
Крылышкин М.И. — курация больных, сбор и обработка материала, написание текста.
Чернышова А.Л. — курация больных, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.
Черняков А.А. — курация больных, анализ литературных источников.
Трущук Ю.М. — курация больных, анализ литературы.
Диль О.С. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных.
Марченко Е.С. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, консультация по физико-технической части статьи.
Authors' contributions
Krylyshkin M.I. — managed the patients and performed the surgical treatment, collected and studied the material, drafted the article, analyzed and interpreted the data.
Chernyshova A.L. — managed patients and performed surgical treatment, critically reviewed the manuscript and provided valuable intellectual input.
Chernyakov A.A. — managed patients and performed surgical treatment, analyzed literary sources.
Truschuk Yu.M. — managed patients and performed surgical treatment, analyzed literature.
Dil O.S. — collected and processed the material, analyzed the obtained data.
Marchenko E.S. — collected and processed the material, analyzed the obtained data, gave consultation on the physico-technical part of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang S., Xu H., Zhang L., Qiao Y. Cervical cancer: epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020; 32(6): 720-28.-DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05.
2. Choi S., Ismail A., Pappas-Gogos G., Boussios S. HPV and cervical cancer: a review of epidemiology and screening uptake in the UK. *Pathogens*. 2023; 12: 298.-DOI: 10.3390/pathogens12020298.
3. Yang M., Du J., Lu H., et al. Global trends and age-specific incidence and mortality of cervical cancer from 1990 to 2019: an international comparative study based on the Global Burden of Disease. *BMJ Open.* 2022; 12(7): e055470.-DOI: 10.1136/bmjopen-2021-055470.
4. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 262 (Илл.). [Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. The state of oncological care for the Russian population in 2023. 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; 262(ill) (IN Rus)].
5. 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: 10.3322/caac.21834.
6. Под ред. Каприна А.Д., Ашрафяна Л.А., Стилиди И.С. Онкогинекология: Национальное руководство. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019; 384. (Национальные руководства).-ISBN 978-5-9704-5329-2.-DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384.-EDN RCNLIG. [Ed. by Kaprin A.D., Ashrafyan L.A., Stilidi I.S. Oncogynecology: A national guide. Moscow: GEOTAR-Media Publishing Group Limited Liability Company. 2019; 384. (National Guidelines).-ISBN 978-5-9704-5329-2.-DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384.-EDN RCNLIG (In Rus)].
7. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М., et al. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021; 17(3): 128-133.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Trushchuk Yu.M., et al. Modern approaches to the choice of treatment tactics in patients with cervical cancer. *Tumors of The Female Reproductive System.* 2021; 17(3): 128-133.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133 (In Rus)].
8. Хохлова с.В., Кравец О.А., Морхов К.Ю., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13(#3s2): 246-262. [Khokhlova S.V., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., et al. Practical recommendations for the drug treatment of cervical cancer. RUSSCO Practical Recommendations, Part 1. Malignant Tumors. 2023; 13(#3s2): 246-262 (In Rus)].
9. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., et al. Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки. Злокачественные опухоли. 2015; (2): 64-70.-DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-64-70. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., et al. Choosing the scope of surgical treatment in patients with cervical cancer. *Malignant tumors*. 2015; (2): 64-70.-DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-64-70 (In Rus)].
10. Shepherd J.H., Crawford R.A., Oram D.H. Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(8): 912-6.-DOI: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10238.x.
11. Plante M., Gregoire J., Renaud M.C., Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. Gynecol Oncol. 2011 May 1;121(2):290-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.345.
12. Smith J.R., Boyle D.C., Corless D.J., et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *BJOG: BJOG.* 1997; 104(10): 1196-1200.-DOI: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb10946.x.
13. Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Особенности функциональной и анатомической реабилитации после радикальной абдоминальной трахелэктомии. Проблемы репродукции. 2010; 1: 103-107. [Antipov V.A., Novikova E.G., Balakhontseva O.S., Shevchuk A.S. Functional and anatomic rehabilitation after radical abdominal trachelectomy. Problems of reproduction. 2010; 1: 103-107. (in Rus)].
14. Новикова Е.Г., Ронина Е.А., Чулкова О.В. Концепция органосохранного лечения в онкогинекологии. Практическая онкология. 2009; 1: 86-92. -URL: https://practical-oncology.ru/articles/239.pdf. [Novikova E.G., Ronina E.A., Chulkova O.V. The concept of organ-preserving treatment in oncogynecology. *Practical Oncology.* 2009; 1: 86-92.-URL: https://practical-oncology.ru/articles/239.pdf (In Rus)].
15. Патент № 2521848 C1 Российская Федерация, МПК A61B 17/42. Способ органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки: № 2013122527/14: заявл. 15.05.2013: опубл. 10.07.2014. А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Ю.М. Былина и др.; заявитель — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН).-EDN JGMMTR. [Patent 2521848 C1 Russian Federation, IPC A61B 17/42. Method of organ-preserving treatment of invasive cervical cancer: No. 2013122527/14: application 15.05.2013: published 10.07.2014. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Bylina Yu.M., et al.; the applicant is the Federal State Budgetary Institution “Scientific Research Institute of Oncology” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (FSBI “Research Institute of Oncology” SB RAMS).-EDN JGMMTR (In Rus)].
16. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin L.G., et al. Optimization of the extent of surgery in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer (the role of sentinel lymph nodes study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2016; 62(6): 807-811.- DOI: 10.1063/1.4960232.
17. Попов А.А., Федоров А.А., Вроцкая В.С., et al. Прегравидарная подготовка (цирклаж) после операций на шейке матки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015; 4(3): 39-42.-DOI: 10.17116/onkolog20154339-42. [Popov A.A., Fedorov A.A., Vrotskaya V.S., et al. Preconception preparation (cerclage) after radical cervical surgery. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2015; 4(3): 39-42.-DOI: 10.17116/onkolog20154339-42 (In Rus)].
18. Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., et al. Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании МРТ. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1(2): 64-70.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/145/147. [Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A., et al. Assessment of the extent of cervical cancer spread using magnetic resonance imaging. *Siberian*

Journal of Oncology. 2015; 1(2): 64-70.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/145/147 (In Rus)].

19. Патент № 2661077 C1 Российская Федерация, МПК A61B 17/42. Способ органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки: № 2017119671: заявл. 2017.06.05: опубл. 2018.07.11. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э., Марченко Е.С.; заявитель — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН). EDN JGMMTR.-URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2661077C1_20180711. [Patent 2661077 C1 Russian Federation, IPC A61B 17/42. Method of organ-preserving treatment of invasive cervical cancer: No 2017119671: application 2017.06.05: published 2018.07.11/ Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Gunter V.E., Marchenko E.S.; applicant Federal State Budgetary Institution "Scientific Research Institute of Oncology" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (FSBI "Research Institute of Oncology" WITH Russian Academy of Medical Sciences).-EDN JGMMTR.-URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2661077C1_20180711. (In Rus)].
20. Weishaupt J., Saidi S., Carter J. An Australian, single-centre study of surgical management outcomes for early-stage cervical cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2021; 61(1): 123-127.-DOI: 10.1111/ajo.13219.
21. Диль О.С., Чернышова А.Л., Балацкая Л.Н., et al. Современное состояние проблемы оценки качества жизни у больных раком шейки матки после органосохраняющего лечения. Опухоли женской репродуктивной системы. 2024; 20(2): 113-9. (In Russ.).-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-16-2-113-119. [Dil O.S., Chernyshova A.L., Balatskaya L.N., et al. The current state of the problem of assessing the quality of life in patients with cervical cancer after organ-preserving treatment. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2024; 20(2): 113-9.- DOI: 10.17650/1994-4098-2024-16-2-113-119 (In Rus)].
22. Hruda M., Robova H., Rob L., et al. Twenty years of experience with less radical fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: Oncological outcomes. *Gynecological Oncology.* 2021; 163(1): 100-104.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.07.031.
23. Mathevet p., Lécuru F., Uzan C., et al. Senticol 2 group. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). *EJC.* 2021; 148: 307-315.-DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.009.
24. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э., Марченко Е.С. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии. Вопросы онкологии. 2017; 63(5): 743-747.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-5-743-747. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Gunter V.E., Marchenko E.S. New surgical aspects of organ-preserving treatment in patients with invasive cervical cancer after radical trachelectomy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2017; 63(5): 743-747.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-5-743-747. (In Rus)].
25. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э., Марченко Е.С. Радикальная трахелэктомия: 10-летний опыт томского НИИ онкологии. Вопросы онкологии. 2019; 65(5): 715-20.-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-715-720. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Gunter V.E., Marchenko E.S. Radical trachelectomy: 10 years of experience at the Tomsk Research Institute of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2019; 65(5): 715-20.-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-5-715-720. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 27.01.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 27.02.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Михаил Иванович Крылышкин / Mikhail I. Krylyshkin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2459-4208.

Алена Леонидовна Чернышова / Alyona L. Chernyshova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8194-2811, Author (Scopus): 55220758100, SPIN: 2522-7513, Researcher (WOS): C-8608-2012.

Александр Алексеевич Черняков / Alexander A. Chernyakov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0829-0340, Author (Scopus): 1172939, SPIN: 6269-5998.

Юлия Михайловна Трушук / Yulia M. Truschuk / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5926-2601, Author (Scopus): 667545, SPIN: 9852-3387.

Ольга Сергеевна Диль / Olga S. Dil / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6562-7574, Author (Scopus): 1142135, SPIN: 7265-4352.

Екатерина Сергеевна Марченко / Ekaterina S. Marchenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4615-5270, Author (Scopus): 24832211500, Researcher (WOS): E-9914-2017.

Voprosy Onkologii = Problems in Oncology, 2025. T. 71, № 2
UDC 618.19-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2190

© *Yukihiro Hama, Etsuko Tate*

Salvage Adaptive Radiotherapy for Locally Advanced Breast Cancer with Axillary Lymph Node Involvement after Failure of Neoadjuvant Chemotherapy

Edogawa Hospital, Tokyo, Japan

© *Ю. Хама, Э. Татэ*

Адаптивная высокодозная лучевая терапия для лечения местнораспространенного рака молочной железы с вовлечением аксиллярных лимфатических узлов после неудачной неоадъювантной химиотерапии

Больница Эдогава, Токио, Япония

Introduction. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is the standard treatment for locally advanced triple-negative breast cancer (TNBC), but when ineffective, surgical resection becomes difficult.

Case Description. A 53-year-old woman was referred after failure of NAC for locally advanced TNBC on the right side with axillary lymph node involvement. After second-line NAC, the breast cancer was unresectable and high-dose adaptive radiotherapy was performed. The initial plan was to treat both the breast cancer and the axillary lymph node metastasis with rotational intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with simultaneously integrated boost (IMRT-SIB). After the initial plan was completed, an adaptive plan was created to treat the remaining breast cancer and axillary lymph nodes. One year after radiotherapy, both the breast cancer and the axillary lymph node metastases disappeared with no serious adverse events.

Conclusion. High-dose adaptive rotational IMRT-SIB may be an effective salvage treatment for locally advanced TNBC after failure of NAC.

Keywords: breast neoplasms; neoadjuvant therapy; image-guided radiotherapy; intensity-modulated radiotherapy

For Citation: Y. Hama, E. Tate. Salvage adaptive radiotherapy for locally advanced breast cancer with axillary lymph node involvement after failure of neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 417-420.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2190.

Введение. Неоадъювантная химиотерапия является стандартным методом лечения местнораспространенного трижды негативного рака молочной железы (ТН РМЖ), однако при ее неэффективности проведение хирургической резекции становится затруднительным.

Описание случая. 53-летняя женщина была направлена после неудачной неоадъювантной химиотерапии для лечения местнораспространенного ТН РМЖ с правой стороны с вовлечением аксиллярных лимфатических узлов. После второй линии неоадъювантной химиотерапии присутствовали противопоказания для хирургического лечения РМЖ, и была проведена высокодозная адаптивная лучевая терапия. Изначально планировалось лечить РМЖ и метастазы аксиллярных лимфатических узлов с помощью лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) с симультанным интегрированным бустом (IMRT-SIB). После завершения первоначального этапа был создан адаптивный план для лечения оставшегося РМЖ и аксиллярных лимфатических узлов. Через год после лучевой терапии РМЖ и метастазы аксиллярных лимфатических узлов исчезли без серьезных побочных эффектов.

Заключение. Лучевая терапия с модулированной интенсивностью с симультанным интегрированным бустом (IMRT-SIB) может быть эффективным методом лечения местнораспространенного ТН РМЖ после неудачной неоадъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: новообразования молочной железы; неоадъювантная терапия; лучевая терапия с визуальным контролем; лучевая терапия с модулированной интенсивностью

✉ Contacts: Yukihiro Hama, yjhama2005@yahoo.co.jp
✉ Контакты: Юкихиро Хама, yjhama2005@yahoo.co.jp

Introduction

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is a standard treatment approach for locally advanced triple-negative breast cancer (TNBC) to increase the likelihood of complete resection, allow less invasive surgery and provide valuable information about the tumor's response to chemotherapy [1]. However, if chemotherapy is not effective, surgical resection will be difficult and there is a risk that curative treatment will not be achieved. Here, we report a case of locally advanced TNBC with axillary lymph

node involvement successfully treated with high-dose adaptive radiotherapy using helical tomotherapy after failure of NAC.

Case Report

A 53-year-old woman was referred to our department after failure of NAC for locally advanced TNBC on the right side. The patient had undergone a left mastectomy for early breast cancer 10 years earlier, followed by adjuvant chemotherapy with doxorubicin cyclophosphamide, and docetaxel, and has had no recurrence since then. This time she developed stage IIB (cT2 N1 M0, AJCC, 8th ed.) TNBC on the right side and underwent NAC with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide. Despite the combination chemotherapy, the tumor grew slowly, so it was changed to docetaxel and bevacitumab. Contrary to the second line NAC, the tumor continued to grow and the patient was referred to our department for radiotherapy.

Whole-body F18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) revealed a hypermetabolic tumor in the right breast and ipsilateral axillary lymph nodes (Figures 1a and 1b), but there were no distant metastases. Contrast-enhanced CT showed strong rim enhancement of the right breast cancer (Figure 1c), but only two swollen axillary lymph nodes (Figure 1d). Contrast-enhanced MRI after gadolinium-based contrast agents showed an irregularly shaped breast cancer in the right breast with heterogeneous rim enhancement (Figure 1e). Axillary lymph nodes showed heterogeneous enhancement (Figure 1f). Chest wall involvement was suspected on physical examination and MRI, surgical resection was considered impossible, and she was to undergo radiotherapy. As the patient had no distant metastases and no complications, locoregional tumor control had the potential to not only prolong survival but also improve quality of life. High-dose adaptive radiotherapy with helical tomotherapy was performed to control the right breast cancer and ipsilateral axillary lymph node metastases.

This treatment protocol was approved by the institutional review board of TECC (Ref. RO201932), and all procedures were conducted in accordance with the 2013 revision of the Declaration of Helsinki. The patient signed informed consent for the publication of their data.

Radiotherapy treatment planning

The treatment protocol consisted of two courses of radiotherapy: the initial course consisted of rotational intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with simultaneous integrated boost (SIB) using helical tomotherapy (TomoTherapy®, Accuray, Madison, Wisconsin, United States). Gross tumor volume (GTV) was the visible extent of the right breast cancer and involved axillary lymph nodes as determined by contrast-enhanced CT and/or post-gadolinium T1-weighted MRI. The entire breast and axillary lymph nodes on the right side were included in the clinical target volume (CTV). Planning target volumes (PTVs) were created by adding 2–3 mm three-dimensional margins for GTV (PTVg) and CTV (PTVc). The prescribed doses for

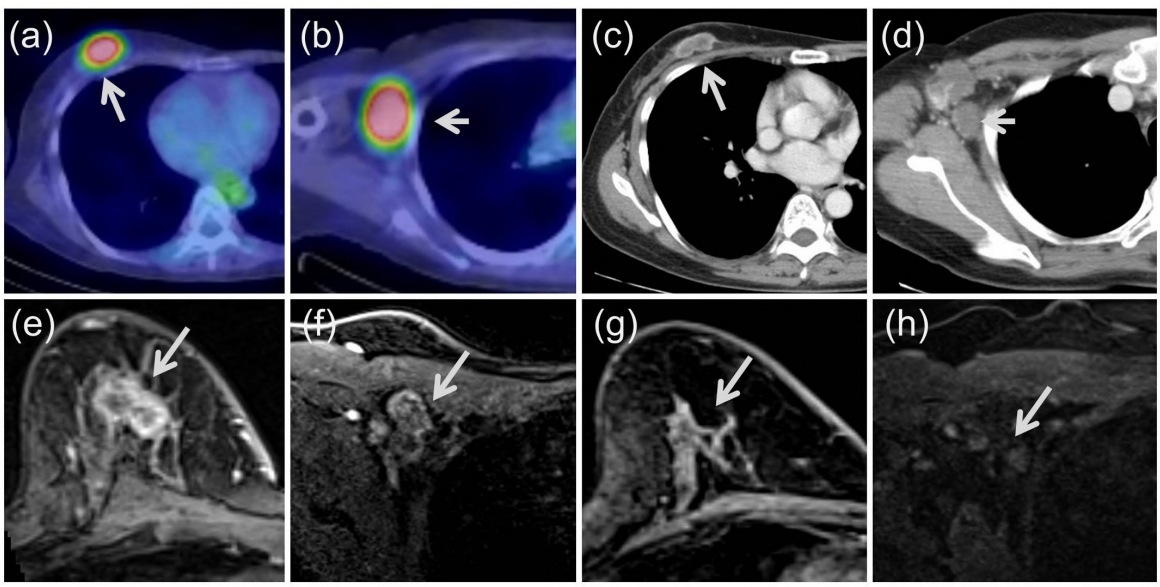


Fig. 1. F18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) /computed tomography (CT), contrast-enhanced CT, and post-gadolinium T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI). Hypermetabolic breast tumor (arrow) (a) and axillary lymph nodes (arrow) (b) were detected by FDG-PET/CT. Contrast-enhanced CT showed strong rim enhancement of the right breast cancer (arrow) (c), but minimal enhancement of the axillary lymph nodes (arrow) (d). Contrast-enhanced MRI showed an irregularly shaped breast cancer with heterogeneous rim enhancement (arrow) (e). Chest wall involvement was suspected due to adjacent tissue changes between the tumor and the chest wall. Axillary lymph nodes showed heterogeneous enhancement (arrow) (f). Contrast-enhanced MRI one year after high-dose adaptive radiotherapy showed no residual breast cancer (g) or axillary lymph node involvement (h)

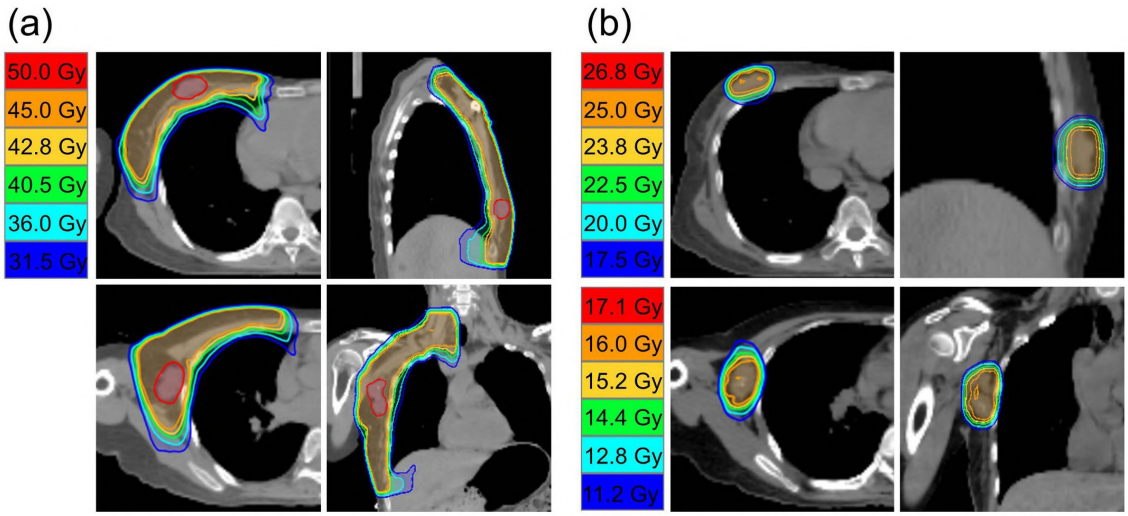


Fig. 2. Isodose lines of high-dose adaptive radiotherapy for the treatment of right breast cancer and axillary lymph node metastases
(a) Initial radiotherapy treatment planning. Upper left: Transverse section of right breast carcinoma. Upper right: Sagittal section of right breast carcinoma. Bottom left: Transverse section of right axillary lymph nodes. Bottom right: Coronal section of right axillary lymph nodes. (b) Adaptive radiotherapy treatment planning. Upper left: Transverse section of right breast carcinoma. Upper right: Sagittal section of right breast carcinoma. Bottom left: Transverse section of right axillary lymph nodes. Bottom right: Coronal section of right axillary lymph node

PTVg and PTVc were 50 and 45 Gy, respectively, in 25 fractions over 5 weeks (Figure 2a). Rotational IMRT with SIB was performed using helical tomotherapy. Immediately after the initial course, radiotherapy treatment planning was performed in the same manner as the initial planning (adaptive plan), and GTVs of the right breast cancer (GTVb) and metastatic axillary lymph nodes (GTVa) were determined. By adding 2-3 mm three-dimensional margins, PTVs were created for GTVb (PTVb) and GTVa (PTVa). In adaptive radiotherapy planning, the prescribed dose was 25 Gy in 8 fractions for PTVb and 16 Gy in 8 fractions for PTVa (Figure 2b).

Treatment Outcome

There was no grade 2 or higher adverse events during or after radiotherapy. Grade 1 dermatitis developed during radiotherapy, but gradually resolved within one month after completion of radiotherapy. On follow-up MRI, the right breast cancer and axillary lymph node metastasis gradually shrank and disappeared one year after radiotherapy (Figures 1g and h). MRI 18 months after radiotherapy showed no locoregional recurrence, but systemic metastases including liver metastases had developed. She was treated with systemic chemotherapy, including gemcitabine, eribulin and TS-1, but died of systemic metastases two years after radiotherapy. Until her death, there was no evidence of recurrence in the areas treated with high-dose adaptive radiotherapy.

Discussion

To our knowledge, this is the first report of successful local salvage radiotherapy for TNBC after failure of second-line NAC. NAC is usually effective in shrinking the tumor, but 20–30 % of patients are refractory to NAC and the tumor progresses despite NAC [2, 3]. If the tumor is refractory to NAC and continues to grow, it can be surgically removed if resectable, but if not, radical local treatment may be difficult. This case suggests the efficacy and safety of high-dose adaptive rotational IMRT-SIB for refractory TNBC with axillary lymph node involvement.

There are several advantages to this case report. First, by combining the advantages of both rotational IMRT-SIB and adaptive radiotherapy techniques, the appropriate dose of radiation could be delivered while minimizing toxicity to normal tissues. After the initial plan, the GTVs of the breast cancer and axillary lymph nodes shrank, so the GTVs in the adaptive plan became smaller, allowing the PTVs to be reduced. As a result, we believe that the radiation dose to normal tissue could be reduced. Second, this case report is the first to demonstrate that both breast cancer and axillary lymph node metastases can be controlled with radiotherapy alone. Further studies are warranted to confirm the feasibility and efficacy of high-dose adaptive IMRT-SIB for locally advanced breast cancer with axillary lymph node involvement.

There are several limitations to this case report. First, the treatment period is as long as 7 weeks. Since radiotherapy does not immediately shrink tumors, the time spent in the initial plan is considered necessary to reduce PTVs in the adaptive plan. Second, once first-line NAC was ineffective, it may have been better to undergo surgical resection without trying second-line NAC. However, at the end of first-line NAC, the breast cancer had invaded just above the chest wall and was considered unresectable.

Conclusion

In conclusion, a single case report cannot be generalized to other cases without further scientific verification, but high-dose adaptive rotational IMRT-SIB can control both breast cancer and axillary lymph node metastases without serious adverse events.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Funding
The study was performed without external funding.
Compliance with patient rights
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

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.

REFERENCES

1. Lin Y.Y., Gao H.F., Yang X., et al. Neoadjuvant therapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Breast*. 2022; 66: 126-135.-DOI: 10.1016/j.breast.2022.08.006.
2. Samiei S., Simons J.M., Engelen S.M.E., et al. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2021; 156(6): e210891.-DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0891.
3. Li Y., Zhang H., Merkher Y., et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2022; 15(1).-DOI: 10.1186/s13045-022-01341-0.

Received / 25.10.2024
Reviewed / 19.11.2024
Accepted for publication / 20.03.2025

Author Information / ORCID ID

Yukihiro Hama / ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0002-2845-6603.
Etsuko Tate / ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0002-2380-2802.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 615.065
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-2-421-426

© *Д.А. Маслова[1], А.В. Квашнин[1], Д.Х. Латипова[1,2], А.В. Новик[1,2], Г.М. Телетаева[1]*

Острая нейротоксичность как побочный эффект при использовании оксалиплатина у онкологических больных: описание клинического случая

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Darya A. Maslova[1], Anton V. Kvashnin[1], Dilorom Kh. Latipova[1,2], Aleksei V. Novik[1,2], Gulfija M. Teletaeva[1]*

Acute Neurotoxicity as an Adverse Event after Oxaliplatine Therapy in Cancer Patients: A Case Report

[1]N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Острая оксалиплатиновая нейропатия не привлекает к себе большого внимания и считается менее значимой с клинической точки зрения, чем хроническая форма, поскольку в большинстве случаев она носит преходящий характер и полностью обратима в течение 48–72 ч. Однако существует ряд сходств острой полинейропатии, вызванной различными химиотерапевтическими препаратами, с острым нарушением мозгового кровообращения; при этом следует отметить, что есть и явные различия, не всегда заметные клиницисту.

Описание случая. В статье представлен клинический случай острой нейротоксичности, возникший после первого введения оксалиплатина у женщины 47 лет, страдающей аденокарциномой поджелудочной железы. Через 4 ч от введения кратковременно появилась неврологическая симптоматика, схожая с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). После исключения ОНМК был использован опросник оксалиплатиновой нейропатии, показавший наличие 3-й степени тяжести нейропатии. Симптомы состояния стремительно регрессировали в течение 48 ч после отмены оксалиплатина. В статье описаны механизмы развития и клинические проявления нейротоксичности, а также клиническая картина перехода острой нейротоксичности в хроническую форму, возможность прогнозирования развития хронической нейропатии.

Заключение. Задачей исследования было повлиять на текущую практику онкологов, углубив понимание механизмов и клинических проявлений острой полинейропатии, вызванной оксалиплатином, улучшить диагностику острых форм нейропатии и упростить выявление пациентов с высоким риском хронической полинейропатии III–IV степени по CTCAE.

Ключевые слова: нейротоксичность; полинейропатия; злокачественные новообразования, противоопухолевая терапия, оксалиплатин

Для цитирования: Маслова Д.А., Квашнин А.В., Латипова Д.Х., Новик А.В., Телетаева Г.М. Острая нейро-

Introduction. Acute oxaliplatin neuropathy has not received much attention and is considered less clinically significant than the chronic form because most cases are transient and reversible within 48-72 hours. However, there are a number of similarities between acute polyneuropathy caused by various chemotherapeutic drugs and acute cerebrovascular accident, although it should be noted that there are also clear differences that are not always obvious to the clinician.

Case Description. The article presents a clinical case of acute neurotoxicity after the first administration of oxaliplatin in 47-year-old women with pancreatic adenocarcinoma. She developed neurological symptoms clinically similar to acute cerebrovascular accident (CVA) four hours after oxaliplatin administration. After exclusion of CVA, we used the Oxaliplatin-Associated Neurotoxicity Questionnaire (OANQ) which showed grade 3 neuropathy. Symptoms resolved rapidly within 48 hours after oxaliplatine discontinuation. The article describes the mechanisms of development and clinical manifestations of neurotoxicity. The clinical picture of the transition from acute to chronic neurotoxicity and the possibility of predicting the development of chronic neuropathy are also described.

Conclusion. We wanted to influence the current practice of oncologists by deepening the understanding of the mechanisms and clinical manifestations of acute oxaliplatin-induced polyneuropathy, improving the diagnosis of acute forms of neuropathy, and facilitating the identification of patients at high risk of chronic CTCAE grade III-IV polyneuropathy.

Keywords: neurotoxicity; polyneuropathy; malignant neoplasms, antitumor therapy, oxaliplatin

For Citation: Darya A. Maslova, Anton V. Kvashnin, Dilorom Kh. Latipova, Aleksei V. Novik, Gulfija M. Tele-

токсичность как побочный эффект при использовании оксалиплатина у онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 421-426.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-421-426

taeva. Acute neurotoxicity as adverse event after oxaliplatine therapy in cancer patients: A case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 421-426. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-421-426

✉ Контакты: Маслова Дарья Александровна, dariyadoktor@bk.ru

Введение

Острая полинейропатия, индуцированная химиопрепаратами, относится к наиболее распространенным токсическим проявлениям, при которых поражаются чувствительные волокна. Таксаны и оксалиплатин вызывают острую боль, которая после введения химиопрепарата регрессирует в течение нескольких дней. Кроме того, через несколько недель или месяцев от начала лечения могут возникнуть симптомы хронической нейропатии обусловленные накоплением нейротоксинов в пиковых концентрациях, которая, в свою очередь, поражает дистальные отделы конечностей [1]. Оксалиплатин вызывает острые нейротоксические эффекты у большинства онкологических больных в дозах от 85 до 130 мг/м^2. Острая периферическая нейротоксичность, вызванная оксалиплатином, характеризуется появлением вызванных холодом парестезий и/или дизестезий в дистальных отделах конечностей, в ротоглотке, включая периоральную, области глотки и гортани [2, 7, 8, 9].

В процессе биотрансформации оксалиплатина формируется оксалат, который является хелатором кальция и вызывает повышенную мышечную возбудимость, поскольку осаждает ионы в различных тканях. Оксалиплатин блокирует натриевый канал и кальциевый канал нейрона путем хелатирования ионов кальция под действием его метаболита. В частности, аномалии в ионных каналах вызывают спонтанную (эктопическую) разрядку и повышенную возбудимость нейронов в сенсорных Aβ-волокнах, реагирующих на легкие стимулы. Эффект объясняется снижением порога инициации потенциала действия. Таким образом, переход поврежденных афферентных нейронов в состояние повышенной возбудимости происходит не из-за синаптических изменений, а скорее из-за изменения внутренних свойств нейрональной мембраны. Предполагают, что натриевые каналы играют важную роль в возникновении эффектов острой болезненной оксалиплатиновой нейропатии, определяя возбудимость нейронов. В основе лежит замедление инактивации натриевых каналов, которое усиливается при воздействии холода [12, 14].

Острые нейропатии, вызванные цитостатической терапией, часто остаются без должной диагностики и лечения. В связи с этим мы представляем клинический случай острой полинейропатии, индуцированный введением оксалиплатина, в качестве иллюстраций возможных сложностей диагностики и ведения данного состояния.

Описание случая

Женщина 47 лет самостоятельно обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» для обследования и лечения по поводу опухоли головки поджелудочной железы.

По результатам лабораторно-инструментального обследования установлен диагноз рака головки поджелудочной железы (дуктальная аденокарцинома G3, cT2N1M0, стадия IIB). По решению онкологического консилиума запланирована неоадъювантная химиотерапия по схеме FOLFIRINOX.

Через 4 ч от начала введения оксалиплатина в рамках первого цикла терапии (введен в дозе 85 мг/м^2, фактически — 135 мг внутривенно за 2 ч), сразу после завершения введения иринотекана (180 мг/м^2, фактически — 280 мг в/в за 80 мин), появились жалобы на тошноту, затрудненную речь, заикание и осиплость голоса, заторможенность, дрожь в руках и ногах, ощущение нехватки воздуха. Во время осмотра в палате состояние пациентки расценивалось как средней тяжести за счет изменения уровня сознания без иных клинически значимых изменений. В неврологическом статусе: уровень сознания оглушение по шкале Глазго — 13 баллов. Пациентка заторможена. Лицевая мускулатура симметричная, скованность мышц челюсти, речь невнятная, голос тихий, явных парезов нет, снижение тонуса в левой руке. Менингеальных знаков нет. Тремор пальцев рук. Проба Ромберга не оценивалась по тяжести состояния. Индекс мобильности Ривермид 2, Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) — 7 баллов, шкала Рэнкин — 4 балла. В соматическом статусе — без клинически значимых отклонений.

Был использован «Опросник оксалиплатиновой нейропатии», который представляет собой описательный документ в формате ответов «да/нет», включающий оценку 11 наиболее распространенных симптомов при острой оксалиплатиновой нейропатии. Тяжесть оксалиплатиновой нейропатии классифицируют как 1-ю степень (1–2 симптома), 2-ю степень (3–4 симптома), 3-ю степень (5–8 симптомов) и 4-ю степень (9–11 симптомов) [6]. Итоговая оценка тяжести нейропатии у пациентки отражена в таблице.

Таблица. Оценка выраженности оксалиплатиновой нейропатии у пациентки на момент возникновения жалоб

Table. Assessment of the severity of oxaliplatin-induced neuropathy in the patient at the time of presentation with symptoms

Симптом / Symptom	Отсутствует / Absent	Присутствует / Present	Результат представленной пациентки / Result of the described patient
Холодовая периоральная парестезия / Cold perioral paresthesia	0	1	0
Холодовая дизестезия в области гортаноглотки / Cold dysesthesia in the laryngopharynx	0	1	0
Одышка / Dyspnea	0	1	1
Затрудненное глотание / Difficulty swallowing	0	1	1
Ларингоспазм / Laryngospasm	0	1	
Мышечные судороги / Muscle cramps	0	1	1
Скованность челюсти / Stiffness of the jaw	0	1	1
Фасцикуляции / Fasciculations	0	1	1
Изменения голоса / Voice changes	0	1	1
Птоз / Ptosis	0	1	0
Анизокория / Anisocoria	0	1	0
Всего (сумма) / Total (sum):		11	6

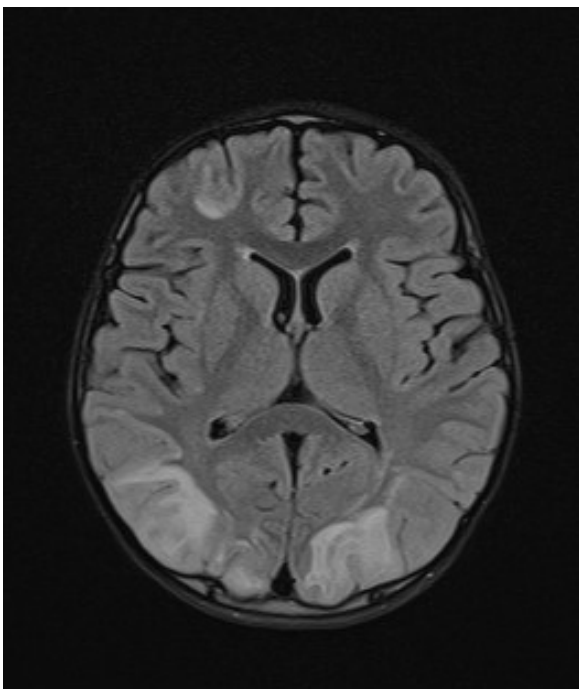


Рис. 1. МРТ головного мозга, PRES-синдром, острый период. Из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Fig. 1. MRI of the brain, PRES syndrome, acute period. From the archive of the Federal State Budgetary Institution “NMITS of Oncology named after N.N. Petrov” of the Ministry of Health of the Russian Federation

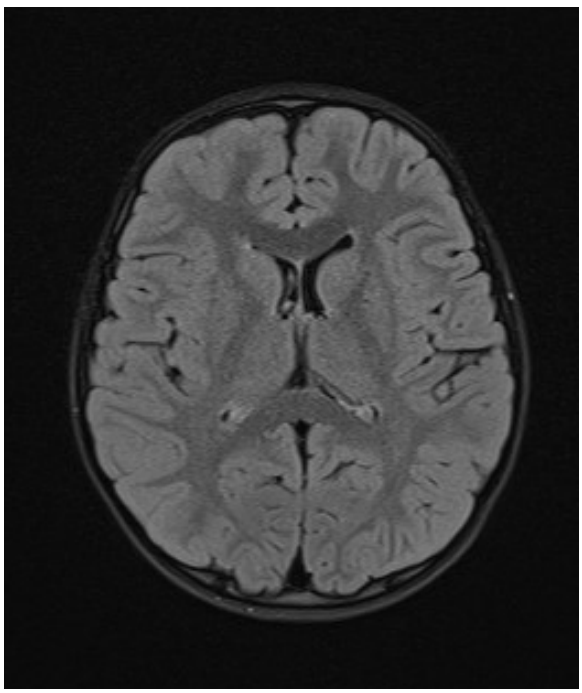


Рис. 2. МРТ головного мозга в динамике через 30 дней. Из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Fig. 2. Brain MRI, dynamics after 30 days. From the archive of the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology

После прерывания химиотерапии симптомы стремительно регрессировали за 48 ч. По результатам контрольного обследования эффект лечения был оценен как стабилизация. В течение ближайших 6 мес. выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция, а затем проведен цикл адъювантной полихимиотерапии. Через 6 мес. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде множественных метастазов в печени.

Обсуждение

Представленный клинический случай острой полинейропатии, вызванной оксалиплатином, вызвал сложности дифференциальной диагностики ввиду внезапно возникшего неврологического дефицита. Клиническая картина была представлена рядом симптомов, маскирующихся под острое нарушение мозгового кровообращения, но также наблюдались симптомы поражения периферической нервной системы, такие как тремор рук, скованность мышц челюсти.

По данным C.J. Teng и соавт. [15], на фоне применения оксалиплатина редко развиваются внутричерепные кровоизлияния или тромбозы. Тем не менее, возникший неврологический дефицит в виде общемозговой симптоматики и речевых нарушений нуждался в дифференциальной диагностике между острым нарушением мозгового кровообращения и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Кроме того, после применения оксиплатина наблюдался синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) [16]. Пример проявлений данного синдрома, встречавшийся нами в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, представлен на рис.1 и 2.

Это обратимое (длительностью 6–8 ч) нейротоксическое состояние, характеризующееся судорогами, головной болью, изменением зрения, парезом, тошнотой и изменением психического состояния [16]. Развитию симптомокомплекса предшествует внезапное повышение системного артериального давления и развитие вазогенного отека.

Однако ни признаков вазогенного отека, ни вторичных поражений мозга, ни дефектов контрастирования в легочных артериях в представленном случае при компьютерной томографии головного мозга и органов грудной клетки не выявлено. Также не было ни артериальной гипертензии, ни признаков, типичных для PRES-синдрома.

Быстрое начало и транзиторный характер неврологической симптоматики, ослабевающей в течение нескольких дней, привели к заключению, что имела место острая полинейропатия средней тяжести, вызванная оксалиплатином.

По данным крупных проспективных исследований, симптомы острой сенсорной оксалиплатиновой нейропатии в дистальных отделах кистей и стоп, а также в ротоглоточной области отмечаются у 95 % пациентов [3]. В проспективном многоцентровом исследовании, представленном в работе M. Lucchettac и соавт. [8], была проведена оценка частоты симптомов острой нейротоксичности оксалиплатина. Из 100 пациентов с колоректальным раком 84 перенесли острую полинейропатию вызванную оксалиплатиной, в том числе 45 пациентов (54,9 %) жаловались на одышку, челюстной спазм (26 %), фасцикуляции (25 %), судороги (20 %) и затрудненное глотание (18 %). Спазмы и судороги носили приступообразный характер с длительностью приступов от 1 до 5 мин. Гораздо реже сообщалось о голосовых (4%) и зрительных изменениях, птозе и псевдоларингоспазме (1 %) [4, 8]. В исследовании S. Greenc и соавт. 346 пациентов, получавших FOLFOX, 308 (89 %) испытали, по крайней мере, один из симптомов острой оксалиплатиновой нейропатии в течение первого цикла с усилением жалоб к третьему дню терапии, с последующим улучшением и ремиссией между последующими курсами лечения [5].

Вероятность встретить острую тяжелую полинейропатию достигает 30 %. В исследовании тяжести острой периферической нейропатии, вызванной оксалиплатином, у 170 пациентов с колоректальным раком среднее число симптомов, о которых сообщили пациенты с острой нейротоксичностью, составило 4 (диапазон — 1–7 симптомов). Согласно опроснику, 1-я степень тяжести нейропатии при окончательном анализе выявлена у 49 из 146 пациентов (33,6 %), 2-я степень — у 41 из 146 пациентов (28,1 %), 3-я степень — у 56 из 146 (38,4 %). В общей сложности, у 146 из 170 человек (85,9%) развилась острая нейропатия [8, 9, 12]. Было показано, что у пациентов с высокой балльной оценкой проявлений нейропатии во время первого цикла терапии впоследствии развивалась более тяжелая хроническая нейротоксичность [8, 13]. В исследовании N. Attal и соавт. (2009) было показано, что холодовая парестезия и дизэстезия, которые пациенты переживали на протяжении первых трех циклов химиотерапии, были связаны со степенью хронической боли, которую больные испытывали год спустя [11].

С другой стороны, оксалиплатиновая нейротоксичнсть проявляет себя также в виде нейромиотонии, которая клинически проявляется мышечными судорогами, спазмами и фасцикуляциями. Нейромиотонию связывают с мышеч-

ной гиперактивностью из-за нарушения работы потенциалзависимых калиевых каналов. Тем не менее, считается, что нарушение кинетики натриевых, а не калиевых каналов играет важную роль в модулировании тяжести острой оксалиплатиновой нейропатии [10, 11].

Заключение

Особенности реакций на первые введения нейротоксичных препаратов могут стать решающими в дифференциальной диагностике острой полинейропатии от нарушений мозгового кровообращения. Степень тяжести острой полинейропатии может послужить основой для предсказания ее перехода в хроническую форму. Представленный в описании случая опросник послужит эффективным инструментом для отбора пациентов, нуждающихся в нейропротекции.

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.
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. The patient gave written informed consent for the publication of his data.

Участие авторов
Телетаева Г.М., Маслова Д.А., Квашнин А.В. — идея публикации, написание текста клинического случая, анализ и интерпретация данных;
Телетаева Г.М., Маслова Д.А., Квашнин А.В., Новик А.В., Латипова Д.Х. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;
Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х. — научное редактирование.
Authors'contributions
Gulfija M. Teletaeva, Darya A. Maslova, Anton V. Kvashnin proposed the idea of publication, drafted the text of the clinical case, analyzed and interpreted the data;
Gulfija M. Teletaeva, Darya A. Maslova, Anton V. Kvashnin, Aleksei V. Novik, Dilorom Kh. Latipova reviewed publications on the topic of the article, performed technical editing, prepared the reference list;
Gulfija M. Teletaeva, Aleksei V. Novik, Dilorom Kh. Latipova carried out the scientific editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чубыкина С.В., Татаринова М.Ю., Авакян Г.Г. Нейропатическая боль, вызванная токсическим влиянием химиотерапии, у пациентов со злокачественными новообразованиями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 123(5): 7-12.-EDN: FFYPSD.-DOI: 10.17116/jnevro20231230517.-URL: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2023/5/1199772982023051007. [Chubykina S.V., Tatarinova M.U., Avakyan G.G. Neuropathic pain caused by the toxic effect of chemotherapy in patients with malignant neoplasms. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova*. 2023; 123(5): 7-12.-EDN: FFYPSD.-DOI: 10.17116/jnevro20231230517. URL: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2023/5/1199772982023051007 (in Rus)].
2. Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., et al. Неврологические осложнения Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2023; 13(3s2): 300-309.-DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-300-309.-URL: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-56.pdf. [Latipova D.Ch., Andreev V.V., Maslova D.A., et al. Neurological adverse events. *Malignant Tumors*. 2023; 13(3s2): 300-309.-DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-300-309.-URL: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-56.pdf (in Rus)].
3. Velasco R., Bruna J., Briani C., et al. Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(4): 392-398.-DOI: 10.1136/jnnp-2013-305334.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813745.
4. Bruna J., Videla S., Argyriou A.A., et al. Efficacy of a novel sigma-1 receptor antagonist for oxaliplatin-induced neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa clinical trial. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(1): 178-189.-DOI: 10.1007/s13311-017-0572-5.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28924870.
5. Green S., Holton A. Drug-induced peripheral neuropathy. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 2016; 300(1): 1159-1162.-DOI: 10.1097/fad.0000000000000020.-URL: https://journals.lww.com/adversedrugreactbull/fulltext/2016/10000/drug_induced_peripheral_neuropathy.1.aspx.
6. Kerckhove N., Collin A., Conde S., et al. Long-Term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 86.-DOI: 10.3389/fphar.2017.00086.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286483.
7. Balayssac D., Ferrier J., Descoeur J., et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10(3): 407-417.-DOI: 10.1517/14740338.2011.543417.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210753.
8. Lucchetta M., Lonardi S., Bergamo F., et al. Incidence of atypical acute nerve hyperexcitability symptoms in oxaliplatin-treated patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 70(6): 899-902.-DOI: 10.1007/s00280-012-2006-8.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108696.
9. Argyriou A.A., Cavaletti G., Briani C., et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer.* 2013; 119(2): 438-444.-DOI: 10.1002/cncr.27732.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786764.
10. Pachman D.R., Qin R., Seisler D., et al. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505). *Support Care Cancer.* 2016; 24(12): 5059-5068.-

DOI: 10.1007/s00520-016-3373-1.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27534963.

11. Attal N., Bouhassira D., Gautron M., et al. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. Pain. 2009; 144(3): 245-252.-DOI: 10.1016/j.pain.2009.03.024.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457614.
12. Jaggi A.S., Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. Toxicology. 2012; 291(1-3): 1-9.-DOI: 10.1016/j.tox.2011.10.019.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079234.
13. North R.Y., Lazaro T.T., Dougherty P.M. Ectopic spontaneous afferent activity and neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2018; 65 (CN_suppl_1): 49-54.-DOI: 10.1093/neuros/nyy119.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31076785.
14. Argyriou A.A., Park S.B., Bruna J., Cavaletti G. Voltage-gated sodium channel dysfunction and the search for other satellite channels in relation to acute oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst*. 2019; 24(4): 360-361.-DOI: 10.1111/jns.12354.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31696990.
15. Teng C.J., Hsieh Y.Y., Chen K.W., et al. Sudden-onset pancytopenia with intracranial hemorrhage after oxaliplatin treatment: a case report and literature review. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(1): 125-129.-DOI: 10.1093/jjco/hyq162.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20826449.
16. Janjua T.K., Hassan M., Afridi H.K., Zahid N.A. Oxaliplatin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *BMJ Case Rep*. 2017; 2017.-DOI: 10.1136/bcr-2017-221571.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978604.

Поступила в редакцию / Received / 19.09.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 15.11.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Дарья Александровна Маслова / Darya A. Maslova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1824-3023.

Антон Валерьевич Квашнин / Anton V. Kvashnin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1024-2113.

Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8906-0370 SPIN: 5124-5881.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2430-4709 SPIN: 4549-7885.

Гульфия Митхатовна Телетаева / Gulfija M. Teletaeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1824-6888 SPIN: 1234-5678.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 2
УДК 616.62-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2209

© *Л.А. Строкова[1,2], К.В. Багрей[1], А.С. Грищенков[1,3], И.А. Бехтерева[1,4,5], И.З. Бикбов[3]*

Редкий случай метастатического поражения семенного пузырька при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[5]Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Liudmila A. Strokova[1,2], Kirill V. Bagrey[1], Alexander S. Grishchenkov[1,3], Irina A. Bekhtereva[1,4,5], Ilgam Z. Bikbov[3]*

The Rare Case of Metastatic Lesion of the Seminal Vesicle in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

[1]North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Private Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation
[4]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
[5]Private University Saint Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, the Russian Federation

Рак мочевого пузыря является наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыводящих путей. Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря составляет около 70 % всех новых случаев заболевания. При данной форме злокачественного процесса отдаленное метастазирование без местного прогрессирования — крайне редкое явление. В настоящей статье представлен клинический случай успешной диагностики метастатического поражения семенного пузырька при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. После обследования, включающего пункционную биопсию семенного пузырька, пациент прошел курс полихимиотерапии и по настоящее время остается без признаков рецидива онкологического процесса.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря; отдаленное метастазирование; семенной пузырек; ультразвуковое исследование; магнитно-резонансная томография

Для цитирования: 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. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (2): 427-432.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2209

Bladder cancer is the most common malignant neoplasm of the urinary tract. Non-muscle invasive bladder cancer accounts for about 70 % of all new cases of this disease. In this form of the malignant process, distant metastasis without local progression is an extremely rare phenomenon. This article presents a clinical case of successful diagnosis of metastatic lesions of the seminal vesicle in non-muscle invasive bladder cancer. Following investigation, including a puncture biopsy of the seminal vesicle, the patient underwent a course of multi-agent chemotherapy and to date has shown no signs of recurrence of the oncological process.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer; distant metastasis; seminal vesicle; ultrasound examination; magnetic resonance imaging

For Citation: Liudmila A. Strokova, Kirill V. Bagrey, Alexander S. Grishchenkov, Irina A. Bekhtereva, Ilgam Z. Bikbov. The rare case of metastatic lesion of the seminal vesicle in non-muscle invasive bladder cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(2): 427-432. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2209

✉ Контакты: Багрей Кирилл Вячеславович, bagreykv@yandex.ru

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — наиболее часто встречающаяся форма злокачественных новообразований мочевыводящих путей. Ежегодно в мире регистрируется до полумиллиона новых случаев опухолей мочевого пузыря (МП), большая часть из которых представлена уротелиальными карциномами [1]. В структуре онкологической заболеваемости населения РФ РМП занимает 9-е место среди мужчин и 16-е среди женщин. На 100 тыс. населения стандартизированный показатель заболеваемости составил 11,93 для мужчин и 2,12 для женщин. Отмечается, что за последние 10 лет прирост заболеваемости РМП составляет, по данным отечественной статистики, около 10 % для обоих полов. Стандартизованный показатель смертности для мужчин и женщин — 3,74 и 0,51 соответственно. В структуре населения России средний возраст мужчин с данной патологией — 67,3 года, женщин — 69,8 [2].

При мышечно-неинвазивном РМП (МНРМП) патологический процесс ограничен слизистой (стадия Ta, карцинома *in situ* по классификации TNM) или максимум подслизистым слоем стенки (стадия T1) без заинтересованности мышечной оболочки пузырной стенки. МНРМП составляет около 70 % всех впервые диагностированных форм РМП [3].

Как правило, пациенты МНРМП рассматриваются как наиболее перспективные и в плане прогноза, и по показателям качества жизни. В первую очередь это связано с тем, что радикальное хирургическое вмешательство при МНРМП часто ограничивается органосохраняющей операцией в виде трансуретральной резекции МП (ТУР МП) с последующей внутрипузырной терапией [4, 5].

В большинстве случаев при отсутствии местного рецидивирования МНРМП не сопровождается формированием отдаленных метастазов. Однако иногда подобные изменения диагностируются — в 5 % случаев МНРМП может сопровождаться метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов [6]. Также отмечено, что МНРМП редко метастазирует в отдаленные области без прогрессирования процесса непосредственно в МП, и среди преобладающих локализаций отдаленного метастазирования, кроме лимфатических узлов, указывают кости и легкие [7, 8].

В доступной литературе не было найдено описание случаев метастатического поражения семенных пузырьков (СП) при МНРМП. Представляем клинический случай отдаленного метастазирования в СП при МНРМП без признаков местного прогрессирования.

Клинический случай

Пациент П., 57 лет, госпитализирован с жалобами на постоянные ноющие боли в подвздошной области слева, слабость, на высоте болей — повышение температуры тела ежедневно до 37,5 °С.

Считает себя больным около трех месяцев, когда указанные жалобы возникли после проведенного хирургического лечения по поводу косой левосторонней паховой грыжи (лапароскопическая пластика пахового канала). В течение месяца отмечает прогрессирование болей (учащение болевых эпизодов с нарастанием интенсивности болей), что послужило поводом обращения к врачу.

Объективно — в зоне оперативного лечения левосторонней паховой грыжи видимых изменений не выявлено. Лабораторные показатели: уровень лейкоцитов — на верхней границе нормы с незначительным нейтрофилезом, СРБ 22,41 мг/л.

Из анамнеза известно, что два года назад перенес ТУР МП по поводу образования. По результатам гистологического исследования — папиллярная уротелиальная карцинома МП с единичными мелкими фокусами инвазии в собственную пластинку слизистой, низкой степени злокачественности (умеренной степени дифференцировки) G2, мышечный слой — без признаков опухолевого роста (РМП pT1N0M0G2). Также проведено несколько сеансов фотодинамической терапии, интрапузырная химиотерапия доксорубицином. Пациент получал курсами внутрипузырную адъювантную иммунотерапию с визуальным контролем зоны операции, позже в периоде динамического наблюдения была проведена контрольная реТУР стенки МП в зоне операции, по результатам которой признаков опухолевой ткани в операционном материале не выявлено. За 6 мес. до настоящей госпитализации выполнена контрольная цистоскопия — слизистая МП, в том числе и в зоне послеоперационного рубца, без патологических изменений, показания к ТУР-биопсии отсутствуют.

Инструментальные исследования:

ТРУЗИ органов малого таза: МП без признаков наличия патологических образований. Правый СП нормальных размеров и структуры. Левый СП увеличен в размерах до 55 × 35 × 45 мм с выраженно неоднородной гипоэхогенной структурой, отмечается значительная гиперваскуляризация по всему объему пузырька, граница с основанием простаты, с прилежащей жировой клетчаткой малого таза и стенкой левого мочеточника нечеткая — инфильтративный рост (?) (рис. 1). Совокупность описанных признаков в левом СП была расценена как злокачественный процесс. Рекомендовано проведение МРТ малого таза.

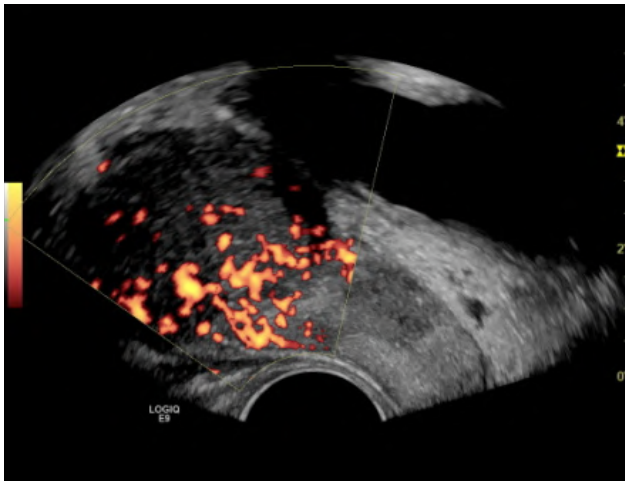


Рис. 1. УЗИ левого семенного пузырька (трансректальный доступ). Значительно увеличенный левый семенной пузырек с интенсивной васкуляризацией (режим энергетического допплера)
Fig. 1. Ultrasound of the left seminal vesicle (transrectal access). Significantly enlarged left seminal vesicle with intense vascularization (power Doppler mode)

Результаты МРТ органов малого таза с контрастированием (препарат Гадовист, 7,5 мл): левый семенной пузырек представлен овальной формы новообразованием с четкими и неровными наружными контурами (отграничен изогипоинтенсивной капсулой на Т1- и Т2-ВИ, толщиной до 4 мм), размерами 40 × 43 × 36 мм, деформирует стенку МП и основание предстательной железы. Содержимое новообразования неоднородное, характеризуется изоинтенсивным МР-сигналом на Т1-, Т2-ВИ и гиперинтенсивным на DWI (b = 1000) с ограничением на измеряемом коэффициенте диффузии — вероятно, гной. Отмечается интенсивное накопление контрастного вещества капсулой новообразования, внутреннее содержимое не накапливает его; внутренняя поверхность капсулы — «бухтообразная» (рис. 2). Окружающая жировая клетчатка — с признаками отечных изменений. Правый СП — умеренного наполнения, без патологических изменений. Заключение: МР-признаки жидкостного новообразования левого СП. Учитывая клинические и лабораторные данные, сигнальные характеристики — более вероятно, абсцесс семенного пузырька.

Ввиду разночтения результатов визуальных модальностей, было принято решение с целью морфологической верификации провести трансректальную мультифокальную биопсию образования в проекции левого СП под УЗ-навигацией, в результате которой был получен материал в количестве трех биоптатов.

Результаты гистологического исследования: опухолевые клетки — крупного размера, ядра гиперхромные, цитоплазма обильная, эозинофильная, отмечается уротелиальная дифференцировка. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия цитокератина 7, цитокератина 20 и GATA-3 в большинстве опухолевых клеток. Экспрессии PSA, PSAP и CA 125 в опухолевых клетках не обнаружено. Заключение: совокупность результатов гистологического и иммуногистохимического исследования соответствуют метастазу уротелиальной карциномы (рис. 3).

На основании полученных данных пациенту был установлен диагноз: МНРМП, метастатическое поражение левого СП, и была назначена полихимиотерапия. На фоне проводимого лечения самочувствие пациента улучшилось, жалобы значительно купированы. Рекомендовано динамическое наблюдение.

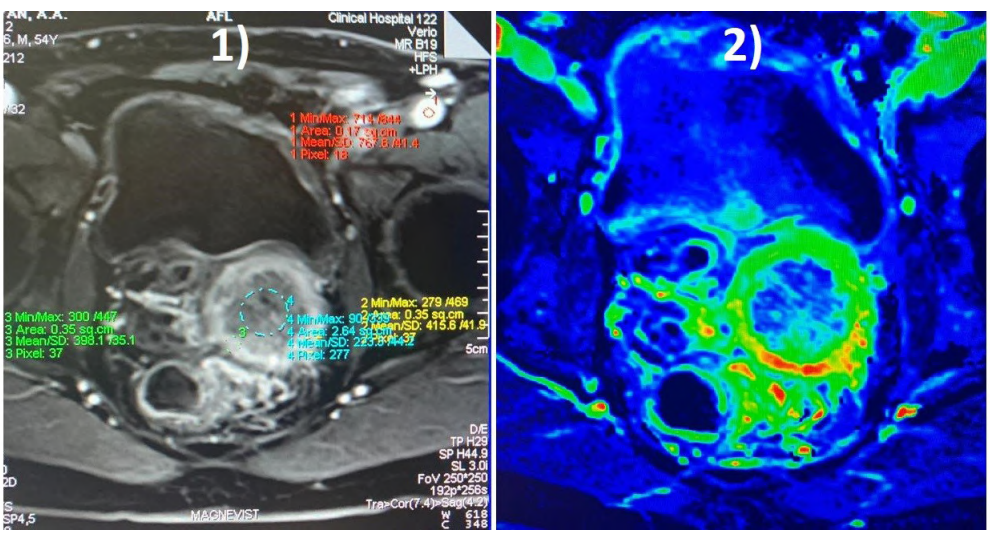


Рис. 2. МРТ органов малого таза с контрастированием. 1) Выявляется жидкостное инкапсулированное новообразование левого семенного пузырька. 2) Отмечается интенсивное накопление контрастного вещества капсулой новообразования левого семенного пузырька
Fig. 2. MRI of the pelvic organs with contrast. 1) A fluid-encapsulated neoplasm of the left seminal vesicle is visible. 2) There is an intense accumulation of contrast through the capsule of the neoplasm of the left seminal vesicle

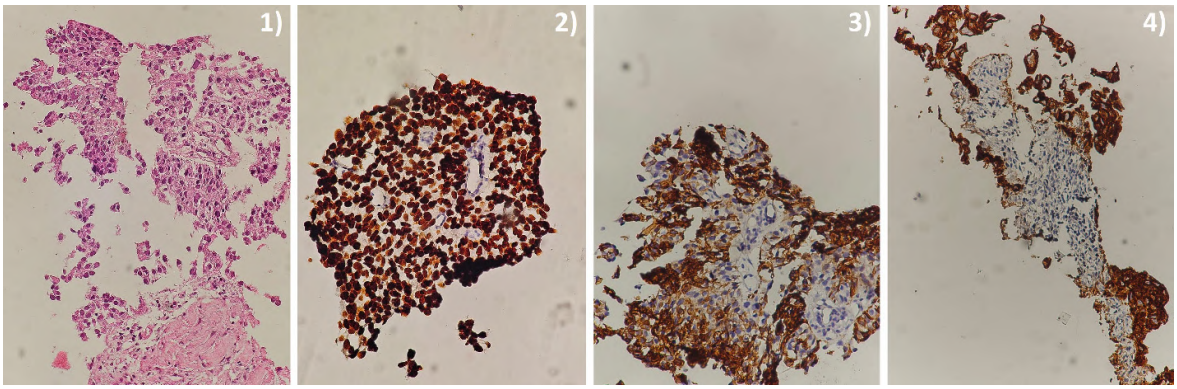


Рис. 3. Микропрепараты биопсии семенного пузырька с фокусом опухоли: 1) окраска гематоксилином и эозином, ×200; 2), 3), 4) — иммуногистохимическая реакция, ×200: выраженная ядерная экспрессия GATA-3 в большинстве опухолевых клеток (2), положительная реакция с антителом к цитокератину 20 (3) и цитокератину 7 (4) в большинстве опухолевых клеток
Fig. 3. Microscopic preparations of a seminal vesicle biopsy with a tumour focus: 1) hematoxylin and eosin stain, magnification 200; 2), 3), 4) — immunohistochemical reaction, magnification 200: pronounced nuclear expression of GATA-3 in most tumor cells (2), a positive reaction with an antibody against cytokeratin 20 (3) and cytokeratin 7 (4) in most tumor cells

При динамическом ТРУЗИ через 6 мес. отмечается уменьшение размеров левого СП, существенное снижение его внутритканевого кровотока (рис. 4).

Через 18 мес. после завершения терапии — левый СП уменьшен в размерах до 25 × 6 мм, имеет однородную гиперэхогенную структуры, кровоток не определяется (рис. 5).

Также и при контрольной МРТ органов малого таза через два года были констатированы фиброзные изменения левого СП, данных об активности патологического процесса не выявлено (рис. 6).

Обсуждение

МНРМП представляет собой большинство впервые выявленных форм новообразований МП. Расценивается как наиболее благоприятная стадия заболевания, для которой не свойственно отдаленное метастазирование без местного прогрессирования. Метастатический РМП остается агрессивным заболеванием, связанным с ограничением возможностей лечения, что сопровождается отчетливым снижением выживаемости [9]. До 20 % пациентов в конечном итоге умирают в связи с метастатическим поражением других органов и систем. У значительной части больных развиваются как внутрипузырные, так и внепузырные рецидивы [10].

Форма метастатического МНРМП (мМНРМП) в настоящее время зафиксирована в малом числе публикаций и фигурирует в виде описания нескольких десятков клинических случаев. В исследовании Xu T. и соавт. (2022), проанализировавших 46 зарегистрированных случаев мМНРМП, показано, что основными органами-мишенями являлись легкие (15 случаев),

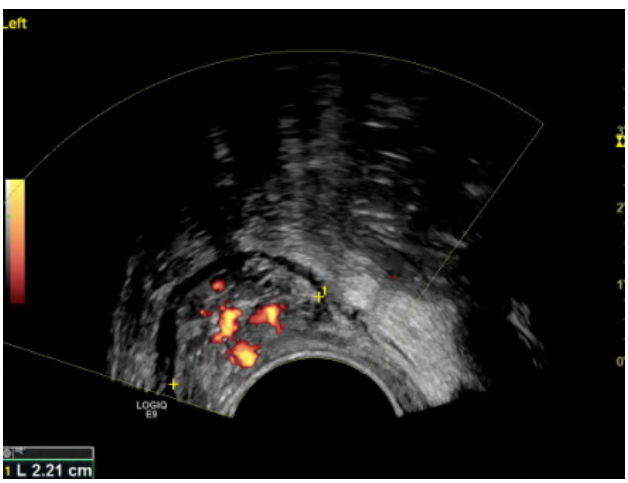


Рис. 4. УЗИ левого семенного пузырька (трансректальный доступ) через 6 мес. после начала лечения. Отмечается уменьшение его размеров и снижение васкуляризации (режим энергетического допплера)
Fig. 4. Ultrasound of the left seminal vesicle (transrectal access) 6 months after the start of treatment. There is a decrease in its size and a decrease in vascularization (energy Doppler mode)

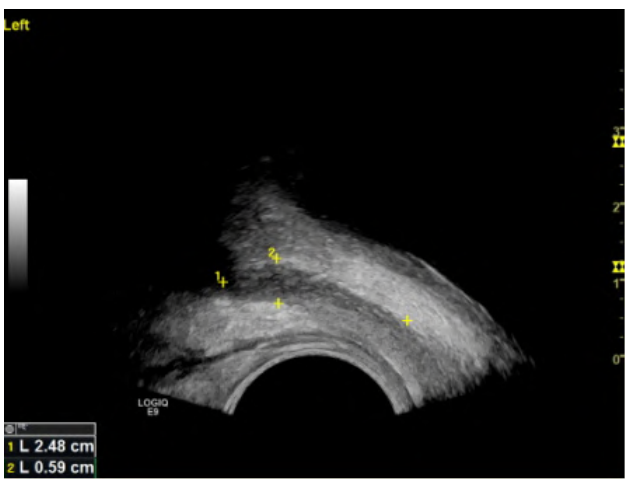


Рис. 5. УЗИ левого семенного пузырька (трансректальный доступ) через 18 мес. от начала лечения. Семенной пузырек уменьшен в размерах, однородной гиперэхогенной структуры, аваскулярный
Fig. 5. Ultrasound of the left seminal vesicle (transrectal access) 18 months after the start of treatment. The seminal vesicle is reduced in size, of a homogeneous hyperechoic structure and is avascular

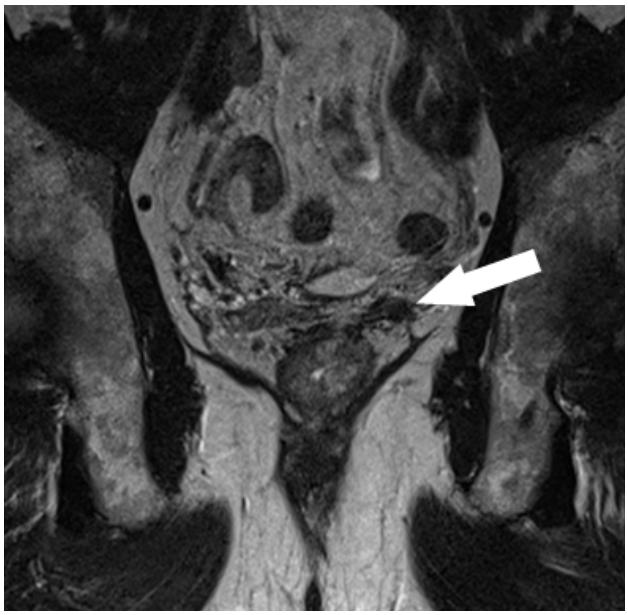


Рис. 6. МРТ органов малого таза с контрастированием. Признаки фиброзных изменений левого семенного пузырька (белая стрелка), *вероятно, фиброзные изменения новообразования — лечебный патоморфоз*
Fig. 6. MRI of the pelvic organs with contrast. Signs of fibrous changes in the left seminal vesicle (white arrow), probably fibrous changes in the neoplasm — therapeutic pathomorphosis

кости (11) и отдаленные лимфатические узлы (8). Также в качестве редких локализаций метастатического поражения фигурировали: органы ЦНС (5), женская половая система (4), печень (3). Крайне редко метастатически поражались: поджелудочная железа (1), толстая кишка (1), кожа (1), орбита (1), яички (1), брюшина (1). У большей части пациентов метастазы были обнаружены в одной локализации. Но у четырех пациентов выявлены метастазы редкой локализации, при этом поражение было установлено одномоментно в нескольких органах. Так, у одного мужчины было выявлено поражение парааортальных лимфатических узлов и двусторонние метастазы в яичках. У одной пациентки было зафиксировано сочетанное поражение яичников, труб и матки [8]. В доступной литературе описания метастатического поражения семенного пузырька при МНРМП нами не установлено.

Представленный клинический случай ориентирует лечащих врачей на сохранение онкологической настороженности у пациентов с МНРМП, расширяет диапазон возможных метастатических локализаций у данной категории больных. Кроме описания редкой локализации метастатического поражения при МНРМП, данный клинический случай демонстрирует пример результативного междисциплинарного взаимодействия специалистов с реализацией эффективной траектории диагностического поиска, что привело к хорошим результатам лечения и стойкой ремиссии.

Заключение

Метастатическое поражение СП у больного МНРМП без признаков местного рецидивирования является редким клиническим случаем, не описанным в доступной литературе. Данное клиническое наблюдение представляет интерес, поскольку из-за редкой встречаемости форма мМНРМП все еще плохо изучена и часто остается недиагностированной. Многообразие неспецифических симптомов может повлечь за собой недооценку истинной тяжести состояния пациента и выбор неверного направления диагностического поиска, а соответственно, и лечения. Повышение осведомленности врачей по данному вопросу способствует улучшению диагностики и эффективности лечения таких пациентов. Перспектива создания глобальной базы данных по этой редкой форме МНРМП позволит оптимизировать алгоритм эффективной диагностики и лечения.

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. Получено информированное согласие на публикацию данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Строкова Л.А. — участие в обследовании пациента, подготовка данных литературы, написание статьи, научное редактирование;
Багрей К.В. — подготовка данных литературы, написание статьи, научное редактирование;
Грищенков А.С. — участие в обследовании пациента, научное редактирование;
Бехтерева И.А. — проведение иммуногистохимического исследования, научное редактирование;
Бикбов И.З. — подготовка данных литературы, написание статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты статьи, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE.

Liudmila A. Strokova participated in the examination of the patients, prepared literature data, drafted the article, performed scientific editing;
Kirill V. Bagrey prepared literature data, drafted the article, performed scientific editing;
Alexander S. Grishchenkov participated in the examination of the patients, performed scientific editing;
Irina A. Bekhtereva performed immunohistochemical examination, performed critical revision;
Ilgam Z. Bikbov prepared the literature data, drafted the article.
All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including proper verification and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel RL., 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(3): 209-249.-DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году. Заболеваемость и смертность. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024; 276.-ISBN 978-5-85502-298-8. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019. Morbidity and mortality. Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute − branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024; 276.-ISBN 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
3. Isharwal S., Konety B. Non-muscle invasive bladder cancer risk stratification. *Indian J Urol*. 2015; 31(4): 289-96.-DOI: 10.4103/0970-1591.166445.
4. Suarez-Ibarrola R., Soria F., Abufaraj M., et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int*. 2019; 123(4): 646-650.-DOI: 10.1111/bju.14557.
5. Hurle R., Contieri R., Casale P., et al. Midterm follow-up (3 years) confirms and extends short-term results of intravesical gemcitabine as bladder-preserving treatment for non-muscle-invasive bladder cancer after BCG failure. *Urol Oncol*. 2021; 39(3): 195.e7-195.e13.-DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.09.017.
6. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19(3): 666-75.-DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666.
7. Matthews P.N., Madden M., Bidgood K.A., et al. The clinicopathological features of metastatic superficial papillary bladder cancer. *J Urol*. 1984; 132(5): 904-6.-DOI: 10.1016/s0022-5347(17)49939-3.
8. Xu T., Gu W., Wang X., et al. Distant metastasis without regional progression in non-muscle invasive bladder cancer: case report and pooled analysis of literature. *World J Surg Oncol*. 2022; 20(1): 226.-DOI: 10.1186/s12957-022-02664-5.
9. Garrido-Abad P., Martin L.G., Zarra K.V., et al. Metastatic non-muscle invasive bladder can-cer with cervical lymph node metastasis. *Int Braz J Urol*. 2019; 45(6): 1270-1274.-DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0421.
10. Woldu S.L., Bagrodia A., Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2017; 119(3): 371-380.-DOI: 10.1111/bju.13760.

Поступила в редакцию / Received / 08.11.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information

Людмила Александровна Строкова / Liudmila A. Strokova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2053-6502; SPIN: 4687-0694.

Кирилл Вячеславович Багрей / Kirill V. Bagrey / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-8011-5775; SPIN: 8512-0481.

Александр Сергеевич Грищенков / Alexander S. Grishchenkov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0910-6904; SPIN: 5654-0112.

Ирина Анатольевна Бехтерева / Irina A. Bekhtereva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5206-3367; SPIN: 3954-2873.

Ильгам Загирович Бикбов / Ilgam Z. Bikbov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0007-2098-5045.

Профессор Георгий Иванович Гафтон (к 75-летию со дня рождения)

Георгий Иванович Гафтон — главный хирург клиники Национального медицинского центра онкологии имени Н.Н. Петрова доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ.

Родился 13 января 1950 г. в Молдавской ССР.

После окончания в 1973 г. с отличием лечебного факультета Кишиневского государственного медицинского института прошел путь от аспиранта до заведующего научным отделением общей онкологии и урологии и главного хирурга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В 1978 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Цитологическая диагностика сарком мягких тканей (клинико-морфологические параллели)».

На протяжении своего профессионального пути Георгий Иванович демонстрировал как научные, так и организационные навыки. Он стал одним из первых в Санкт-Петербурге, кто применил методику проведения пункций новообразований под контролем ультразвукового исследования. Лично им было выполнено более 10 тысяч пункций новообразований различных локализаций, включая мягкие ткани конечностей и туловища, забрюшинные новообразования, а также такие органы, как печень, почки и поджелудочная железа.

Георгий Иванович внедрил методы эндоваскулярной хирургии лечения рака почки. Он разработал методику химиоэмболизации артериального русла почки при местнораспространенном опухолевом процессе, что позволило увеличить показания к оперативному лечению на 60–70 % и существенно снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, и провел более 300 подобных операций.

В 2003 г. Г.И. Гафтон защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Гастрокардиоэзофагеальный рак (клиника, диагностика, лечение и реабилитация)».

С 2004 по 2016 г. возглавлял хирургическое отделение общей онкологии и урологии.

Георгий Иванович одним из первых в России освоил и внедрил в практику здравоохранения методику изолированной регионарной перфузии конечностей при злокачественных новообразованиях кожи, мягких тканей и костей.

Благодаря Г.И. Гафтону в клинике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова начал применяться способ эндопротезирования при опухолевых заболеваниях опорно-двигательного аппарата, что дало возможность перейти от ампутационной хирургии к органосохраняющим операциям. Профессор обладает навыками эндопротезирования, охватывающими различные локализации, начиная от лучезапястного сустава и заканчивая костями таза.

Кроме научно-практической работы, Георгий Иванович уделяет большое внимание педагогической деятельности. В 2004 г. он был избран доцентом кафедры онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, а в 2006 г. стал профессором этой же кафедры.

Регулярно передает свои знания студентам, аспирантам и клиническим ординаторам института.

Высококвалифицированный специалист, владеющий передовыми медицинскими технологиями, обладает высокой хирургической техникой, постоянно повышает свой профессиональный уровень. Хирург высшей квалификационной категории, ежегодно самостоятельно выполняет более 200 оперативных вмешательств повышенной сложности.

Эксперт Российской академии наук, Европейской ассоциации хирургов-онкологов. Член совета Хирургического общества им. Н.И. Пирогова, Российского общества онкологов, член правления Европейской Восточной группы по изучению сарком и Российской ассоциации специалистов по проблемам меланомы. Также является членом редакционной коллегии журналов «Вопросы онкологии» и «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи». Более 10 лет входит в составы административного и диссертационного ученых советов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Автор 360 научных работ, 26 учебных пособий, шести патентов, соавтор шести монографий. Научный руководитель исследовательского центра, на базе которого идет работа над восемью зарубежными проектами.

Георгий Иванович Гафтон — отличный организатор, внимательный и чуткий врач, а также надежный коллега. Он предъявляет высокие требования как к себе, так и к своим подчиненным. Благодаря профессиональному подходу Г.И. Гафтон заслужил уважение и доверие как среди сотрудников, так и пациентов. Обладает высокой трудоспособностью и личной ответственностью.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ и редакционная коллегия журнала «Вопросы онкологии» от всей души поздравляют Георгия Ивановича с юбилеем! Желаем крепкого здоровья, счастья и дальнейших успехов в практической деятельности и научной работе на благо отечественного здравоохранения!

Академик Мамед Джавадович Алиев (к 70-летию со дня рождения)

Мамед Джавадович Алиев родился 8 апреля 1955 г. в семье врачей в г. Курган-Тюбе (Таджикская АССР). Его отец был хирургом-травматологом, заведующим кафедрой травматологии и ортопедии, мать — врачом-гинекологом. Через пять лет семья Мамеда Джавадовича переехала в г. Баку.

После окончания института М.Д. Алиев начал трудовую деятельность анестезиологом-реаниматологом в реанимационном отделении Республиканской клинической больницы (г. Баку). С 1982 г. работал травматологом-ортопедом в клинике Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей. В 1983 г. М.Д. Алиев поступил в аспирантуру в Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, где под руководством профессора В.Д. Дедовой защитил кандидатскую диссертацию по вопросам лечения осложненных вывихов бедра у детей. В 1988 г. он возвратился в Баку в клинику травматологии и ортопедии, где два года занимал должность заведующего отделением ортопедии. В 1990 г. для работы над докторской диссертацией Мамед Джавадович был направлен в Москву в клинику акад. Н.Н. Трапезникова — Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (ныне — Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина). В 1992 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную опухолям опорно-двигательного аппарата, и продолжил работу в этом центре.

В 1998 г. М.Д. Алиеву присвоено звание профессора онкологии. Мамед Джавадович основал ряд новейших направлений в отечественной медицине, среди которых — хирургическое лечение опухолей позвоночника и таза, грудной стенки и микро- и реконструктивно-сосудистая хирургия в онкологии. В 1999 г. за разработку и внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения остеогенной саркомы он был удостоен Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники.

В 2001 г., после смерти своего учителя академика Н.Н. Трапезникова, М.Д. Алиев возглавил научную школу этого выдающегося ученого. В отделе общей онкологии под его руководством активно используются комбинированные подходы к лечению сарком костей, мягких тканей и опухолей кожи. В практику внедрена методика изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии конечностей. Активное развитие получила сосудистая хирургия и микрохирургия при выполнении больным с саркомами реконструктивно-пластических операций, что позволило повысить число органосохраняющих вмешательств.

В 2003 г. М.Д. Алиев избран членом-корреспондентом Российской академии наук (РАН) по специальности «онкоортопедия». В 2004 г. Мамед Джавадович назначен заместителем директора по научной работе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина и директором Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии.

Под руководством М.Д. Алиева продолжил работу и отдел общей онкологии, который к тому моменту включал три отделения: опухолей опорно-двигательного аппарата, вертебральной хирургии, реконструктивной и пластической онкохирургии. Специалисты отдела выполняют сложнейшие высокотехнологичные операции по поводу опухолей костей, мягких тканей и кожи, разрабатывают новые методы лечения редких видов новообразований. В Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии ученики и коллеги М.Д. Алиева проводят исследования в области создания противоопухолевых вакцин, совершенствуют методику трансплантации от частично совместимых доноров.

В 2005 г. М.Д. Алиев стал заслуженным деятелем науки РФ, в 2006 г. — лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники. В 2007 г. на очередной сессии Академии медицинских наук РФ Мамеда Джавадовича избрали академиком, а в 2011 г. он стал действительным членом Российской академии наук. Многие годы М.Д. Алиев был председателем ученого совета Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, председателем диссертационного совета, председателем ученого совета Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Российской академии медицинских наук.

В 2009 г. по инициативе М.Д. Алиева создана Восточно-европейская группа по изучению саркома (East-European Sarcoma Group), объединившая ведущих специалистов в России и других странах мира, основной задачей которой является улучшение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с саркомами костей, мягких тканей, а также научная и образовательная деятельность в данной сфере. Мамед Джавадович является председателем редакционной коллегии и главным редактором научно-практического журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», который издает это сообщество.

В 2017 г. М.Д. Алиев стал членом президиума РАН, заместителем академика-секретаря, руководителем секции клинической физиологии отделения физиологических наук РАН, председателем научного совета по фундаментальной медицине.

В 2017 г. М.Д. Алиев ушел с постов заместителя директора по научной и лечебной работе и директора Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. С 2019 г. Мамед Джавадович является советником генерального директора Национального медицинского исследовательского центра радиологии, готовит научные кадры и ведет активную хирургическую деятельность.

Мамед Джавадович — член редакционных коллегий пяти научных медицинских журналов. Под его руководством защищены 16 кандидатских и 17 докторских диссертаций. Он является членом Европейской организации онкологов по проведению международных протоколов (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC), Международного общества ортопедов-травматологов (Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie, SICOT), Европейского общества опухолей опорно-двигательного аппарата (European Musculo-Skeletal Oncology Society, EMSOS).

Автор шести научных монографий, двух методических пособий, пяти книг, более 500 научных работ, опубликованных как в России, так и в других странах. В 2024 г. за разработку и внедрение персонифицированного подхода к эндопротезированию для замещения сложнопрофильных пострезекционных и посттравматических дефектов опорно-двигательной системы М.Д. Алиев удостоен премии Правительства РФ.

Выдающийся ученый, блестящий клиницист с непререкаемым профессиональным авторитетом, основоположник технологий во взрослой и детской онкологии, Мамед Джавадович создал одну из самых влиятельных научно-практических школ онкоортопедии России, Содружества Независимых Государств и Европы.

От всей души поздравляем Мамеда Джавадовича с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейшей успешной реализации всех творческих планов!

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ и редколлегия журнала «Вопросы онкологии» присоединяются к поздравлениям и желают юбиляру крепкого здоровья и новых свершений во всех начинаниях!