

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

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1928 ГОДА



150 ЛЕТ

2—2026

TOM 72 VOL. 72

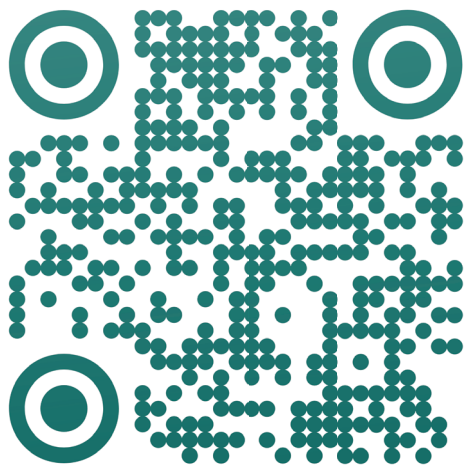
PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

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

17 ИЮНЯ 2026 ГОДА (ВКЛЮЧИТЕЛЬНО)
- ОКОНЧАНИЕ РЕГИСТРАЦИИ
НА БЕСПЛАТНЫЕ ПАКЕТЫ УЧАСТИЯ

ОЧНО И ОНЛАЙН



www.forum-onco.ru



150 ЛЕТ Н.Н. ПЕТРОВУ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ГОСТИНИЦА «ПРИБАЛТИЙСКАЯ»

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2026 год (Приказ №782 от 30.12.2025)

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

2 ТОМ 72 2026

ОСНОВАН В 1928 ГОДУ

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

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

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

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



УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

FOUNDER

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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/0000-0003-3061-6108

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Журнал выходит 6 раз в год

Рассылается по подписке

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

Рукописи принимаются на сайте журнала:

<http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия,

Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала:

journal@voprosyonkologii.ru

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

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47,

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

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

Секретарь Главного редактора: И.М. Быкова

Редактор: Е.Д. Герасимова

Корректор: А.С. Комарова

Переводчик: А.Ю. Токарева

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

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

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 640. Тираж 100 экз.

Подписано в печать: 07.05.2025

Дата выхода в свет: 08.05.2025

Отпечатано в ООО «ЛАДОГА ПРИНТ»,

СПб., ул. Александра Матросова, 8к1, 248

© АННМО «Вопросы онкологии»

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

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

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

The magazine is published six times a year

Distribution by subscription

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

Manuscripts are accepted at official website

<http://voprosyonkologii.ru>

Editorial office address: 197758, Russia,

St.Petersburg, Pesochny village,

68 Leningradskaya street

E-mail: journal@voprosyonkologii.ru

Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»

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

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

Publisher office address: 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: 640. The circulation is 100 copies

Signed to print: 07.05.2026

Published by: 08.05.2026

Printed in «LADOGA PRINT»,

St. Petersburg, 8k1, Alexander Matrosov street, 248

© ANSMO «Questions of Oncology»

СТАТИСТИКА

Комаров Ю.И., Хидишян К.Е., Сергеев Е.В.,
Гусаров М.В., Туманова Ю.И., Хайлова Ж.В.,
Каприн А.Д., Омеляновский В.В., Беляев А.М.

**Меланома кожи в СЗФО: анализ
заболеваемости и смертности по стадиям
и полу с 2009 по 2023 гг.**

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

Слугина Е.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л.,
Ефремова Н.А., Гирдюк Д.В., Балдуева И.А.

**DENDRON-2: эффективность и безопасность
иммунотерапии дендритно-клеточной
вакциной CaTeVac в сочетании со стандартной
химиотерапией у больных с глиальными
опухолями ЦНС. Первые результаты**

Мацко М.В., Улитин А.Ю., Раменский В.В.,
Кальменс В.Я., Колосова М.С., Мацко Е.Д.,
Бакшеева А.О., Джеус Е.И., Кашко К.А.,
Имянитов Е.Н., Мацко Д.Е.

**Прогнозирование анапластической
трансформации глиом низкой степени
злокачественности с помощью клинических,
рентгенологических и молекулярных маркеров:
промежуточные результаты проспективного
исследования**

Петроченко Д.В., Станоевич И.В.

**Клиническое значение оценки системной
концентрации микроэлементов у больных
раком желудка в процессе противоопухолевой
лекарственной терапии**

Бяхова М.М., Антонова Т.Г., Лебедева А.А.,
Кавун А.И., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н.,
Белова Е.В., Кузнецова О.А., Милейко В.А.,
Кузьмина Е.С., Лядова М.А., Макиев Г.Г.,
Семенова А.Б., Покатаев И.А., Трякин А.А.,
Федянин М.Ю., Галкин В.Н.

**Молекулярно-генетический профиль
пациентов с левосторонним колоректальным
раком: первые результаты проспективного
исследования**

Кашко К.А., Алексахина С.Н., Иевлева А.Г.,
Янус Г.А., Соколенко А.П., Отрадная Е.А.,
Никитина А.С., Бубнов М.Г., Преображенская Е.В.,
Цапулина Е.Д., Юсупова С.Р., Кулигина Е.Ш.,
Имянитов Е.Н.

**Анализ встречаемости микросателлитной
нестабильности в опухолях предстательной
железы у российских пациентов**

Панамарев Н.С., Черняев Д.В., Слепов Е.В.,
Зуков Р.А., Франк Л.А.

**Диагностика и мониторинг течения рака
мочевого пузыря на основе биoluminesцентного
иммуноанализа сурвивина (BIRC5) в моче**

STATISTICS

256 Komarov Yu.I., Khidishian K.E., Sergeev E.V.,
Gusarov M.V., Tumanova Yu.I., Khailova Zh.V.,
Kaprin A.D., Omelyanovskiy V.V., Belyaev A.M.

**Skin melanoma in the Northwestern Federal
District of Russia: Analysis of incidence
and mortality by stage and sex, 2008–2023**

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical research**

266 Slugina E.A., Novik A.V., Nekhaeva T.L.,
Efremova N.A., GirDYuk D.V., Baldueva I.A.

**DENDRON-02: Efficacy and safety of combined
dendritic cell vaccine CaTeVac immunotherapy
and standard chemotherapy in patients
with CNS glial tumors. First results**

279 Matsko M.V., Ulitin A.Yu., Ramenskiy V.V.,
Kalmens V.Ya., Kolosova M.S., Matsko E.D.,
Baksheeva A.O., Dzhеus E.I., Kashko K.A.,
Imyanitov E.N., Matsko D.E.

**Predicting anaplastic transformation of low-grade
gliomas using clinical, radiological, and molecular
markers: intermediate results of a prospective
study**

289 Petrochenko D.V., Stanoevich I.V.
**Clinical significance of assessing systemic trace
element concentrations in gastric cancer patients
during anticancer drug therapy**

300 Biakhova M.M., Antonova T.G., Lebedeva A.A.,
Kavun A.I., Koshkina K.D., Taraskina A.N.,
Belova E.V., Kuznetsova O.A., Mileiko V.A.,
Kuzmina E.S., Lyadova M.A., Makiev G.G.,
Semenova A.B., Pokataev I.A., Tryakin A.A.,
Fedyanin M.Yu., Galkin V.N.

**Molecular genetic profile of patients
with left-sided colorectal cancer: preliminary
results of a prospective study**

310 Kashko K.A., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G.,
Yanus G.A., Sokolenko A.P., Otradnova E.A.,
Nikitina A.S., Bubnov M.G., Preobrazhenskaya E.V.,
Tsapulina E.D., Yusupova S.R., Kuligina E.Sh.,
Imyanitov E.N.

**Microsatellite instability in prostate tumors
of russian patients**

319 Panamarev N.S., Chernyaev D.V., Slepov E.V.,
Zukov R.A., Frank L.A.

**Bladder cancer diagnosis and monitoring based
on urine survivin (BIRC5) bioluminescence-based
immunoassay**

Колесникова Е.А., Городнова Т.В., Трифанов Ю.Н., Яковлева М.Г., Берлев И.В.

Эффективность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия промежуточного риска: результаты трехлетних наблюдений

Кондратьева К.О., Джалилова А.А., Каргальская И.Г., Ткаченко Г.А., Салпагарова А.В., Потравко Е.Н., Макарова К.А., Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С.

Особенности сексуального функционирования женщин после лечения онкогинекологических заболеваний

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Протоколы клинических исследований

Лядов В.К., Гарипов М.Р., Москаленко А.Н., Невров А.С.

Сравнительная оценка эффективности флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в стандартной (15 мг) и редуцированной (5 мг) дозировке в хирургии рака левой половины толстой кишки: рандомизированное клиническое исследование

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

Мартянов А.С., Кулигина Е.Ш., Романько А.А., Янус Г.А., Тумакова А.В., Семина М.В., Попова А.П., Суспичин Е.Н., Имянитов Е.Н.

Ассоциация наследственных вариантов генов иммунного ответа с возрастом манифестации BRCA1-обусловленного рака молочной железы

Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Ефремова Н.А., Данилов А.О., Зуй Е.С., Балдуева И.А.

Прогностическая роль клеточных моделей в оценке эффективности дендритно-клеточных вакцин

Кит О.И., Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Руму В.И., Дженкова Е.А., Златник Е.Ю., Дмитриади С.Н., Шевченко А.Н., Мезенцев С.С., Шапошников А.В., Маслов А.А., Владимирова Л.Ю.

Комбинированное действие берберина и доцетаксела на культуры клеток рака предстательной железы *in vitro*

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Литвинова В.В., Оводенко Д.Л., Двойнишникова А.О., Шебзухова З.Р., Санникова М.В., Шешко П.Л., Пронин С.М., Кирилова Э.В., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Ашрафян Л.А.

Репродуктивные исходы и онкологические результаты органосохраняющих операций в онкогинекологии: опыт НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова

328 Kolesnikova E.A., Gorodnova T.V., Trifanov Yuri N., Yakovleva M.G., Berlev I.V.

Efficacy of sentinel lymph node biopsy in patients with intermediate-risk endometrial cancer: Results of a three-year follow-up

337 Kondrateva K.O., Dzhililova A.A., Kargalskaja I.G., Tkachenko G.A., Salpagarova A.V., Potravko E.N., Makarova K.A., Semiglazova T.Yu., Kasparov B.S.

Features of women's sexual functioning after treatment for gynecological cancers

ORIGINAL ARTICLES Protocols of clinical studies

348 Lyadov V.K., Garipov M.R., Moskalenko A.N., Nevrov A.S.

Comparative efficacy of standard-dose (15 mg) versus reduced-dose (5 mg) indocyanine green fluorescence angiography in left-sided colon cancer surgery: A randomized clinical trial

ORIGINAL ARTICLES Experimental research

355 Martianov A.S., Kuligina E.S., Romanko A.A., Yanus G.A., Tumakova A.V., Semina M.V., Popova A.P., Suspitsin E.N., Imyanitikov E.N.

Association of Germline Variants in Immune Response Genes with Age at Onset of BRCA1-Driven Breast Cancer

364 Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Efremova N.A., Danilov A.O., Zuy E.S., Baldueva I.A.

The prognostic role of cellular models in evaluating the efficacy of dendritic cell vaccines

377 Kit O.I., Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Gnennaya N.V., Chembarova T.V., Mezhevoval I.V., Rumu V.I., Dzhenkova E.A., Zlatnik E.Yu., Dmitriadi S.N., Shevchenko A.N., Mezentssev S.S., Shaposhnikov A.V., Maslov A.A., Vladimirova L.Yu.

Combined effect of berberine and docetaxel on prostate cancer cell cultures *in vitro*

PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

386 Litvinova V.V., Ovodenko D.L., Dvoynishnikova A.O., Shebzukhova Zalina R., Sannikova M.V., Sheshko P.L., Pronin S.M., Kirilova E.V., Nazarenko T.A., Biryukova A.M., Ashrafyan L.A.

Reproductive outcomes and survival of patients after fertility-sparing treatment in gynecologic oncology: Experience of the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Семенов Н.Н., Жукова Л.Г., Федянин М.Ю.,
Строяковский Д.Л., Покатаев И.А., Хатьков И.Е.
**Трастузумаб во II линии лечения
HER2-позитивного метастатического рака
желудка. Опыт онкологической службы г. Москвы**

Осипов М.А., Алексеев С.М.

**Оценка результатов первой линии
лекарственного лечения больных
мелкоклеточным раком легкого
в Ленинградской области в 2020–2025 годы —
результаты одноцентрового ретроспективного
анализа**

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Новиков С.Н., Акулова И.А., Ветлова Е.Р.,
Геворков А.Р., Голанов А.В., Гордон К.Б.,
Даценко П.В., Измайлов Т.Р., Медведев С.В.,
Некласова Н.Ю., Осипов И.К., Трофимова О.П.,
Тюряева Е.И., Черных М.В., Усичкин С.В.
**Консенсус экспертов по использованию режимов
гипофракционирования дозы у больных
с злокачественными новообразованиями
головного мозга, головы и шеи, раком молочной
железы, прямой кишки и предстательной
железы. «Белые ночи 2025»**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Лыгина Е.С., Ступакова В.А., Воробьева Л.А.,
Никитина И.Л., Диникина Ю.В.
**Хронический миелоидный лейкоз у детей:
обзор литературы, клинические наблюдения**

ОБЗОРЫ

Lin Yi., Li H., Kalacheva E.A., Filin A.A., Cai Ju.,
Musaev E.R., Ivanov S.A., Zhavoronkov L.P.,
Shkap M.O., Li Sh., Ding Ch., Wu H., Zhang Ch.,
Wang J.

**The Landmark Studies in Cell Morphology:
A Bibliometric Exploration**

Мустафин Р.Н.

**Влияние пищевых продуктов на развитие
колоректального рака**

Богданов А.Н., Куневич Е.О., Михалева М.А.,
Волошин С.В., Алексеев С.М.

**Клональный гемопоэз, индуцированный
экзогенными факторами**

Клишина Ю.Ю., Валиев Т.Т.

**Первичная медиастинальная (тимическая)
В-клеточная крупноклеточная лимфома у детей
и подростков: современные аспекты патогенеза,
диагностики, терапии и отдаленных осложнений
лечения**

397 Semenov N.N., Zhukova L.G., Fedyanin M.Y.,
Stroyakovsky D.L., Pokataev I.A., Khatkov I.E.
**Trastuzumab in a second-line treatment
for HER2 positive metastatic gastric cancer.
The experience of the oncological service of Moscow**

406 Osipov M.A., Alekseev S.M.
**Evaluation of the outcomes of first-line drug
treatment for small-cell lung cancer
in the Leningrad Region, 2020–2025:
Results of a single-center retrospective analysis**

EXPERT OPINION

414 Novikov S.N., Akulova I.A., Vetlova E.R.,
Gevorkov Artem R., Golanov A.V., Gordon K.B.,
Datsenko P.V., Izmailov T.R., Medvedev S.V.,
Neklasova N.Yu., Osipov I.K., Trofimova O.P.,
Tiuriaeva E.I., Chernykh M.V., Usychkin S.V.
**Expert consensus on the use of hypofractionated
radiotherapy for brain, head and neck, breast,
colorectal, and prostate cancer. White Nights 2025**

CLINICAL CASE

424 Lygina E.S., Stupakova V.A., Vorobyeva L.A.,
Nikitina I.L., Dinikina Yu.V.
**Chronic myeloid leukemia in children:
A literature review and case reports**

REVIEWS

437 Лин И., Ли Х., Калачева Е.А., Филин А.А.,
Цай Ц., Мусаев Э.Р., Иванов С.А.,
Жаворонков Л.П., Шкап М.О., Ли Ш., Дин Ч.,
У Х., Чжан Ч., Ван Ц.
**Основные исследования в области морфологии
клеток: библиометрический анализ**

457 Mustafin R.N.
**The impact of food on the development
of colorectal cancer**

468 Bogdanov A.N., Kunevich E.O., Mikhaleva M.A.,
Voloshin S. V., Alekseev S.M.
Clonal hematopoiesis induced by exogenous factors

477 Klishina Yu.Yu., Valiev T.T.
**Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell
Lymphoma in Children and Adolescents:
Current Aspects of Pathogenesis, Diagnosis,
Therapy, and Long-Term Treatment Complications**



© Ю.И. Комаров^{1,10}, К.Е. Хидишян¹, Е.В. Сергеев³, М.В. Гусаров⁴,
Ю.И. Туманова^{1,2}, Ж.В. Хайлова^{5,6}, А.Д. Каприн^{8,9}, В.В. Омеляновский⁷, А.М. Беляев¹

Меланома кожи в СЗФО: анализ заболеваемости и смертности по стадиям и полу с 2008 по 2023 гг.

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

²Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Европейский университет в Санкт-Петербурге», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

¹⁰Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Yuriy I. Komarov^{1,10}, Karina E. Khidishian¹, Egor V. Sergeev³, Mikhail V. Gusarov⁴,
Yulia I. Tumanova^{1,2}, Zhanna V. Khailova^{5,6}, Andrey D. Kaprin^{8,9}, Vitaly V. Omelyanovskiy⁷,
Alexey M. Belyaev¹

Skin Melanoma in the Northwestern Federal District of Russia: Analysis of Incidence and Mortality by Stage and Sex, 2008–2023

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

²European University at St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

³National Research University Higher School of Economics, Moscow, the Russian Federation

⁴Saint Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga Region, the Russian Federation

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁷Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁸National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

¹⁰ITMO University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Меланома кожи — агрессивная форма злокачественных новообразований с растущей заболеваемостью в разных регионах мира, включая Северо-Западный федеральный округ (СЗФО) России.

Цель. Изучить динамику заболеваемости и смертности от меланомы кожи по стадиям у жителей СЗФО РФ за период 2008–2023 гг.

Introduction. Melanoma is an aggressive form of skin cancer with a steadily increasing incidence worldwide, including in the Northwestern Federal District (NWFD) of Russia.

Aim. To analyze trends in the incidence and mortality of cutaneous melanoma stratified by stage among residents of the NWFD over the period 2008–2023.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных популяционных раковых регистров СЗФО (Архангельская и Калининградская области, Ненецкий АО, Республика Коми и Карелия, Мурманская, Псковская области, Санкт-Петербург) за 2008–2023 гг. Всего включено 16 411 пациентов (36,5 % мужчин, $n = 5\,992$; 63,5 % женщин, $n = 10\,419$; медиана возраста — 63 года). Расчет стандартизованных коэффициентов (на 100 тыс. нас.) произведён по мировому стандарту Segi-Doll (1960). Стадии классифицированы по данным TNM.

Результаты. Заболеваемость (стандартизованный показатель) возросла с 5,66 (2008) до 7,36 (2015) на 100 тыс. нас., затем стабилизировалась и снизилась до 7,15 на 100 тыс. нас. в 2023 г. Максимальное снижение показателя отмечалось во время пандемии COVID-19 (5,89–6,88 в 2020–2021 гг.). Смертность (стандартизованный показатель) находилась между 2,12 и 2,32 на 100 тыс. нас. до 2021 г., отмечено резкое снижение смертности до 1,44 на 100 тыс. нас. в 2023 г. Ранняя диагностика: I–II стадии доминировали; доля I стадии у женщин достигла 50 %, у мужчин наибольшим оставался показатель II стадии (2,62 на 100 тыс. нас.).

Выводы. Заболеваемость меланомой в СЗФО росла до 2015 г., после чего стабилизировалась с последующим снижением смертности после 2021 г. Преобладание ранних стадий и смещение доли смертности в сторону IV стадии отражают улучшение диагностики и лечения, но подчёркивают необходимость проведения осмотров кожных покровов при проведении профилактических мероприятий, в том числе в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения, особенно среди мужчин.

Исследование зарегистрировано в clinicaltrials.gov, наименование исследования: «Survival Monitoring in Russian Cancer Registries» (SURVIMON-2023), номер исследования: NCT06043947.

Ключевые слова: меланома кожи; заболеваемость; смертность; популяционные регистры; Северо-Западный федеральный округ

Для цитирования: Комаров Ю.И., Хидишян К.Е., Сергеев Е.В., Гусаров М.В., Туманова Ю.И., Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Омеляновский В.В., Беляев А.М. Меланома кожи в СЗФО: анализ заболеваемости и смертности по стадиям и полу с 2009 по 2023 гг. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 256–265.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2487>

✉ Контакты: Комаров Юрий Игоревич, komarov@niiioncologii.ru

Введение

Среди злокачественных новообразований кожи меланома является одной из частых причин смерти [1]. Заболеваемость меланомой различается в отдельных странах и регионах, в основном в зависимости от фенотипа кожи и уровня воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения, которое является известным фактором риска развития меланомы [2–4].

По данным GLOBOCAN, в 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 331 722 новых случаев заболевания и 58 667 смертей от меланомы кожи [5], что составило 3,2 случая на 100 тыс. нас. (здесь и далее — оба пола, стандартизованные показатели) и 0,53 случая на 100 тыс. нас.

Materials and Methods. A retrospective analysis was conducted using data from population-based cancer registries across the NWFD (Arkhangelsk and Kaliningrad Oblasts, Nenets Autonomous Okrug, the Republics of Komi and Karelia, Murmansk and Pskov Oblasts, and St. Petersburg) for the years 2008–2023. A total of 16,411 patients were included (36.5% male, $n = 5,992$; 63.5% female, $n = 10,419$; median age 63 years). Age-standardized incidence and mortality rates (per 100,000 population) were calculated according to the Segi-Doll world standard (1960). Tumor staging was based on the TNM classification. Statistical analyses were performed using R (tidyverse package).

Results. The age-standardized incidence rate increased from 5.66 per 100,000 in 2008 to a peak of 7.36 in 2015, then stabilized and declined to 7.15 in 2023. Notably, there was a temporary decline during the COVID-19 pandemic, with rates falling to 5.89–6.88 per 100,000 in 2020–2021. The standardized mortality rate ranged from 2.12 to 2.32 per 100,000 before 2021, then dropped sharply to 1.44 in 2023. Early-stage diagnoses (I–II) were predominant: among women, stage I accounted for up to 50% of cases, whereas among men, stage II was most common, with a rate of 2.62 per 100,000.

Conclusion. Melanoma incidence in the NWFD rose until 2015, then stabilized, while mortality began to decline after 2021. However, these findings underscore the continued importance of preventive skin examinations, especially within targeted adult screening programs, with particular attention to men.

This study is registered in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) under the title “Survival Monitoring in Russian Cancer Registries” (SURVIMON-2023), Identifier: NCT06043947.

Keywords: melanoma; incidence; mortality; population-based registry; Northwestern Federal District

For Citation: Yuriy I. Komarov, Karina E. Khidishian, Egor V. Sergeev, Mikhail V. Gusarov, Yulia I. Tumanova, Zhanna V. Khailova, Andrey D. Kaprin, Vitaly V. Omelyanovskiy, Alexey M. Belyaev. Skin melanoma in the Northwestern Federal District of Russia: Analysis of incidence and mortality by stage and sex, 2008–2023. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 256–265.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2487>

соответственно. По уровню заболеваемости меланома заняла 17-е место в структуре онкологической заболеваемости и 22-е место в структуре онкологической смертности [6]. Самые высокие показатели заболеваемости были выявлены у людей, проживающих в странах Океании, и составили 45,3 на 100 тыс. нас. Среди стран Океании на лидирующих местах по заболеваемости меланомой кожи можно выделить Австралию / Новую Зеландию, где заболеваемость составила 35,8 на 100 тыс. нас., что составляет 8,3 % всех диагнозов злокачественных новообразований. Страны Европы находятся на третьем месте по заболеваемости меланомой кожи (10,4 на 100 тыс. нас.).

Показатели смертности от меланомы демонстрировали значительные межрегиональные

различия. В 2022 г. наибольшие показатели смертности от меланомы в странах были зафиксированы в Океании, где смертность составила 2,3 на 100 тыс. нас. Наиболее высокий уровень был зарегистрирован в Австралии и Новой Зеландии (2,5 на 100 тыс. нас.), тогда как в Азии он был наименьшим (0,21 на 100 тыс. нас.). В Европе также наблюдалась выраженная неоднородность: в странах Северной Европы (например, Норвегия, Швеция, Нидерланды) смертность составила 1,5 на 100 тыс. нас., что примерно в четыре раза превысило аналогичный показатель в странах Южной Европы, таких как Испания и Греция и др.

В 2023 г. В России было зарегистрировано 13 270 случаев меланомы кожи (5 213 — среди мужчин и 8 057 — среди женщин). Заболеваемость меланомой кожи составила 9,07 на 100 тыс. нас. (грубый показатель) и 5,15 на 100 тыс. нас. (стандартизированный показатель), что соответствует 11 месту в структуре онкологической заболеваемости. Смертность от данного заболевания в том же году достигла 2,32 на 100 тыс. нас. (грубый показатель) и 1,2 на 100 тыс. нас. (стандартизированный показатель смертности), заняв 14 место в структуре онкологической смертности. Средний возраст больных, с впервые в жизни установленным диагнозом «меланома», в 2023 г. составил 62,2 года (оба пола). Кумулятивный риск развития меланомы в 2023 г. В России составил 0,53 % (оба пола) [1].

В условиях постепенного роста заболеваемости меланомой кожи в России (прирост за период 2013–2023 гг. составил 19,16 %), отмечается снижение показателя смертности (среднегодовой темп прироста с 2013 по 2023 гг. составил -2,89 %, а смертность за 10 лет снизилась на 24,93 %) [1]. Полученные данные могут свидетельствовать об улучшении качества оказания медицинской помощи, своевременной диагностике и применении эффективных, современных методов лечения, кроме того, на изменение показателей смертности могла повлиять эпидемия COVID-19.

В настоящее время причины развития меланомы не установлены. Меланома рассматривается как многофакторное заболевание, которое возникает в результате взаимодействия генетических факторов (мутаций) и факторов внешней среды [7]. Помимо факторов риска окружающей среды и образа жизни, наиболее важным фактором, который влияет на развитие меланомы кожи, является воздействие ультрафиолетового облучения [8, 9]. Также важную роль в развитии меланомы играют: I и II фототип кожи (бледная кожа, веснушки, светлые или рыжие волосы, голубые или зеленые глаза, такие люди быстро обгорают на солнце и практически не

загорают), семейный анамнез, иммунодефицит [10]. Половая принадлежность также является фактором риска, однако данные противоречивы. По данным популяционных раковых регистров, в большинстве стран меланома регистрируется преимущественно у мужчин [11]. Наибольшие половые различия наблюдаются в Австралии и Новой Зеландии (42 на 100 тыс. нас. против 31 на 100 тыс. нас. соответственно). Напротив, в Северной Европе меланома чаще диагностируется у женщин (18 на 100 тыс. нас. против 17 на 100 тыс. нас. соответственно). Результаты исследования Liu-Smith и соавт. показали, что ежедневный УФ-индекс связан с заболеваемостью меланомой у мужчин, но не у женщин; эта связь также была подтверждена среди белых жителей США [12]. Точный биологический механизм этой тенденции неясен, но он может быть связан с гендерными социальными практиками и поведенческими привычками, различной гормональной регуляцией, составом тела, иммунными профилями или генетическими вариантами [12]. Целью нашего исследования является изучение заболеваемости и смертности у больных меланомой кожи по стадиям и полу, проживающих в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации (СЗФО РФ) за 14-летний период (2008–2023 гг.).

Материалы и методы

В ходе исследования были проанализированы данные популяционных раковых регистров (База данных злокачественных новообразований Северо-Западного федерального округа [13]) регионов-участников международного проекта «Рак на пяти континентах» [14], относящихся к Северо-Западному федеральному округу (СЗФО): Архангельская область и Ненецкий автономный округ (НАО), Республика Коми, Республика Карелия, Мурманская область, Калининградская область, Псковская область. Данные ПРР из этих регионов обладают хорошим качеством и полнотой данных, что подтверждается участием в этом проекте. Кроме того, в анализ был добавлен ПРР Санкт-Петербурга, так как этот регион обладает наибольшей численностью населения и концентрацией онкологических медицинских учреждений. И несмотря на его отсутствие среди регионов-участников вышеуказанного проекта, качество данных в этом ПРР позволяет делать выводы о динамике заболеваемости и смертности в регионе [17].

Данные ПРР были конвертированы и очищены с помощью программного обеспечения «IARC/IACR Tools for Cancer Registries» [16] и программой «Анализ качества данных популяционного ракового регистра» [18]. Также мы

применили международные правила для множественных первичных раков (МКБ-0) для удаления дубликатов и присвоили всем случаям коды МКБ-10.

В анализ были включены данные за период 2008–2023 гг. Для получения коэффициентов смертности были использованы данные Росстата, полученные по запросу в разрезе кодов МКБ-10. Для получения коэффициентов смерти по стадиям количество смертей, по данным Росстата, были умножены на доли стадий в смертях от причины в ПРР.

Для обеспечения сопоставимости данных была проведена стандартизация коэффициентов заболеваемости и смертности по возрасту с использованием «Мирового стандарта населения Segi, 1960» [19].

Для анализа были использованы сведения о пациентах с верифицированным диагнозом «меланома кожи» (МКБ-10 С43.0–С43.9). Для исследования были использованы следующие переменные: пол, возраст, дата установки диагноза, стадия заболевания. Анализ проводили со стратификацией по полу и стадиям заболевания. Стадия заболевания определялась на основании системы TNM. Для расчетов и построения графиков использовался язык программирования R (коллекция пакетов tidyverse).

Результаты

В исследование были включены данные о 16 411 пациентах с верифицированным диагнозом «меланома кожи», диагноз у которых был установлен в период с 2008 по 2023 гг., которые проживали в семи регионах СЗФО (Архангельская область и Ненецкий автономный округ (НАО), Республика Коми, Республика Карелия, Мурманская область, Калининградская область, Псковская область, Санкт-Петербург). Из них: 36,5 % ($n = 5\,992$) составили мужчины и 63,5 % ($n = 10\,419$) — женщины. Минимальный возраст составил два года, максимальный возраст 100 лет, медиана возраста составила 63 года.

Проведенный анализ данных СЗФО показал рост абсолютных показателей заболеваемости меланомой кожи с 7 304 до 9 107 случаев за восемь лет для обоих полов. При сравнении стандартизованных показателей заболеваемости отмечается небольшой рост с 6,8 на 100 тыс. нас. в период 2008–2015 гг. до 7,02 на 100 тыс. в период 2016–2023 гг. Этот рост в период 2016–2023 гг., по сравнению с 2008–2015 гг., характеризуется преимущественно выявлением меланомы кожи на ранних стадиях, прежде всего первой (табл. 1). Абсолютное количество пациентов, у которых заболевание выявлено на I

стадии, увеличилось с 1 984 до 3 367 человек (с 24,47 % в 2008 до 43,58 % в 2023). При анализе структуры заболеваемости среди мужчин отмечается рост случаев заболеваемости меланомой кожи на I стадии. Абсолютное число пациентов за восемь лет увеличилось с 564 до 1 046, а относительная доля случаев возросла с 22,51 % в 2008 г. и 33,33 % в 2023 г. У женщин отмечается рост как абсолютного показателя заболеваемости меланомой кожи с 1 420 до 2 321, так и относительного с 25,47 % в 2008 г. и 50,34 % в 2023 г. Одновременно заболеваемость на II и III стадиях увеличилась в абсолютных показателях с 3 258 до 3 612 и с 786 до 809 для обоих полов соответственно. Анализ структуры заболеваемости по стадиям показал снижение: II стадия для обоих полов — с 46,07 % в 2008 г. до 33,28 % в 2023 г., III стадии — с 13,98 % в 2008 г. и 10,14 % в 2023 г. Вместе с тем отмечается увеличение количества пациентов, выявленных на IV стадии, с 568 до 810 (оба пола). Относительные показатели также увеличились с 7,12 % в 2008 г. до 8,83 % в 2023 г. У мужчин выявление меланомы кожи на IV стадии увеличилось с 9,23 % в 2008 г. до 12,14; в 2023 г. среди женского населения — с 6,04 % в 2008 г. до 6,65 % в 2023 г.

При подгрупповом анализе стандартизованных коэффициентов заболеваемости по стадиям, учитывающем изменения в половозрастной структуре населения, демонстрируется длительный рост заболеваемости только в период с 2008 по 2015 гг., заболеваемость для всех стадий среди мужчин и женщин увеличилась с 5,6 на 100 тыс. нас. до 7,35 на 100 тыс. нас. (рис. 1). С 2016 по 2022 гг. наблюдается выход на плато и постепенное снижение заболеваемости, особенно выраженное в период пандемии 2020–2021 гг., когда был зафиксирован резкий спад по всем стадиям с 7,4 на 100 тыс. нас. в 2019 г. до 5,88 на 100 тыс. нас. Однако во время пандемии заболеваемость значительно снизилась только среди женского населения с 8,14 на 100 тыс. нас. в 2019 г. до 6,04 на 100 тыс. нас. в 2020 г. Среди мужчин снижение было менее драматичным и практически не повлияло на заболеваемость, так, в 2019 г. заболеваемость среди мужчин составила 6,57 на 100 тыс. нас., а в 2020 г. — 5,94 на 100 тыс. нас. После 2021 г. уровень заболеваемости начал восстанавливаться до 7,14 на 100 тыс. нас. в 2022 г. И если у женщин значения так и остались ниже уровня 2019 г. (8,14 на 100 тыс. нас. в 2019 г. и 7,19 на 100 тыс. нас. в 2023 г.), то у мужчин в 2023 г. наблюдается максимальное значение показателя за весь период наблюдения (6,5 на 100 тыс. нас. в 2019 г. и 7,4 на 100 тыс. нас. в 2023 г.).

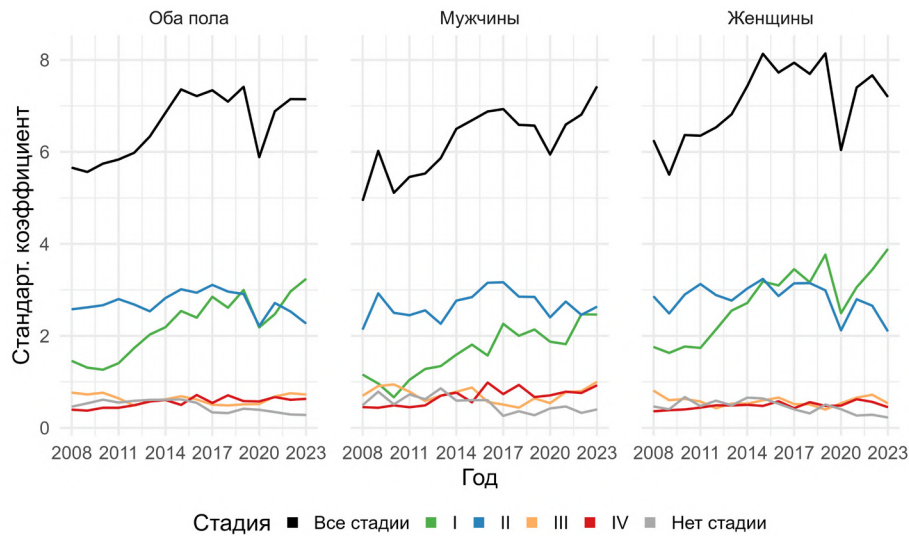


Рис. 1. Динамика стандартизированных коэффициентов заболеваемости по стадиям. «Мировой стандарт населения Segi, 1960»
Fig. 1. Temporal trends in age-standardized incidence rates of melanoma by disease stage. Rates are calculated using the Segi World Standard Population (1960)

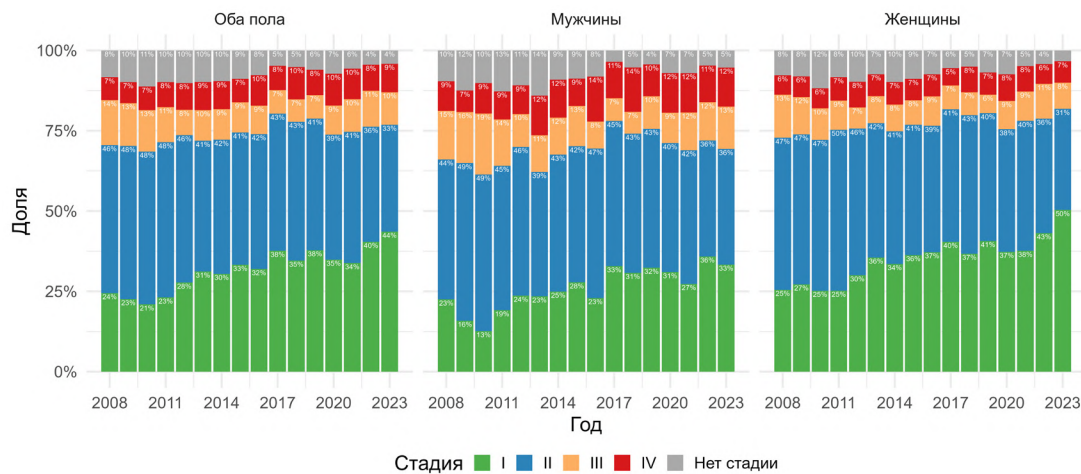


Рис. 2. Доля стадий в структуре заболеваемости меланомой в СЗФО 2008–2023 гг. для обоих полов, мужского пола, женского пола
Fig. 2. Distribution of melanoma cases by disease stage in the Northwestern Federal District, 2008–2023. The proportions of cases are shown for the total population, males, and females

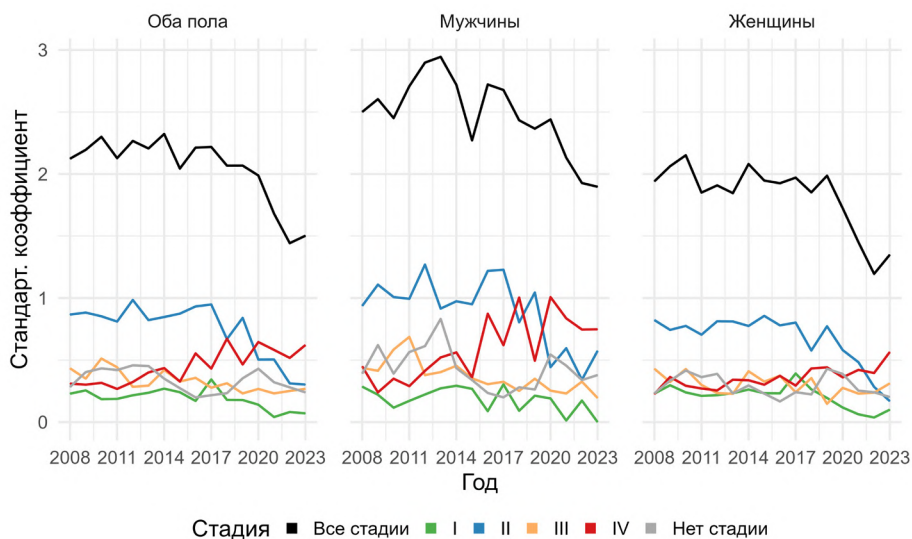


Рис. 3. Динамика стандартизированного коэффициента смертности от меланомы в СЗФО 2008–2023 гг. мужчины и женщины.
«Мировой стандарт населения Segi, 1960»

Fig. 3. Temporal trends in age-standardized melanoma mortality rates for males and females in the NWFD, 2008–2023. Rates are calculated using the Segi World Standard Population (1960)

Таблица 1. Заболеваемость и смертность меланомой в СЗФО в зависимости от стадии заболевания

	Все стадии		I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия		Стадия неизвестна	
	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023
Число случаев	2608	3384	564	1046	1157	1400	354	336	248	411	285	191
Станд. показатель ¹	5,79	6,73	1,25	2,09	2,57	2,78	0,78	0,66	0,54	0,81	0,65	0,39
Число смертей	1181	1182	106	69	460	390	209	143	182	410	224	170
Станд. показатель	2,63	2,33	0,23	0,13	1,02	0,77	0,46	0,28	0,39	0,80	0,52	0,34
Соотношение M:I ²	0,45	0,35	0,19	0,07	0,40	0,28	0,59	0,43	0,73	1,00	0,79	0,89
Число случаев	4696	5723	1420	2321	2101	2212	432	473	320	399	423	318
Станд. показатель	6,68	7,48	2,19	3,32	2,92	2,72	0,59	0,56	0,44	0,52	0,55	0,37
Число смертей	1512	1467	166	134	608	493	258	241	219	331	261	267
Станд. показатель	1,97	1,68	0,24	0,18	0,79	0,55	0,33	0,27	0,29	0,41	0,31	0,27
Соотношение M:I	0,32	0,26	0,12	0,06	0,29	0,22	0,60	0,51	0,68	0,83	0,62	0,84
Число случаев	7304	9107	1984	3367	3258	3612	786	809	568	810	708	509
Станд. показатель	6,18	7,02	1,75	2,73	2,72	2,70	0,66	0,60	0,47	0,63	0,57	0,37
Число смертей	2693	2649	273	203	1068	884	466	384	401	741	485	437
Станд. показатель	2,19	1,90	0,23	0,15	0,87	0,62	0,38	0,27	0,33	0,56	0,38	0,29
Соотношение M:I	0,37	0,29	0,14	0,06	0,33	0,24	0,59	0,47	0,71	0,91	0,69	0,86

¹ Стандартизованный показатель — «Мировой стандарт населения Segi, 1960»
² Отношение смертности к заболеваемости

Table 1. Incidence and mortality of cutaneous melanoma in the NWFD, Russia, by disease stage

	All Stages		Stage I		Stage II		Stage III		Stage IV		Unknown Stage	
	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023	2008-2015	2016-2023
Number of Cases	2608	3384	564	1046	1157	1400	354	336	248	411	285	191
Std. Rate ¹	5.79	6.73	1.25	2.09	2.57	2.78	0.78	0.66	0.54	0.81	0.65	0.39
Number of Deaths	1181	1182	106	69	460	390	209	143	182	410	224	170
Std. Rate	2.63	2.33	0.23	0.13	1.02	0.77	0.46	0.28	0.39	0.80	0.52	0.34
M:I Ratio ²	0.45	0.35	0.19	0.07	0.40	0.28	0.59	0.43	0.73	1.00	0.79	0.89
Number of Cases	4696	5723	1420	2321	2101	2212	432	473	320	399	423	318
Std. Rate	6.68	7.48	2.19	3.32	2.92	2.72	0.59	0.56	0.44	0.52	0.55	0.37
Number of Deaths	1512	1467	166	134	608	493	258	241	219	331	261	267
Std. Rate	1.97	1.68	0.24	0.18	0.79	0.55	0.33	0.27	0.29	0.41	0.31	0.27
M:I Ratio	0.32	0.26	0.12	0.06	0.29	0.22	0.60	0.51	0.68	0.83	0.62	0.84
Number of Cases	7304	9107	1984	3367	3258	3612	786	809	568	810	708	509
Std. Rate	6.18	7.02	1.75	2.73	2.72	2.70	0.66	0.60	0.47	0.63	0.57	0.37
Number of Deaths	2693	2649	273	203	1068	884	466	384	401	741	485	437
Std. Rate	2.19	1.90	0.23	0.15	0.87	0.62	0.38	0.27	0.33	0.56	0.38	0.29
M:I Ratio	0.37	0.29	0.14	0.06	0.33	0.24	0.59	0.47	0.71	0.91	0.69	0.86

¹ Standardized rate — «World Standard Population, Segi, 1960»
² Mortality-to-Incidence Ratio

От меланомы кожи в СЗФО ежегодно умирает до 180 пациентов. В динамике наблюдалось некоторое снижение смертности от меланомы в абсолютных и относительных показателях: с 2 693 (2,19 на 100 тыс. нас.) в 2008–2015 гг. до 2 649 (1,9 на 100 тыс. нас.) в 2016–2023 гг. При анализе стандартизованных показателей смертности стоит отметить, что тенденция к снижению показателя наблюдалась до наступления пандемии COVID-19, и с 2018 г. смертность снижалась с 2,21 на 100 тыс. нас., и достигла своего минимума в 2022 г., составив 1,44 на 100 тыс. нас. Пандемия COVID-10 практически не повлияла на показатель смертности, в 2019 г. смертность от меланомы составляла 2,06 на 100 тыс. нас., в 2020 г. — 1,98 на 100 тыс. нас. Показатели смертности снижаются как среди мужского, так и женского нас. В период 2008–2015 гг. смертность среди мужчин снизилась с 2,6 на 100 тыс. нас. до 2,33 на 100 тыс. нас. в период с 2016 по 2023 гг. Среди женского населения показатель снизился с 1,97 на 100 тыс. нас. в период 2008–2015 гг. до 1,68 на 100 тыс. нас. в период с 2016 по 2023 гг.

Обсуждение

Заболеваемость

Общая тенденция к повышению заболеваемости меланомой кожи в СЗФО в период с 2008 по 2023 гг. согласуется с мировыми трендами. Однако стандартизованные показатели, учитывающие изменения в половозрастной структуре населения, демонстрируют более сложную картину. Рост заболеваемости наблюдался преимущественно в период с 2008 по 2015 гг., после чего последовала стабилизация и постепенное снижение заболеваемости с 2019 г. Вероятно, это связано с пандемией COVID-19 (2020–2021 гг.), что подтверждают и другие исследователи [20–22]. Некоторые авторы показывают, что во время пандемии COVID-19 снижалось количество проведенных биопсий новообразований кожи [23], доступности плановой медицинской помощи, а также снижением влияния факторов риска, связанными с образом жизни населения, что и повлияло на показатели заболеваемости.

При анализе возрастно-половых различий в заболеваемости меланомой кожи стоит отметить, что самый высокий показатель заболеваемости за 16-летний период наблюдается среди женщин (8,14 на 100 тыс. нас. в 2019 г.), тогда как у мужчин максимальное значение было зафиксировано в 2023 г. (7,42 на 100 тыс. нас.). При этом разброс значений заболеваемости у мужчин оказался более значительным, что указывает на большую волатильность показателя среди мужского населения. Также стоит отметить, что

отмечается дальнейший тренд на увеличение заболеваемости среди мужчин.

Анализ структуры заболеваемости по стадиям выявил преобладание I и II стадий как у мужчин, так и у женщин. Однако у женщин чаще диагностируется I стадия, тогда как у мужчин лидирует II стадия. В последние годы наблюдается сближение показателей I и II стадий у мужчин, что может быть связано с улучшением ранней диагностики и повышением осведомленности населения о меланоме. Важно отметить, что доля I стадии у мужчин остается ниже, чем у женщин, что может указывать на необходимость проведения осмотров кожных покровов при проведении профилактических мероприятий, в том числе в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения, особенно среди мужчин.

Можно предположить, что увеличение доли IV стадий происходит за счет уменьшения доли случаев, в которых стадия заболевания не установлена. Так, с 2008 г. доля случаев, в которых стадия не установлена, снизилась с 8,36 % до 4,17 % в 2023 г.

Устойчивое снижение доли случаев, в которых стадия заболевания не установлена, может свидетельствовать как о повышении качества собираемых данных в популяционных раковых регистрах, так и о доступности современных диагностических исследований, которые позволяют в каждом субъекте Российской Федерации проводить все необходимые диагностические исследования.

Смертность

Несмотря на рост заболеваемости меланомой кожи, общая смертность от меланомы кожи имеет тенденцию к снижению. Это может быть связано с улучшением качества медицинской помощи, внедрением новых методов лечения (таргетная терапия, иммунотерапия), повышением доступности лекарственной терапии в связи с проведением Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в период с 2019 по 2024 гг., и повышением эффективности ранней диагностики. Кроме того, рост заболеваемости при отсутствии роста смертности может говорить о гипердиагностике меланомы кожи [23]. Стандартизованные коэффициенты смертности остаются без существенной динамики на протяжении большей части периода и демонстрируют спад, начиная с 2021 г.

Половые различия в смертности от меланомы кожи также существенны. У мужчин показатели смертности по всем стадиям стабильно выше, чем у женщин. Однако к 2022–2023 гг. смертность снизилась у обоих полов, достигнув минимальных значений за весь период (1,89 на 100 тыс. нас. у мужчин в 2023 г. и 1,34 на 100 тыс. нас. у женщин в 2023 г.).

На динамику заболеваемости и смертности от меланомы кожи в СЗФО могут влиять различные факторы, такие как: изменения в образе жизни населения: увеличение частоты посещения соляриев [26], увеличение времени пребывания на солнце без защиты, изменение диеты и другие факторы риска.

Также на заболеваемость меланомой, в том числе на ранних стадиях, могло повлиять и повышение доступности дерматоскопии [28], развитие телемедицинских технологий [29], повышение осведомленности населения о признаках меланомы.

Следует отметить, что, начиная с 2019 г., в онкологическую службу региона начали вкладываться дополнительные финансовые ресурсы, что, вероятно, способствовало улучшению оснащения диагностических подразделений и доступу к современным методам лечения [25, 26].

Возможно, что на снижение смертности от злокачественных новообразований повлияло проведение Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (2019–2024), в том числе выделение дополнительных средств на лекарственное обеспечение онкологических больных, что позволило применять современные инновационные препараты для лечения меланомы кожи [25, 26].

В целом полученные результаты демонстрируют положительную динамику в части качества регистрации и ранней диагностики меланомы: снижение доли «без стадии», рост выявления на первой стадии и сопутствующее снижение смертности на ранних стадиях. Вместе с тем сохраняется неизменный уровень заболеваемости поздними стадиями и высокий уровень смертности при IV стадии, что требует дополнительного внимания маршрутизации пациентов, в том числе сокращения сроков начала специализированного лечения, повышения осведомленности населения о ранних признаках меланомы.

Ограничения исследования

Необходимо отметить некоторые ограничения представленного исследования. Во-первых, анализ проводился на основе данных популяционных раковых регистров, которые хоть и имеют высокое качество данных, но могут иметь неполную или неточную информацию. Во-вторых, исследование охватывает только часть регионов СЗФО с хорошим качеством данных, и результаты могут быть ограниченно экстраполированы на весь федеральный округ, что также может снижать возможность представления выводов на другие субъекты Российской Федерации. В-третьих, исследование фиксирует только наличие трендов в заболеваемости и смертности в разрезе пола и стадии, но не учитывает все воз-

можные факторы, влияющие на заболеваемость и смертность от меланомы кожи.

Заключение

Изменения в половозрастной структуре населения: общее старение населения, увеличение доли пожилых людей, которые более подвержены развитию меланомы требуют проведения дополнительных мероприятий по ранней диагностике меланомы.

Влияние пандемии COVID-19: перераспределение ресурсов здравоохранения, снижение доступности плановой медицинской помощи, изменения в поведении населения [23] повлияло на снижение выявляемости меланомой.

Необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на динамику заболеваемости и смертности от меланомы кожи, а также проведение исследований в других регионах России.

Представленное исследование позволило выявить важные тенденции и особенности заболеваемости и смертности от меланомы кожи в СЗФО России. Полученные результаты могут быть использованы для разработки и совершенствования программ профилактики, ранней диагностики и лечения меланомы кожи, а также для оптимизации распределения ресурсов здравоохранения.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Комаровой Александре Сергеевне за техническую подготовку материала и форматирование статьи.

Авторы выражают благодарность Назаровой Екатерине Александровне за работу над сбором данных популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа.

Acknowledgments

The authors are grateful to Alexandra Sergeevna Komarova for her technical assistance in data preparation and manuscript formatting.

The authors would like to thank Ekaterina Alexandrovna Nazarova for her work on collecting data from the population cancer registry of the North-Western Federal District

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке: Государственного задания № FSER-2025-0020 в рамках национального проекта «Наука и университеты» компании АО «Полиметалл».

Funding

This work was supported by the State Assignment No. FSER-2025-0020 under the national project “Science and Universities” and by Polymetal JSC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Данный вид иссле-

дования не требует прохождения экспертизы локально-этическим комитетом.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). This type of study did not require formal review by a local ethics committee.

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 were equally involved in the preparation of the publication: conceptualizing the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, and checking and approving the text of the article.

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. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276. [Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Incidence and Mortality). Ed. by A.D. Kaprin, et al. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. 2024: 276 (In Rus)].
2. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005; 41(1): 45-60.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.016>.
3. D'Orazio J., Jarrett S., Amaro-Ortiz A., Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(6): 12222-12248.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140612222>.
4. Burgard B., Schöpe J., Holzschuh I., et al. Solarium use and risk for malignant melanoma: meta-analysis and evidence-based medicine systematic review. *Anticancer Res*. 2018; 38(2): 1187-1199.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.12339>.
5. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN Today: Fact Sheets by Population.-URL: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations> (05.06.2025).
6. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global cancer observatory: Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.-URL: <https://gco.iarc.fr/today/en> (05.06.2025).
7. Rastrelli M., Tropea S., Rossi C.R., Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014; 28(6): 1005-11.
8. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007; 120(5): 1116-22.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.22453>.
9. Markovic S.N., Erickson L.A., Rao R.D., et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(3): 36480.-DOI: <https://doi.org/10.4065/82.3.364>.
10. Arnold M., Singh D., Laversanne M., et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatology*. 2022; 158(5): 495.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160>.
11. Liu-Smith F., Farhat A.M., Arce A., et al. Sex differences in the association of cutaneous melanoma incidence rates and geographic ultraviolet light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 499-505.e3.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.027>.
12. Dakup P.P., Greer A.J., Gaddameedhi S. Let's talk about sex: A biological variable in immune response against melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2022; 35(2): 268-279.-DOI: <https://doi.org/10.1111/pcmr.13028>.
13. Патент RU 2022621287. Комаров Ю.И., Барчук А.А., Назарова Е.А., et al. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Злокачественные новообразования Северо-Западного федерального округа». Российская Федерация: Федеральная служба по интеллектуальной собственности. Номер заявки: 2022620969; дата регистрации: 05.05.2022; дата публикации: 02.06.2022; год 2022. [Patent RU 2022621287. Komarov Yu.I., Barchuk A.A., Nazarova E.A. et al. Certificate of State Registration of the Database "Malignant Neoplasms of the Northwestern Federal District". Russian Federation: Federal Service for Intellectual Property. Certificate No. RU 2022621287; application No. 2022620969; registration date: May 5, 2022; publication date: June 2, 2022; year 2022 (in Rus)].
14. Bray F.I., Colombet M., Aitken J.F., et al. Cancer incidence in five continents. Vol. XII. Lyon: International Agency for Research on Cancer.-URL: <https://www.iarc.who.int/news-events/cancer-incidence-in-five-continent-volume-xii-now-available-in-print-format/> (10.06.2025).
15. Ferlay C., Burkhard S., Whelan D.M., Parkin D.M. IARC/IACR check and conversion programs for cancer registries. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; International Association of Cancer Registries; World Health Organization.-URL: <https://publications.iarc.who.int/publications/media/download/6095/9832d0c019a6e59d-8b3aea73b7010b3a90ec3ae4.pdf> (10.06.2025).
16. Barchuk A., Tursun-zade R., Nazarova E., et al. Completeness of regional cancer registry data in Northwest Russia 2008-2017. *BMC Cancer*. 2023; 23: 994.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11492-z>.
17. Назарова Е.А., Барчук А.А., Двойников В.М., et al. Анализ качества данных популяционного ракового регистра. Российская Федерация: Федеральная служба по интеллектуальной собственности. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025664684. [Nazarova E.A., Barchuk A.A., Dvoynikov V.M., et al. Analysis of the Data Quality of the Population-Based Cancer Registry. Russian Federation: Federal Service for Intellectual Property. Certificate of State Registration of a Computer Program No. 2025664684 (In Rus)].
18. Segi M., Nippon Taigan Kyōkai, Tōhoku Daigaku Igakubu. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai, Japan: Japan Cancer Society, Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine. 1950-1967; 6: ill. OCLC: 04770516.-URL: <https://onsearch.nihlibrary.ors.nih.gov/discovery/fulldisplay/>

- alma991000157269704686/01NIH_INST%3ANIH (03.04.2025).
19. Sun Y., Shen Y., Liu Q., et al. Global trends in melanoma burden: A comprehensive analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990-2021. *J Am Acad Dermatol.* 2025; 92(1): 100-107.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.09.035>.
 20. Ibrahim L.S., Venables Z.C., McPhail S., Levell N.J. Missing melanomas in England during the COVID-19 pandemic: 2485 fewer melanoma diagnoses in 2020 than in 2019. *Br J Dermatol.* 2023; 189(3): 345-347.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad117>.
 21. Xiong D.D., Bordeaux J. The impact of the COVID-19 pandemic in 2020 on the diagnosis, treatment, and outcomes of invasive cutaneous melanoma: a retrospective national cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 89(6): 1167-1176.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.08.040>.
 22. Asai Y., Nguyen P., Hanna T.P. Impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis: A population-based study. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0248492.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248492>.
 23. Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(9): 605-13.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>.
 24. Medvedomosti.Media. Борьба с онкологическими заболеваниями: что в итоге? -URL: <https://medvedomosti.media/articles/borba-s-onkologicheskimi-zabolevaniyami-chto-v-itoge/> (16.04.2025). [Medvedomosti.Media. The fight against cancer: what's the outcome? 2024.-URL: <https://medvedomosti.media/articles/borba-s-onkologicheskimi-zabolevaniyami-chto-v-itoge/> (16.04.2025) (In Rus)].
 25. Министерство здравоохранения Российской Федерации Национальный проект «Здравоохранение»: Онко. Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации.-URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/natsproektzdravooхранenie/onko> (16.04.2025). [Ministry of Health of the Russian Federation. National Project "Healthcare": Oncology. Official website of the Ministry of Health of the Russian Federation.-URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/natsproektzdravooхранenie/onko> (16.04.2025) (In Rus)].
 26. An S., Kim K., Moon S., et al. Indoor tanning and the risk of overall and early-onset melanoma and non-melanoma skin cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancers* (Basel). 2021; 13(23): 5940.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13235940>.
 27. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э., et al. Современное состояние оснащённости медицинских организаций дерматовенерологического профиля оборудованием для дерматоскопии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2024; 100(6): 41-52.-DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16822>. [Kubanov A.A., Rakhmatulina M.R., Karamova A.E., et al. Current state of equipment availability for dermatoscopy in dermatovenereological medical organizations. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2024; 100(6): 41-52.-DOI: <https://doi.org/10.25208/vdv16822> (In Rus)].
 28. Ускова К.А., Гаранина О.Е., Ухаров А.О., et al. Возможности оптимизации скрининга новообразований кожи. *Медицинский альманах.* 2024; 78(1): 69-75. [Uskova K.A., Garanina O.E., Ukharov A.O., et al. Opportunities for optimizing skin neoplasm screening. *Meditsinskiy Al'manakh = Medical Almanac.* 2024; 78(1): 69-75 (In Rus)].
 29. Forsea A.M.; Euromelanoma Working Group; del Marmol V. Impact, challenges and perspectives of Euromelanoma, a pan-European campaign of skin cancer prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(10): 1317-1319.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.12060>.

Поступила в редакцию / Received / 08.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Юрий Игоревич Комаров / Yuriy I. Komarov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3256-0451>; eLibrary SPIN: 6381-4423; Author ID (Scopus): 789755.

Карина Ервандовна Хидишян / Karina E. Khidishian / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1281-3351>.

Егор Витальевич Сергеев / Egor V. Sergeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8417-9352>.

Михаил Вячеславович Гусаров / Mikhail V. Gusarov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2848-1726>.

Юлия Игоревна Туманова / Yulia I. Tumanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6562-4071>; eLibrary SPIN: 1587-6016; Author ID (Scopus): 1253341.

Жанна Владимировна Хайлова / Zhanna V. Khailova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>; eLibrary SPIN: 8830-9753; Author ID (Scopus): 1140942.

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

Виталий Владимирович Омеляновский / Vitaly V. Omelyanovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>; eLibrary SPIN: 1776-4270; Author ID (Scopus): 400427.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>; eLibrary SPIN: 9445-9473; Author ID (Scopus): 273109.





© Е.А. Слугина¹, А.В. Новик^{1,2}, Т.Л. Нехаева¹, Н.А. Ефремова¹,
 Д.В. Гирдюк¹, И.А. Балдуева¹

DENDRON-02: эффективность и безопасность иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной CaTeVac в сочетании со стандартной химиотерапией у больных с глиальными опухолями центральной нервной системы. Первые результаты

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina A. Slugina, Aleksei V. Novik^{1,2}, Tatyana L. Nekhaeva¹,
 Natalia A. Efremova¹, Dmitry V. Girdyuk, Irina A. Baldueva¹

DENDRON-02: Efficacy and Safety of Combined Dendritic Cell Vaccine CaTeVac Immunotherapy and Standard Chemotherapy in Patients with CNS Glial Tumors. First Results

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Диффузные глиальные опухоли высокой степени злокачественности, особенно глиобластома (ГБ), характеризуются резистентностью к лечению, что частично обусловлено способностью опухоли уклоняться от иммунного ответа. Иммунотерапия, в частности дендритно-клеточные вакцины (ДКВ), представляет собой перспективное направление для преодоления этой резистентности за счет активации специфического противоопухолевого иммунитета.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинации дендритно-клеточной вакцины CaTeVac со стандартной терапией у пациентов с впервые выявленной и рецидивирующей ГБ.

Материалы и методы. В рамках одноцентрового исследования II фазы DENDRON-02 проведен анализ эффективности в двух из шести когорт. Когорта ГБ1л (n = 23) включала пациентов с впервые выявленной ГБ, получавших CaTeVac в комбинации с первичной терапией. Когорта ГБ2+с (n = 22) включала пациентов с рецидивирующей ГБ на второй и последующих линиях терапии со стабилизацией заболевания после двух-четырех циклов лечения, которым была добавлена вакцина. Первичной конечной точкой была шестимесячная выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. В когорте ГБ1л шестимесячная ВБП составила 100 %, однолетняя — 64,4 %; медиана ВБП — 14,3 мес (95 % ДИ 11,2 — не достигнута); медиана общей выживаемости (ОВ) была 28,5 мес (95 % ДИ 17,8 — не достигнута). В когорте ГБ2+с шестимесячная ВБП составила 90,5 %, однолетняя — 65 %; медиана ВБП — 17,7 мес (95 % ДИ 11,8 — не достигнута); медиана ОВ — 36,7 мес (95 % ДИ 21,2 — не достигнута). Добавление вакцины CaTeVac не привело к повышению токсичности по сравнению со стандартной терапией. Обе когорты достигли

Introduction. Diffuse high-grade gliomas, particularly glioblastoma (GBM), are characterized by treatment resistance, which is partly due to the tumor's ability to evade the immune response. Immunotherapy, particularly dendritic cell vaccines (DCVs), represents a promising approach to overcome this resistance by activating a specific anti-tumor immune response.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the dendritic cell vaccine CaTeVac in combination with standard systemic therapy for patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma.

Materials and Methods. This interim analysis of the ongoing single-center, phase II DENDRON-2 study was conducted in two out of six cohorts. Cohort GBM1l (n = 23) comprised patients with newly diagnosed GBM who received CaTeVac alongside primary therapy. Cohort GBM2+s (n = 22) included patients with recurrent GBM on the second or subsequent lines of therapy, who had achieved disease stabilization after 2–4 treatment cycles and were then administered CaTeVac. The primary endpoint was 6-month progression-free survival (PFS).

Results. In the GBM1l cohort, the 6-month PFS rate was 100 %, the 1-year PFS rate was 64.4 %; median PFS was 14.3 months (95 % CI 11.2–NA); median OS was 28.5 months (95 % CI 17.8–NA). In the GBM2+s cohort, the 6-month PFS rate was 90.5 %, the 1-year PFS rate was 65 %; median PFS was 17.7 months (95 % CI 11.8–NA); median OS was 36.7 months (95 % CI 21.2–NA). The addition of the CaTeVac vaccine did not increase treatment-related toxicity compared to standard therapy alone.

предопределенного дизайном исследования порога эффективности лечения.

Выводы. Комбинация вакцины CaTeVac со стандартной терапией демонстрирует высокую эффективность у пациентов с впервые выявленной и рецидивирующей ГБ, превышающую исторические данные по лечению, при сопоставимом профиле безопасности. Для подтверждения роли вакцины необходимы рандомизированные контролируемые исследования.

Ключевые слова: глиобластома; дендритно-клеточная вакцина; CaTeVac; комбинированная терапия

Для цитирования: Слугина Е.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Гирдюк Д.В., Балдуева И.А. DENDRON-2: эффективность и безопасность иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной CaTeVac в сочетании со стандартной химиотерапией у больных с глиальными опухолями центральной нервной системы. Первые результаты. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 266-278.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2504

✉ Контакты: Слугина Екатерина Андреевна, emureyko@mail.ru

Введение

Глиомы высокой степени злокачественности — это агрессивные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), развивающиеся из глиальных клеток. Несмотря на достижения в онкологии, глиомы высокой степени злокачественности, в частности глиобластомы (ГБ), остаются одними из наиболее сложных в лечении злокачественных новообразований. Прогноз при таких опухолях крайне неблагоприятный: ОВ пациентов с ГБ составляет всего 14–20 мес [1, 2], а пятилетняя выживаемость не превышает 6 %. Даже при впервые выявленной ГБ шестимесячная выживаемость ВБП достигает лишь 54 %, а при рецидивах показатели еще ниже [3, 4].

Современные исследования свидетельствуют, что уклонение опухоли от иммунного контроля обусловлено системной иммуносупрессией, гематоэнцефалическим барьером и отсутствием типичных лимфатических сосудов [5, 6]. В связи с этим иммунотерапия, направленная на активацию противоопухолевого иммунного ответа, рассматривается как перспективный метод лечения диффузных глиом [7, 8]. В данной статье обсуждаются основные стратегии и подходы к терапии глиальных опухолей ЦНС, включая инновационные иммунотерапевтические методы.

В настоящее время во многих странах активно проводятся исследования, посвященные применению дендритно-клеточных вакцин (ДКВ), для борьбы с агрессивностью диффузных глиальных опухолей, в особенности ГБ [7, 9, 10]. Известно, что дендритные клетки (ДК) играют важную роль в качестве антигенпрезентирующих клеток (АПК) в инициации иммунного ответа [11–13]. Клинические испытания показали, что использование ДКВ безопасно и может улучшить выживаемость пациентов с диффузными глиомами, что подчеркивает потенциал

Conclusion. The combination of the CaTeVac vaccine with standard therapy demonstrates high efficacy in patients with both newly diagnosed and recurrent GBM, exceeding historical treatment data, with a comparable safety profile. To confirm the role of the vaccine, randomized controlled trials are necessary.

Keywords: glioblastoma; CaTeVac; dendritic cell vaccine; combined therapy

For Citation: Ekaterina A. Slugina, Aleksei V. Novik, Tatyana L. Nekhaeva, Natalia A. Efremova, Dmitry V. Girdyuk, Irina A. Baldueva. DENDRON-02: Efficacy and safety of combined dendritic cell vaccine CaTeVac immunotherapy and standard chemotherapy in patients with CNS glial tumors. First results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 266-278.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2504

ДКВ в качестве альтернативного метода лечения данной группы [13]. Однако последующие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), оценивающие эффективность и безопасность ДК-вакцин, дали противоречивые результаты [14]. Некоторые исследования II фазы показали значительное улучшение выживаемости в когорте [15, 16] получающих ДКВ по сравнению со стандартными методами лечения, в то время как другие исследования показали отрицательные результаты [17–19]. В настоящее время идет активный набор пациентов в клинические исследования, посвященные изучению эффективности дендритно-клеточных вакцин. Ограниченное количество положительных результатов исследования III фазы объясняется рядом факторов, включая внутренние свойства вакцины, иммунологический статус пациента, степень резекции опухоли, проблемы с рентгенологической визуализацией (например, псевдопрогрессия опухоли).

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России разработана аутологичная ДКВ CaTeVac, которая создается на основе аутологичных дендритных клеток, загруженных аллогенным адьювантом IRTAN [20–22]. Ранее проведенные исследования подтвердили высокий профиль безопасности терапии вакциной CaTeVac [23]. Кроме того, было показано, что комбинация CaTeVac с химиотерапией повышает эффективность лечения [20, 21, 24, 25]. Мы представляем первые результаты отечественного исследования по оценке эффективности ДКВ CaTeVac в сочетании с химиотерапией у больных диффузными глиомами.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность комбинации иммунотерапии ДКВ CaTeVac и стандартных методов системного лекарственного лечения диффузных глиом взрослых.

Материалы и методы

В научном отделе онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в исследовании участвовали 83 пациента. Критериями включения также являлись:

- соматический статус ECOG 0–2;
- гистологически и молекулярно-генетически подтвержденный диагнозом диффузной глиомы grade 3–4: астроцитомы с мутацией в генах IDH grade 3, астроцитомы с мутацией в генах IDH grade 4, — олигодендроглиомы с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q, глиобластомы без мутаций в генах IDH;
- больные, нуждающиеся в проведении системной противоопухолевой лекарственной терапии (темозоломид 150–200 мг/м² внутрь в 1–5й дни, цикл — 28 дней, 6–12 циклов, или темозоломид 150–200 мг/м² + бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл — 28 дней, или иринотекан 125–200 мг/м + бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни в/в в 1-й и 15-й дни, цикл — 28 дней, или ломустин 90 мг/м² внутрь

в 1-й день + бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й, 15-й и 29-й дни, или бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл — 28 дней) по решению онкологического консилиума;

– наличие подписанного информированного согласия;

– согласие субъекта с сохраненным детородным потенциалом на протяжении исследования с момента подписания формы информированного согласия использовать надежные методы контрацепции;

– адекватная функция внутренних органов по результатам следующих лабораторных тестов, выполненных в течение 10 дней до начала терапии исследуемым препаратом: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 100 \text{ г/л}$, креатинин $\leq 1,5 \times$ верхнюю границу референсных значений (ВГН) или рассчитанный клиренс креатинина $\geq 50 \text{ мл/мин}$, общий билирубин $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$ ($\leq 3 \times \text{ВГН}$ для пациентов с документально подтвержденным синдромом Жильбера), АСТ и АЛТ $\leq 3 \times \text{ВГН}$.



Рис. 1. Дизайн исследования DENDRON-02 GB1l — пациенты с глиобластомой IDH немутированной, получающие первую линию терапии после хирургического лечения и химиолучевой терапии в сочетании с темозоломидом, DG 1l — пациенты с астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 3; — астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 4, — олигодендроглиомой с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q, получающие первую линию терапии после хирургического лечения и химиолучевой терапии в сочетании с темозоломидом, GB2+p — пациенты с глиобластомой IDH немутированной, получающие вторую и последующую линию терапии после прогрессирования заболевания, DG 2+p — пациенты с астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 3; — астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 4, — олигодендроглиомой с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q, получающие вторую и последующую линию терапии после прогрессирования заболевания, GB2+c — пациенты с глиобластомой IDH немутированной, получающую вторую и последующую линию терапии с достигнутым клиническим эффектом на фоне не менее двух циклов терапии, DG2+c — пациенты с астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 3; — астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 4, — олигодендроглиомой с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q, получающие вторую и последующую линию терапии с достигнутым клиническим эффектом на фоне не менее двух циклов терапии

Fig. 1. Study design of the DENDRON-02 trial cohort definitions: GB1l: Patients with IDH-wildtype glioblastoma receiving first-line therapy after surgery, chemoradiotherapy with temozolomide. DG1l: Patients with IDH-mutant diffuse gliomas (astrocytoma grade 3/4, oligodendroglioma with 1p/19q co-deletion) receiving first-line therapy after surgery, chemoradiotherapy with temozolomide.

GB2+p: Patients with IDH-wildtype glioblastoma receiving 2nd or subsequent lines of therapy after disease progression.

DG2+p: Patients with IDH-mutant diffuse gliomas (astrocytoma grade 3/4, oligodendroglioma with 1p/19q co-deletion) receiving 2nd or subsequent lines of therapy after disease progression.

GB2+c: Patients with IDH-wildtype glioblastoma receiving 2nd or subsequent lines of therapy with clinical response after ≥ 2 cycles.

DG2+c: Patients with IDH-mutant diffuse gliomas (astrocytoma grade 3/4, oligodendroglioma with 1p/19q co-deletion) receiving 2nd or subsequent lines of therapy with clinical response after ≥ 2 cycles

Критериями не включения являлись:

- беременность;
- лица, находящиеся в местах лишения свободы; пациенты, принимающие системные глюкокортикоиды;
- неспособность соблюдать процедуры исследования;
- необходимость проведения противоопухолевого лечения с использованием лекарственных средств или локальных методов лечения в режимах, не соответствующих указанным в критериях включения (исключение: стереотаксическая лучевая терапия или хирургическое вмешательство при возможности их проведения при рецидиве допустимы).
- наличие острого инфекционного процесса в течение двух недель до включения в исследование;
- субъекты, принимающие участие в другом интервенционном исследовании;
- любое состояние, которое, по мнению исследователя, может препятствовать соблюдению процедур исследования или существенно повышать риски, связанные с участием пациента в исследовании.

Дизайн исследования DENDRON-02 представлен на рис. 1. Исследование является когортным исследованием IIa фазы, в котором сравнение между группами исследования не предусматривалось. Предполагалось сопоставление результатов исследования с данными реальной клинической практики, полученными в том же самом центре в рамках наблюдательного исследования REGATA [26].

Исследуемая гипотеза предполагала, что добавление CaTeVac к стандартным методам системного лекарственного лечения глиальных опухолей ЦНС увеличивает эффективность лечения пациентов.

Для расчета необходимой мощности исследования был использован двухэтапный подход Флеминга (Fleming, 1982).

В настоящее время в исследовании принимает участие 83 человека, из них показатели выживаемости проанализированы у 45 человек из когорт ГБ1л и ГБ2+с, получающих вакцину CaTeVac в сочетании со стандартными режимами системного лекарственного противоопухолевого лечения. Когорта ГБ1л включает пациентов старше 18 лет с подтвержденной глиобластомой, получающих первичное системное лекарственное противоопухолевое лечение после хирургического вмешательства и химиолучевой терапии. Когорта ГБ2+с — это пациенты с подтвержденной глиобластомой, находящиеся на второй и последующих линиях лечения одним из следующих режимов: темозоломид/иринотекан + бевацизумаб/бевацизумаб/ломустин + бевацизумаб,

с достигнутым клиническим эффектом на фоне менее двух циклов лекарственной терапии. Пациенты, включенные в данные когорты, преодолели предустановленный порог эффективности терапии, что позволило завершить туда набор и представить первые результаты исследования в публикации.

Характеристика пациентов из завершенных когорт с глиобластомой представлена в табл. 1.

Иммунотерапия вакциной CaTeVac проводится внутривенно в дозе 5–20 млн клеток, с интервалом от двух до шести недель. В первые два месяца лечение проводится один раз в две недели (четыре инфузии) с последующей первой оценкой эффективности терапии. Далее в первый год лечения проведение иммунотерапии проводится один раз в месяц с оценкой эффекта каждые три месяца, во второй год терапии — один раз в три месяца, на третий год — раз в шесть месяцев с оценкой эффекта каждые три месяца. Режим применения вакцины изменялся в соответствии с использованным режимом химиотерапии. Режимы сочетания стандартного лечения и вакцины CaTeVac представлены на рис. 2.

Статистическая обработка данных

Первичными конечными точками в исследовании были статистические показатели шестимесячной ВБП. Вторичными конечными точками выбраны ОВ и безопасность комбинации иммунотерапии CaTeVac (определяемая по частоте и тяжести нежелательных явлений (НЯ) при ее применении в сочетании со стандартными методами системного лекарственного лечения диффузных глиом взрослых в изучаемых группах больных).

Нулевая гипотеза о том, что истинная частота ответов равна p_0 , проверялась на соответствие односторонней альтернативе. На первом этапе предполагалась оценка $[n_1]$ пациентов. Если у этих $[n_1]$ пациентов будет $[a_1]$ или меньше ответов, исследование будет прекращено из-за неэффективности. Если у $[n_1]$ пациентов будет $[b_1]$ или более ответов, исследование остановят из-за доказанной эффективности, а нулевую гипотезу отклонят. В противном случае будет подсчитано количество $[n - n_1]$ дополнительных пациентов в общей сложности $[n]$. Нулевая гипотеза будет отклонена, если у $[n]$ пациентов будет наблюдаться $[b_2]$ или более ответов. Данный дизайн исследования позволяет получить частоту ошибок первого типа $[\alpha]$ и оценить мощность исследования $[1 - \beta]$, когда истинная частота ответов равна $[p_1]$.

Согласно двухэтапному дизайну Флеминга, расчет необходимого количества пациентов был проведен для двух когорт. Для ГБ1л общее

Таблица 1. Характеристика больных

Характеристика	Когорта		Всего
	ГБ1л	ГБП2+с	
Количество больных (N =)	23	22	45
Возраст (средний, ДИ)	56,7 ± 8,8 (52,1–62,2)	48,73 ± 11.9 (43,4–54,01)	52,8 ± 10.4 (43,4–62,2)
Линия терапии n (%)			
1	23 (100)	0	23
2	0	16 (72,7)	16 (72,7)
3	0	4 (18,1)	4 (18,1)
>3	0	2 (9)	2 (9)
Схема химиотерапии, использованная вместе с CaTeVac n(%)			
Темозоломид	23 (100)	4 (18,1)	27
Темозоломид + бевацизумаб	0	4 (18,1)	4 (18,1)
Иринотекан + бевацизумаб	0	6 (27,2)	6 (27,2)
Бевацизумаб	0	3 (13,6)	3 (13,6)
Ломустин + бевацизумаб	0	5 (22,7)	5 (22,7)

Table 1. Patient baseline characteristics

Characteristics	Cohort		Total
	GBM1l	GBP2+s	
Number of patients (N =)	23	22	45
Age (mean, CI)	56.7 ± 8.8 (52.1–62.2)	48.73 ± 11.9 (43.4–54.01)	52.8 ± 10.4 (43.4–62.2)
Therapy line, n (%)			
1	23 (100)	0	23
2	0	16 (72.7)	16 (72.7)
3	0	4 (18.1)	4 (18.1)
> 3	0	2 (9)	2 (9)
Chemotherapy regimen used with CaTeVac, n (%)			
Temozolomide	23 (100)	4 (18.1)	27
Temozolomide + Bevacizumab	0	4 (18.1)	4 (18.1)
Irinotecan + Bevacizumab	0	6 (27.2)	6 (27.2)
Bevacizumab	0	3 (13.6)	3 (13.6)
Lomustine + Bevacizumab	0	5 (22.7)	5 (22.7)

Режим лечения в исследовании DENDRON-2

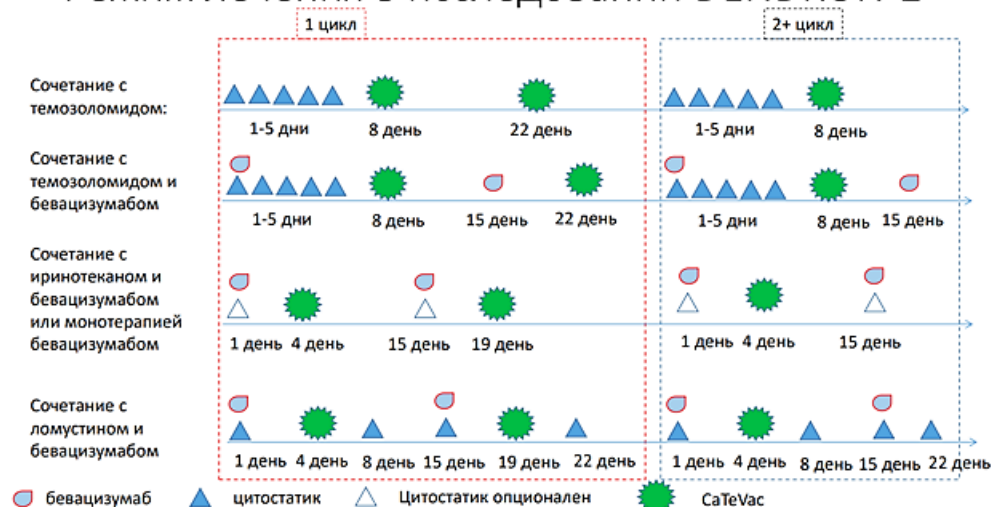


Рис. 2. Режим сочетания стандартного лечения и вакцины CaTeVac
 Fig. 2. A combined regimen of standard treatment and the CaTeVac vaccine

планируемое количество участников (n) составило 37 человек, из которых на первом этапе (n1) должно было быть набрано 21. На первом этапе правило остановки по неэффективности (a1) предполагало получение ≤ 12 ответов на лечение, а правило досрочного принятия альтернативной гипотезы (b1) — на уровне ≥ 18 ответов. На втором этапе, если бы по итогам исследования было зарегистрировано 24 или меньше ответов (a2), дальнейшее изучение препарата было бы признано нецелесообразным. Для отклонения нулевой гипотезы H_0 (p_0) и принятия альтернативной (p_1) требовалось наблюдать 25 или более ответов (b2, где $b_2 = a_2 + 1$). Статистические параметры для данного дизайна были установлены на уровне $\alpha = 0,0487$ и мощность $1-\beta = 0,8041$. Для когорты ГБ2+с общее планируемое количество участников (n) составило 36 человек, с набором 27 пациентов на первом этапе (n1). Правила остановки на первом этапе были определены следующим образом: ≤ 8 ответов (a1) для досрочного прекращения по

неэффективности и ≥ 14 ответов (b1) для досрочного принятия альтернативной гипотезы. Критерии для второго этапа заключались в том, что ≤ 15 ответов (a2) указывали на неэффективность препарата, а ≥ 16 ответов (b2, где $b_2 = a_2 + 1$) позволяли отклонить нулевую гипотезу. Данный дизайн имел статистические параметры $\alpha = 0,0489$ и мощность $1-\beta = 0,8003$.

Для пациентов с впервые выявленной ГБ шестимесячная ВБП увеличится с 55 [3, 4] до 75 %; для пациентов с рецидивирующей ГБ показатели шестимесячной ВБП улучшатся с 40 % [27–31] до 60 %. Для пациентов с впервые выявленной ГБ шестимесячная ВБП составляет около 55 % (p_0) (95 % ДИ, 48,1–59,6); мы предполагаем, что добавление вакцины CaTeVac увеличит показатели до 75 % (p_1). Для статистического анализа использована система «SPSS — statistics 22.0». Статистический расчет проводился для каждой группы. После завершения набора пациентов группу и прошествии 6 мес выполнен анализ первичной и части вторичных конечных

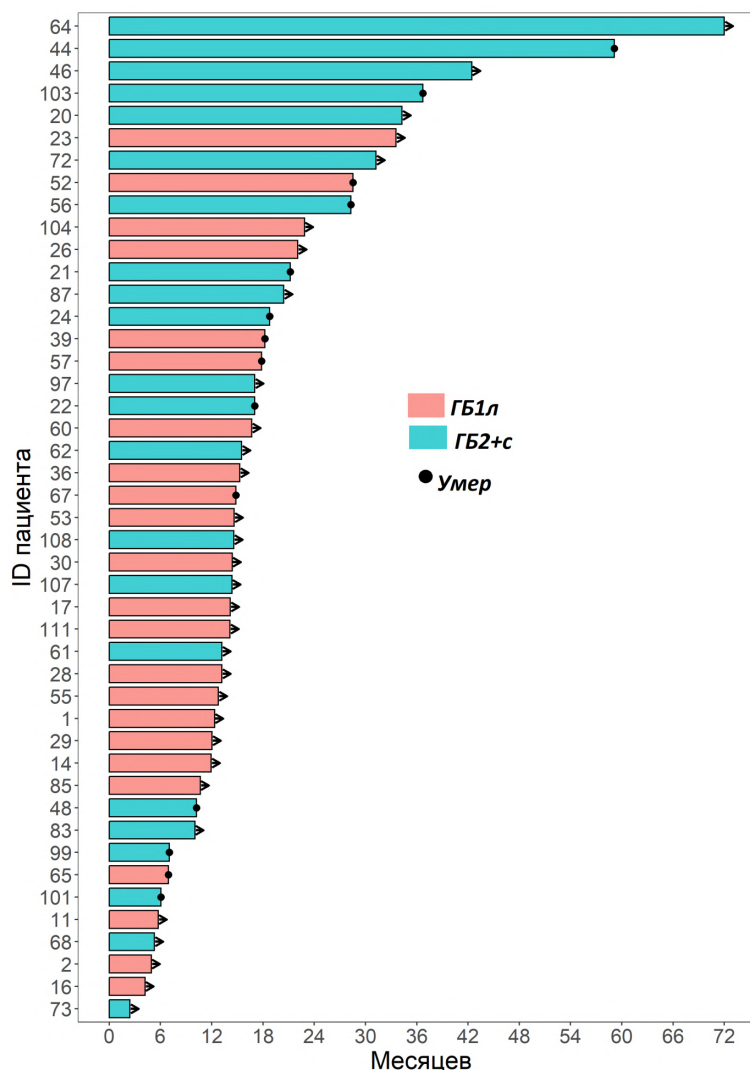


Рис. 3. Длительность ответа на лечение у пациентов ГБ1л и ГБ2+с
Fig. 3. Duration of treatment response in the GBM1l and GBM2+s cohorts

точек в исследовании. Анализы выживаемости проводились с использованием подхода Каплана — Мейера. Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью программ статистического пакета SPSS и языка программирования, R, Python v4.3.0.

Исходные и демографические характеристики, включая возраст, пол, предшествующее лечение, обобщены с использованием описательной статистики.

Данные по безопасности анализировались в аспекте развития нежелательных явлений в соответствии с шкалой СТС АЕ v5. Нежелательные явления (НЯ) обобщены путем представления количества и процента пациентов, у которых они развились, пациентов с НЯ по

каждой системе органов, а также пациентов с каждым отдельным НЯ. Любая другая собранная информация (степень тяжести НЯ или его связь с исследуемым протоколом) также была перечислена соответствующим образом.

Результаты

Продолжается набор в исследование DENDRON-2, однако в некоторых когортах (ГБ1л, ГБ2+с) был преодолен predeterminedный дизайном исследования порог эффективности лечения. Данная публикация будет фокусироваться именно на этих группах пациентов. Эффективность терапии включенных в две группы пациентов представлена на рис. 3.

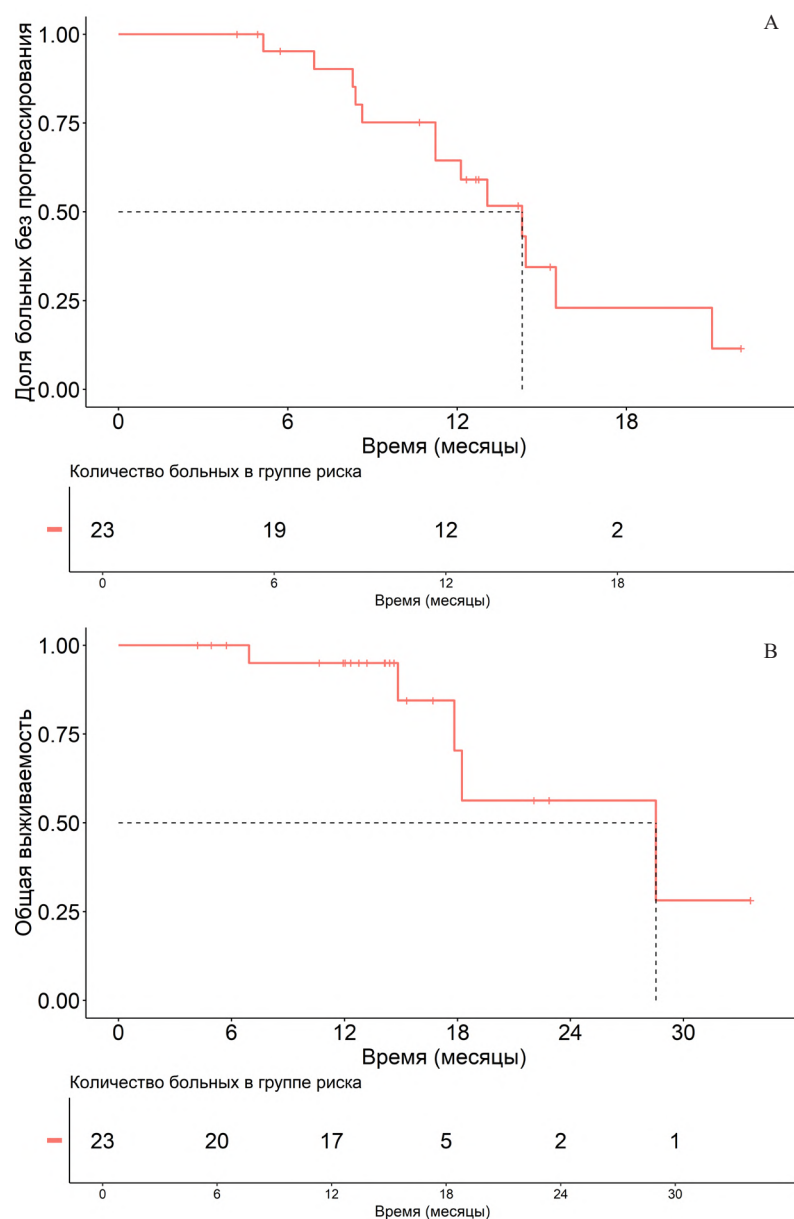


Рис. 4. Эффективность стандартной химиотерапии в сочетании с CaTeVac у пациентов с впервые выявленной ГБ. Оценка ВБП (А) и ОБ (В) по методу Каплана — Мейера

Fig. 4. Efficacy of standard chemotherapy combined with CaTeVac in newly diagnosed GBM patients: Kaplan — Meier estimates of PFS (A) and OS (B)

Обращает на себя внимание наличие длительно живущих пациентов с ГБ, получающих две и более линий лекарственной противоопухолевой терапии.

В когорте ГБ1л показатель шестимесячной ВБП составил 100 % (рис. 4). У всех 23 включенных пациентов достигнута шестимесячная ВБП, что превышает заранее установленный порог эффективности, предусмотренный дизайном исследования. В связи с доказанной эффективностью набор в эти когорты в рамках исследования DENDRON-02 был прекращен досрочно. Вторичные конечные точки: однолетняя ВБП — 64,4 %; медиана ВБП — 14,3 мес (95 %

ДИ 11,2 — не достигнута); медиана ОВ — 28,5 мес (95 % ДИ 17,7 — не достигнута).

В когорте 3 (ГБ2+с) у пациентов, получающих вакцину CaTeVac, шестимесячная ВБП составила 90 % (рис. 5), 18 пациентов прожили без прогрессирования шестимесячный рубеж; таким образом, набор в этой когорте также может быть завершён ввиду подтверждения эффективности метода согласно predetermined в дизайне исследования порогу эффективности лечения. Вторичные конечные точки: однолетняя ВБП — 65 %, медиана ВБП — 17,6 мес (95 % ДИ 12,7 — не достигнута), медиана ОВ — 36,7 мес (95 % ДИ 21,2 — не достигнута).

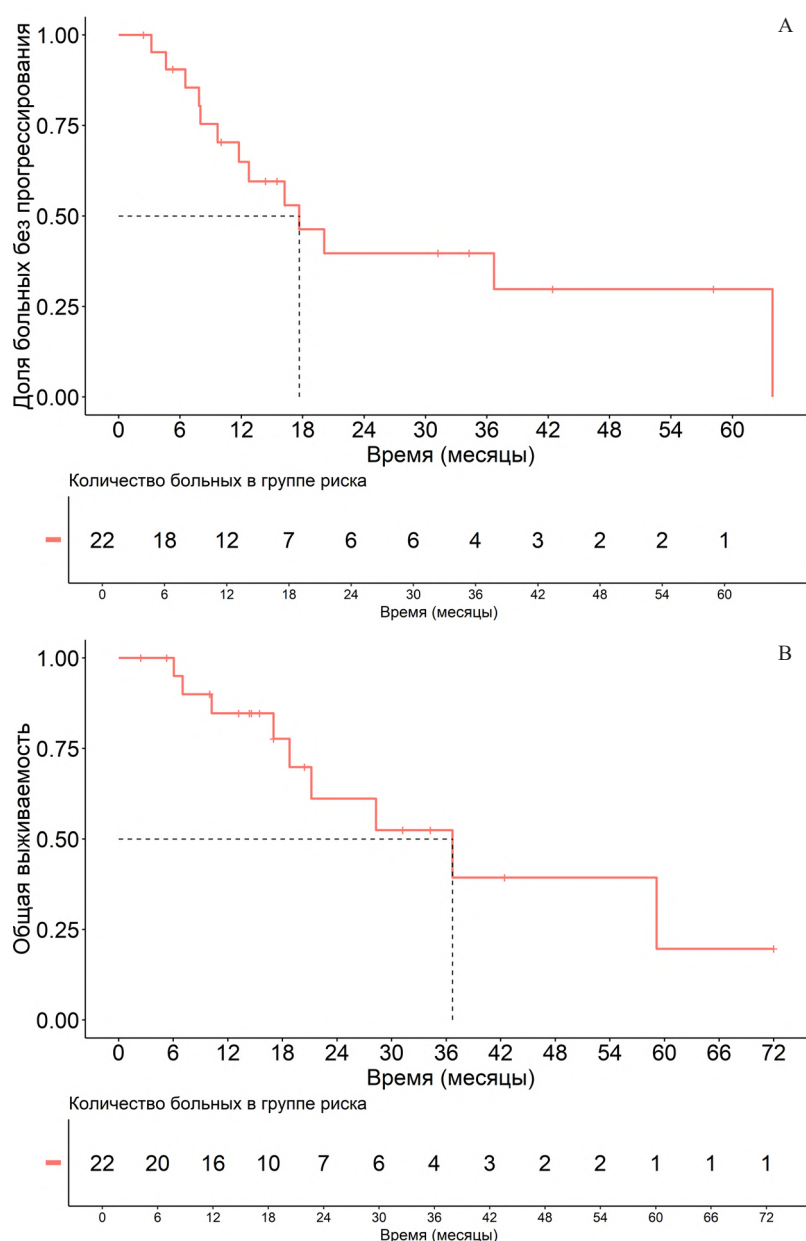


Рис. 5. Эффективность стандартной химиотерапии в сочетании с CaTeVac у пациентов с рецидивирующей ГБ. Оценка ВБП (А) и ОВ (В) по методу Каплана — Мейера

Fig. 5. Efficacy of standard chemotherapy combined with CaTeVac in recurrent GBM patients: Kaplan — Meier estimates of PFS (A) and OS (B)

Нежелательные явления

Анализ профиля безопасности выявил определенные различия между группами ГБ1л и ГБ2+с (табл. 2). В когорте ГБ2+с наблюдались тяжелые (≥ 3 -й степени) нежелательные явления, включая гемолитическую анемию 4-й степени (4,5 %), тромбоцитопению 4-й степени (4,5 %), гепатотоксичность 3-й степени (4,5 %) и артериальную гипертензию 3-й степени (4 %). Напротив, в группе ГБ1л преобладали легкие/умеренные реакции, наиболее значимо — гриппоподобный синдром (43 против 18 % в ГБ2+с, $p < 0,05$), представленный преимущественно 1–2

степенями тяжести. Слабость встречалась в 2,4 раза чаще в когорте ГБ2+с (31 против 13 %, $p < 0,05$), включая случаи 3-й степени. Гепатотоксичность и артериальная гипертензия в группе ГБ2+с не только регистрировались чаще (18 против 8 % и 22 против 8 % соответственно), но и протекали тяжелее (доля ≥ 3 -й степени — 25–33 % от всех случаев).

Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует предварительные, но многообещающие результаты применения ДКВ CaTeVac в комбинации со

Таблица 2. Характеристика нежелательных явлений у пациентов, получающих вакцину CaTeVac в сочетании со стандартной лекарственной терапией

Осложнения n (%)	ГБ1л n = 23 (%)					ГБ2+с n = 22 (%)				
Степень (CTCAE v5.1)	1	2	3	4	всего	1	2	3	4	всего
Гемолитическая анемия	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	1 (4)
Гриппоподобный синдром	7* (30)	3* (13)	0	0	10* (43)	2 (9)	2 (9)	0	0	4 (18)
Зуд	0	1 (4)	0	0	1 (4)	1 (4,5)	1 (4,5)	0	0	2 (9)
Лейкопения	2 (8)	2 (8)	0	0	4 (17)	2 (9)	1 (4,5)	0	0	3 (13)
Сыпь	1 (4)	0	0	0	1 (4)	1 (4,5)	0	0	0	1 (4,5)
Тромбоцитопения	2 (8)	2 (8)	0	0	4 (17)	1 (4,5)	1 (4,5)	0	1 (4,5)	3 (13)
Гепатотоксичность	1 (4)	1 (4)	0	0	2 (8)	1 (4,5)	2 (9)	1 (4,5)	0	4 (18)
Артериальная гипертензия	1 (4)	1 (4)	0	0	2 (8)	2 (9)	2 (9)	1 (4)	0	5 (22)
Слабость	1* (4)	2* (8)	0	0	3* (13)	3 (13)	2 (9)	2 (9)	0	7 (31)

* Статистически значимые различия в когорте ГБ1л по сравнению с когортой ГБ2+с, $p < 0,05$.

Table 2. Adverse events in patients receiving CaTeVac vaccine combined with standard drug therapy

Adverse Events n (%)	GBM1l n = 23 (%)					GBM1l n = 22 (%)				
Grade (CTCAE v5.1)	1	2	3	4	total	1	2	3	4	total
Hemolytic Anemia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	1 (4)
Flu-Like Syndrome	7* (30)	3* (13)	0	0	10* (43)	2 (9)	2 (9)	0	0	4 (18)
Pruritus	0	1 (4)	0	0	1 (4)	1 (4,5)	1 (4,5)	0	0	2 (9)
Leukopenia	2 (8)	2 (8)	0	0	4 (17)	2 (9)	1 (4,5)	0	0	3 (13)
Rash	1 (4)	0	0	0	1 (4)	1 (4,5)	0	0	0	1 (4,5)
Thrombocytopenia	2 (8)	2 (8)	0	0	4 (17)	1 (4,5)	1 (4,5)	0	1 (4,5)	3 (13)
Hepatotoxicity	1 (4)	1 (4)	0	0	2 (8)	1 (4,5)	2 (9)	1 (4,5)	0	4 (18)
Hypertension	1 (4)	1 (4)	0	0	2 (8)	2 (9)	2 (9)	1 (4)	0	5 (22)
Fatigue	1* (4)	2* (8)	0	0	3* (13)	3 (13)	2 (9)	2 (9)	0	7 (31)

* Statistically significant difference in the GBM1l cohort compared to the GBM2+s cohort, $p < 0.05$.

стандартной терапией у пациентов с первичной и рецидивирующей глиобластомой. Хотя доступные данные ограничены двумя когортами, полученные показатели эффективности превышают исторические контрольные значения и сопоставимы исследования с другими ДКВ. Так, в когорте ГБ1л наблюдался 100 %-ный показатель шестимесячной ВБП, что превышает опубликованные данные по другим ДКВ (66,7–92,3 %) [7, 12, 13, 16–19, 32]. Медиана ОВ составила 28,5 мес, что значительно превышает стандартные показатели (14–20 мес). Эти результаты позволили досрочно завершить набор в данную когорту в соответствии с дизайном Флеминга, подтверждая высокую эффективность комбинированного подхода.

В группе ГБ2+с также зафиксированы обнадеживающие результаты: шестимесячная ВБП — 90,5 % (по сравнению с ~30 % при стандартной терапии и до 77,2 % при использовании других ДКВ [27]); однолетняя ВБП — 65 % (при 13,6 % в аналогичных исследованиях); медиана ВБП — 17,7 мес, и медиана ОВ — 36,7, что значительно превышает исторические данные (3–9 и 14,6–17,0 мес при других ДКВ). Эти данные позволяют предположить, что CaTeVac может существенно улучшать исходы у пациентов с рецидивирующей ГБ, хотя для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение.

Анализ НЯ показал, что применение CaTeVac не сопровождалось значительным увеличением частоты побочных эффектов по сравнению с другими ДКВ или стандартными методами терапии. Основная часть НЯ скорее были связаны с получаемой стандартной терапией. Новых сигналов по безопасности применения CaTeVac получено не было. В доступных исследованиях сообщалось о таких НЯ, как астения, головная боль, тошнота, неврологические и метаболические нарушения, однако в нашем исследовании подобные осложнения фиксировались реже. Это может быть связано с улучшением поддерживающей терапии и характеристиками самой вакцины. Единственным частым осложнением был гриппоподобный синдром (лихорадка, головная боль, астения), который требует более детальной классификации в будущих работах.

Настоящее исследование имеет ряд методологических и практических ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации данных. Основным недостатком нашей работы является нерандомизированный дизайн, что не позволяет полностью исключить влияние отбора пациентов. Например, в когорте ГБ1л шестимесячная ВБП составила 100 %, но без сравнения с группой, получавшей только стандартное химиолучевое лечение с последующей монокимиотерапией темозоломидом в соответствии с действующими кли-

ническими рекомендациями, нельзя однозначно утверждать, что такой высокий результат обусловлен именно добавлением CaTeVac. В исследованиях с рандомизацией (например, ACT IV trial, NCT01480479) включение ДКВ не всегда приводило к значимому улучшению выживаемости, что подчеркивает важность контрольных групп для объективной оценки. Одним из ограничивающих факторов является малый размер выборки. Исследование проводилось в одном центре, а количество пациентов в когортах ограничено для надежных статистических выводов. В подобных работах (например, ICT-107 trial, где изучалась другая ДКВ) включали более 100 пациентов для достижения достаточной мощности. Перечисленные ограничения не отменяют потенциальной клинической значимости вакцины CaTeVac, но указывают на необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований III фазы с тщательным дизайном, основой которого могут стать результаты представленной работы. Данные нашего исследования следует рассматривать как предварительные, но формирующие основу для дальнейших изысканий.

Заключение

Полученные данные о эффективности и безопасности вакцин превосходят существующие результаты изучения других лекарственных средств, опубликованные в литературе. Необходимо рандомизированное исследование для формирования выводов по оптимальному месту вакцин в лечении диффузных глиальных опухолей ЦНС, в частности глиобластомы. Результаты исследования могут быть использованы для определения целесообразности интенсификации стандартных режимов системного лекарственного противоопухолевого лечения опухолей ЦНС глиального ряда для улучшения показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и для планирования проспективных рандомизированных исследований.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no potential or apparent conflict of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам

человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 02/21 от 27.02.2025. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 02/21, dated 27 February 2025). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Слугина Е.А. — разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и анализ полученных данных, написание статьи;

Новик А.В. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, ведение базы данных;

Нехаева Т.Л. — обсуждение полученных результатов, подготовка текста к публикации;

Ефремова Н.А. — сбор материала, участие в обсуждении и интерпретации результатов, редактирование статьи;

Гирдюк Д.В. — анализ полученных данных, статистическая обработка и анализ полученных данных, ведение базы данных;

Балдуева И.А. — разработка концепции и дизайна научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Authors' contributions

Slugina E.A.: Conceptualization, study design, data curation, manuscript drafting.

Novik A.V.: Literature review, data analysis, database management.

Nekhaeva T.L.: Results interpretation, manuscript finalization.

Efremova N.A.: Data collection, results interpretation, manuscript editing.

Girdyuk D.V.: Data analysis, statistical processing and analysis, database management.

Baldueva I.A.: Conceptualization, study design, critical review and intellectual contribution to the manuscript.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gilbert M.R., Wang M., Aldape K.D., et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(32): 4085-4091.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.6968>.
- Tan A.C., Ashley D.M., López G.Y., et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(4): 299-312.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21613>
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5): 459-466.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70025-7).
- Stupp R., Mason W.P., Van den Bent M.J., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 987-996.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
- Strepkos D., Markouli M., Klonou A., et al. Insights in the immunobiology of glioblastoma. *Mol Med (Berl).* 2020; 98(1): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01835-4>.
- Mishchenko T.A., Turubanova V.D., Gorshkova E.N., et al. Glioma: bridging the tumor microenvironment, patient immune profiles and novel personalized immunotherapy. *Front Immunol.* 2023; 14: 1299064.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1299064>.
- Liau L.M., Ashkan K., Brem S., et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: A phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol.* 2023; 9(1): 112-121.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>.
- Jackson C.M., Choi J., Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma. *Nat Immunol.* 2019; 20(9): 1100-1109.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0433-y>.
- Taylor O.G., Brzozowski J.S., Skelding K.A. Glioblastoma multiforme: An overview of emerging therapeutic targets. *Front Oncol.* 2019; 9: 963.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00963>.
- Cuoco J.A., Benko M.J., Busch C.M., et al. Vaccine-based immunotherapeutics for the treatment of glioblastoma: Advances, challenges, and future perspectives. *World Neurosurg.* 2018; 120: 302-315.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.202>.
- Zheng Y., Ma X., Feng S., et al. Dendritic cell vaccine of gliomas: challenges from bench to bed. *Front Immunol.* 2023; 14: 1259562.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1259562>.
- Kong Z., Wang Y., Ma W. Vaccination in the immunotherapy of glioblastoma. *Hum Vaccines Immunother.* 2018; 14(2): 255-268.-DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1388481>.
- Lv L., Huang J., Xi H., Zhou X. Efficacy and safety of dendritic cell vaccines for patients with glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2020; 83: 106336.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106336>.
- Liau L.M., Ashkan K., Tran D.D., et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 142.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1507-6>.
- Jie X., Hua L., Jiang W., et al. Clinical application of a dendritic cell vaccine raised against heat-shocked glioblastoma. *Cell Biochem Biophys.* 2012; 62(1): 91-99.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12013-011-9265-6>.
- Cho D.Y., Yang W.K., Lee H.C., et al. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: a phase II clinical trial. *World Neurosurg.* 2012; 77(5-6): 736-744.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.08.020>.
- Buchroithner J., Erhart F., Pichler J., et al. Audencel immunotherapy based on dendritic cells has no effect on overall and progression-free survival in newly diagnosed glioblastoma: A phase II randomized trial. *Cancers.* 2018; 10(10).-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10100372>.

18. Buchroithner J., Pichler J., Marosi C., et al. Vascular endothelial growth factor targeted therapy may improve the effect of dendritic cell-based cancer immune therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014; 52(1): 76-77.-DOI: <https://doi.org/10.5414/cpxces13ea02>.
19. Wen P.Y., Reardon D.A., Armstrong T.S., et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(19): 5799-5807.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-0261>.
20. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., et al. Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.: СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова. 2020.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf>. [Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Protsenko S.A., et al. Dendritic-cell vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: a manual for doctors and students in the system of higher and postgraduate education. St Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2020.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf> (In Rus)].
21. Балдуева И.А. Новик А.В., Нехаева Т. Л., et al. Успехи и перспективы клеточной иммунотерапии метастатической меланомы. *Заочастественные опухоли.* 2015; 4(2): 16–19.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/162/172>. [Baldueva I.A. Novik A.V., Nekhaeva T. L. Successes and prospects of cell-based immunotherapy of metastatic melanoma malignant tumors. *Malignant Tumors.* 2015; 4(2): 16–19.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/162/172> (In Rus)].
22. Данилова А.Б., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А. Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у пациентов с солидными опухолями. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18(17): 8-17.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17>. [Danilova A.B., Novik A.V., Nekhaeva T.L., Baldueva I.A. The role of immunosuppressive factors in the prognosis of cellular therapy efficacy in patients with solid tumors. *Effective Pharmacotherapy.* 2022; 18(17): 8-17.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17> (in Rus)].
23. Нехаева Т.Л., Ласьков И.Д., Федорос Е.И., et al. Разработка протокола получения гомологичного клеточного продукта животного происхождения, предназначенного для доклинических исследований противоопухолевой вакцины «CaTeVac». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2023; 176(12): 785-790.-DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-12-785-790>. [Nekhaeva T.L., Las'kov I.D., Fedoros E.I., et al. Development of a protocol for obtaining a homologous animal-based cellular product intended for preclinical studies of the anti-tumor vaccine "CaTeVac". *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023; 176(12): 785-790.-DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-12-785-790> (In Rus)].
24. Нехаева Т.Л., Ласьков И.Д., Федорос Е.И., и др. Апробация гомологичной модели противоопухолевой вакцины «CaTeVac» на основе зрелых дендритных клеток мыши для изучения биораспределения клеточного продукта. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2024; (2): 121-126.-DOI: <https://doi.org/10.47056/1814-3490-2024-2-121-126>. [Nekhaeva T.L., Las'kov I.D., Fedoros E.I., et al. Testing of a homologous model of the anti-tumor vaccine "CaTeVac" based on mouse mature dendritic cells to study the biodistribution of the cellular product. *Cellular Technology in Biology and Medicine.* 2024; (2): 121-126.-DOI: <https://doi.org/10.47056/1814-3490-2024-2-121-126> (in Rus)].
25. Новик А.В., Нехаева Т.Л., Латипова Д.Х., et al. Оценка параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19(16): 48-56.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-48-56>. [Novik A.V., Nekhaeva T.L., Latipova D.Kh., et al. Assessment of immune status parameters as factors for predicting therapy efficacy in the context of antitumor immune response development mechanisms. *Effective Pharmacotherapy.* 2023; 19(16): 48-56.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-48-56> (In Rus)].
26. Biobank and Register of Patients With Aggressive Tumors for Translational and Analytical Research (REGATA). N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Clinical trial record. Clinicaltrials.gov: National Library of Medicine. NCT05539677.-URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539677?term=REGATA&rank=1> (19.06.2024).
27. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4733-4740.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.8721>.
28. Taal W., Oosterkamp H.M., Walenkamp A.M., et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 943-953.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70314-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70314-6).
29. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E., et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(4): 1253-1259.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70314-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70314-6).
30. Насхлеташвили Д.Р., Бычков М.Б., Бекашев А.Х., et al. Бевацизумаб в сочетании с иринотеканом в лечении рецидивов глиобластом. *Опухоли головы и шеи.* 2012; (3).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bevatsizumab-v-sochetanii-s-irinotekanom-v-lechenii-retsdivov-glioblastom>. [Naskhletashvili D.R., Bychkov M.B., Bekyashev A.Kh., et al. Bevacizumab in combination with irinotecan in the treatment of glioblastoma relapses. *Head and Neck Tumors.* 2012 (3).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bevatsizumab-v-sochetanii-s-irinotekanom-v-lechenii-retsdivov-glioblastom> (In Rus)].
31. Сарычева М.М., Ванежин А.В., Кузнецова А.И. Сравнительный анализ эффективности темозоломида и комбинации бевацизумаба с иринотеканом в лечении прогрессирования первичных высококачественных глиом головного мозга. Собственный опыт. *Вестник РНЦП.* 2023; (2).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-effektivnosti-temozomida-i-kombinat-sii-bevatsizumaba-s-irinotekanom-v-lechenii-progressirovaniya-pervichnyh>. [Sarycheva M.M., Vanezhin A.V., Kuznetsova A.I. Comparative analysis of the effectiveness of temozolomide and the combination of bevacizumab with irinotecan in the treatment of progression of primary highly malignant gliomas of the brain. Own experience. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.* 2023; (2).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-effektivnosti-temozomida-i-kombinat-sii-bevatsizumaba-s-irinotekanom-v-lechenii-progressirovaniya-pervichnyh> (In Rus)].

atsizumaba-s-irinotekanom-v-lechenii-progressirovaniya-pervichnyh (In Rus)].

32. Yao Y., Luo F., Tang C., et al. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial. *Cancer Immunol Immunother: CII*. 2018;

67(11): 1777-1788. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2232-y>.

Поступила в редакцию / Received / 29.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Екатерина Андреевна Слугина / Ekaterina A. Slugina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1626-082X>, SPIN: 2023-1598.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>, SPIN: 4549-7885.

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatyana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>, SPIN: 5366-8969.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>, SPIN: 7352-9350.

Дмитрий Викторович Гирдюк / Dmitry V. Girdyuk / ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4679-7281>, SPIN: 5974-1672.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN: 7512-8789.





© М.В. Мацко^{1,2}, А.Ю. Улитин^{3,4}, В.В. Раменский⁵, В.Я. Кальменс⁵,
 М.С. Колосова⁶, Е.Д. Мацко⁷, А.О. Бакшеева⁸, Е.И. Дзеус⁹, К.А. Кашко⁹,
 Е.Н. Имянитов^{9,10}, Д.Е. Мацко

Прогнозирование анапластической трансформации глиом низкой степени злокачественности с помощью клинических, рентгенологических и молекулярных маркеров: промежуточные результаты проспективного исследования

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева Российской академии наук» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Marina V. Matsko^{1,2}, Alexey Yu. Ulitin^{3,4}, Vladislav V. Ramenskiy⁵, Viacheslav Ya. Kalmens⁵,
 Maria S. Kolosova⁶, Eugene D. Matsko⁷, Anastasiya O. Baksheeva⁸, Elizaveta I. Dzheus⁹,
 Kira A. Kashko⁹, Evgeny N. Imyanitov^{9,10}, Dmitry E. Matsko

Predicting Anaplastic Transformation of Low-Grade Gliomas Using Clinical, Radiological, and Molecular Markers: Intermediate Results of a Prospective Study

¹Napalkov State Budgetary Healthcare Institution Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, the Russian Federation

³Polenov Neurosurgical Institute — a branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

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

⁵N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, RAS, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

⁷St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation

⁸Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

⁹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

¹⁰Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Все глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) (grade 2), несмотря на изначально «доброкачественное» течение заболевания, со временем неизбежно подвергаются злокачественной трансформации (ЗТ) (grade 3/grade 4).

Цель. Изучить факторы, влияющие на злокачественную трансформацию.

Материалы и методы. Было прооперировано 116 пациентов с ГНСЗ супратенториальной локализации, с подтвержденной во всех случаях мутацией в генах *IDH1/2* (100 %) и проведенным тестом на коделецию 1p19q в 69 случаях (59,5 %). Рецидив заболевания случился у 47 больных (40,5 %; 47/116). Пересмотр материалов от обеих операций (ВОЗ, 2021) был выполнен с выполнением ИГХ (Ki-67, *IDH1*(R132H), *GFAP*, p53) и молекулярно-генетического анализа ПЦР в режиме реального времени (*IDH1/2* и *TP53*). Для выявления коделеции 1p/19q использовались флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и ПЦР (100 %; 47/47).

Результаты. Прогрессирование заболевания после первичного удаления опухоли возникло у 47 пациентов (40,5 %; 47/116), из них у 32 (68 %) с диагнозом астроцитомы grade 2, IDH+ и у 15 (32 %) с олигодендроглиомой (ОДГ) grade 2, IDH+, 1p19q+. Злокачественная трансформация астроцитомы grade 2 на 19 % наблюдалась чаще, чем ОДГ grade 2 (65,6 %; 21/32 vs. 46,6 %; 7/15). Раннему рецидиву с наступлением ЗТ способствовали: функциональный статус по шкале Карновского < 70 % (p = 0,034), скорость роста опухоли ≥ 5 мм/год (p = 0,04), размер опухоли в максимальном диаметре ≥ 5 см (p = 0,031), объем опухоли ≥ 100 см³ (p = 0,008), рост опухоли в субвентрикулярную зону (СВЗ) (p = 0,041), наличие мутации в гене *TP53* (p = 0,035). Позитивно влияли на время до прогрессирования и ЗТ наличие эпилептических припадков до операции (p = 0,02), отграниченный характер роста опухоли (p = 0,039), степень резекции опухоли > 90 % (p = 0,018), присутствие коделеции 1p/19q (p = 0,014), проведение ЛТ/ХТ/ЛТ + ХТ после первой операции (p < 0,05).

Выводы. Злокачественная трансформация с наступлением рецидива у больных с астроцитомой grade 2 встречается на 19 % чаще по сравнению с ОДГ grade 2 (65,6 vs 46,6 %). Определены факторы, которые в большей степени повлияли на частоту ЗТ.

Ключевые слова: глиома низкой степени злокачественности; злокачественная трансформация; астроцитомы; олигодендроглиомы; мутация в генах *IDH1/2*; коделеция 1p/19q

Для цитирования: Мацко М.В., Улитин А.Ю., Раменский В.В., Кальменс В.Я., Колосова М.С., Мацко Е.Д., Бакшеева А.О., Джеус Е.И., Кашко К.А., Имянитов Е.Н., Мацко Д.Е. Прогнозирование анапластической трансформации глиом низкой степени злокачественности с помощью клинических, рентгенологических и молекулярных маркеров: промежуточные результаты проспективного исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 279-288.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2562>

✉ Контакты: Мацко Марина Витальевна, marinamatsko@mail.ru

Введение

Супратенториальные глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) (grade 2 по ВОЗ) представляют собой первичные опухоли головного мозга с медленным инфильтративным ростом, подавляющее большинство которых со временем подвергаются злокачественной трансформации (ЗТ). Основную группу больных составляют люди трудоспособного возраста с

Introduction. Despite an initially indolent clinical course, all low-grade gliomas (LGG, grade 2) inevitably undergo malignant transformation (MT) to higher grades (grade 3 or 4) over time.

Aim. To identify factors predictive of malignant transformation in LGG.

Materials and Methods. 116 patients with supratentorial LGG underwent surgery. All cases harbored confirmed *IDH1/2* (100 %) mutations, and 69 (59.5 %) were tested for 1p/19q codeletion. Disease relapse occurred in 47 patients (40.5 %; 47/116). The review according to WHO 2021 criteria was performed on tis-sue from both the surgeries, supplemented by immunohistochemistry (Ki-67, *IDH1*(R132H), GFAP, p53) and molecular testing (real-time PCR for *IDH1/2* and *TP53*). 1p/19q status was assessed by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and PCR in all relapsed cases (100 %; 47/47).

Results. Among the 47 (40.5 %; 47/116) patients with disease progression, 32 (68 %) had IDH-mutant astrocytoma grade 2 and 15 (32 %) had IDH-mutant, 1p/19q-codeleted oligodendroglioma (ODG) grade 2. The rate of malignant transformation was 19 % higher in astrocytoma than in ODG (65.6 %; 21/32 vs. 46.6 %; 7/15). Factors significantly associated with earlier relapse and MT were: Karnofsky Performance Status < 70 % (p = 0.034), tumor growth rate ≥ 5 mm/year (p = 0.04), maximum tumor diameter ≥ 5 cm (p = 0.031), tumor volume ≥ 100 cm³ (p = 0.008), involvement of the subventricular zone (p = 0.041), and presence of TP53 mutation (p = 0.035). Factors associated with longer time to progression and MT (protective effects) were: preoperative epileptic seizures (p = 0.02), circumscribed tumor growth pattern (p = 0.039), extent of resection > 90 % (p = 0.018), presence of 1p/19q codeletion (p = 0.014), and adjuvant therapy (RT, CT, or both) after initial surgery (p < 0.05).

Conclusion. Malignant transformation with the onset of relapse in patients with astrocytoma grade 2 is 19 % more common compared to ODG grade 2 (65.6 vs 46.6 %). Factors that had a greater impact on the frequency of MT were identified.

Keywords: low-grade glioma; malignant transformation; astrocytoma; oligodendroglioma; *IDH1/2* mutation; 1p/19q codeletion

For Citation: Marina V. Matsko, Alexey Yu. Ulitin, Vladislav V. Ramenskiy, Viacheslav Ya. Kalmens, Maria S. Kolosova, Eugene D. Matsko, Anastasiya O. Baksheeva, Elizaveta I. Dzheus, Kira A. Kashko, Evgeny N. Imyanitov, Dmitry E. Matsko. Predicting anaplastic transformation of low-grade gliomas using clinical, radiological, and molecular markers: intermediate results of a prospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 279-288.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2562>

общей продолжительностью жизни после постановки диагноза от пяти до 15 лет [1–6]. Одной из актуальных и малоизученных проблем нейроонкологии остается неизбежная злокачественная трансформация данных образований [7]. ГНСЗ составляют гетерогенную группу опухолей, которая характеризуется различными молекулярными, клиническими и гистологическими особенностями, а также биологическим поведением от благоприятного до агрессивного. На данный

момент продолжается поиск факторов, а также изучение их взаимосвязей, которые могут быть использованы в прогнозировании риска ЗТ доброкачественных астроцитом и олигодендроглиом (ОДГ) для своевременной коррекции лечебных мероприятий [4, 8–12].

До выхода классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. подавляющее большинство научных исследований по изучению злокачественной трансформации ГНСЗ было сосредоточено на таких факторах, как локализация и размер опухоли, функциональный статус по шкале Карновского, возраст пациента, морфологические особенности [13]. В классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г. и особенно в классификации 2021 г. молекулярно-генетические aberrации становятся ключевыми в формировании диагноза и более точного прогноза [2, 14]. Несмотря на открытие важных биомаркеров, таких как мутации в генах изоцитратдегидрогеназы (*IDH1/2*) и коделеция 1p/19q, остались до конца не изученными поведение ГНСЗ и вероятность их будущего озлокачествления [7]. По данным мировой литературы, частота злокачественной трансформации ГНСЗ колеблется от 25 до 72 %, что подчеркивает изменчивость данного процесса и потенциальную многофакторность [8, 15].

Понимание процесса ЗТ имеет важное значение в лечении больных с ГНСЗ, поскольку повторное хирургическое лечение и лучевая терапия увеличивают риск возникновения неврологического дефицита и снижения качества жизни у таких пациентов [16, 17].

Материалы и методы

С 2019 по 2023 г. в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова было прооперировано 116 пациентов с ГНСЗ (у части больных первичное хирургическое удаление опухоли было проведено в начале 2000-х гг.). Во всех случаях была подтверждена мутация в генах *IDH1/2* (116/116; 100 %) и проведены тесты на коделецию 1p19q в 69 случаях (69/116; 59,5 %). Разделение по полу: 49 (42 %) женщин и 67 (58 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 40,3 года (варьировал от 18 до 73 лет). Прогрессирование заболевания устанавливали по данным МРТ с контрастированием в нейрорежиме или ПЭТ-КТ с метионином, а также по гистологическому анализу после повторной операции. Критерии исключения: изначальное накопление контраста по данным МРТ (даже фокусное), индекс накопления радиофармпрепарата (РФП) по данным ПЭТ-КТ с метионином $\geq 1,7$; по данным гистологии: уровень экспрессии Ki-67 ≥ 6 %, пролиферация или набухание сосудов и эндотелия. Удаление данных случаев из анализа (даже в случае гистологического заключения «астроцитомы grade 2» или «олигодендроглиомы grade 2») позволило исключить пациентов с уже начавшимся процессом ЗТ опухоли, в отличие от большинства зарубежных исследований по данной теме.

После проведения повторной операции у 47 больных с прогрессированием заболевания был выполнен сравнительный анализ гистологических препаратов от обоих вмешательств с выполнением

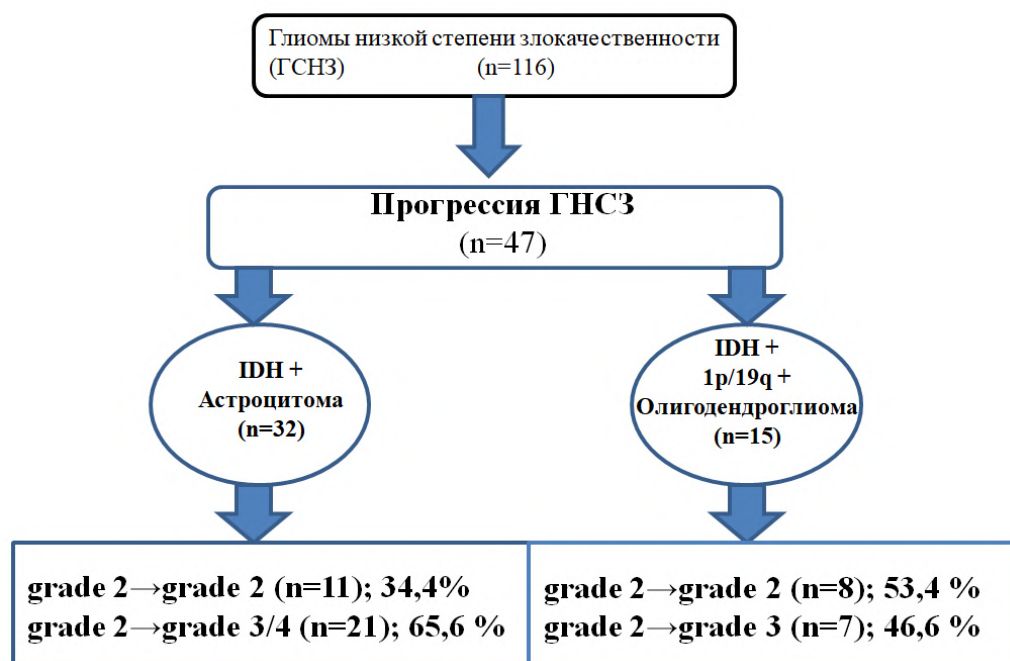


Рис. 1. Дизайн исследования. Частота прогрессирования и злокачественной трансформации астроцитом и олигодендроглиом низкой степени злокачественности

Fig. 1. Study design. Frequency of progression and malignant transformation of a low-grade astrocytoma and oligodendroglioma

ИГХ-исследования (Ki-67, *IDH1*(R132H), *GFAP*, p53) и молекулярно-генетического анализа. Диагноз был поставлен в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС (2021). С помощью ПЦР в режиме реального времени определялись мутации в генах *IDH1/2*, *TP53* и в части случаев — уровень экспрессии мРНК генов *VEGF* и *MGMT* (n = 29). Для выявления коделеции 1p/19q использовалась флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и ПЦР у всех больных с прогрессированием (100 %; 47/47). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

После первой операции все 116 пациентов получали различное лечение (ЛТ/ЛТ + ХТ).

Оценка динамики заболевания проводилась по данным МРТ с контрастным усилением, включая режимы T1, T2, FLAIR, DWI, с напряженностью магнитного поля от 1,5 до 3,0 Тесла, в соответствии с критериями RANO.

Исследование носит проспективный характер, и оно продолжается. Основной конечной точкой настоящего исследования являлся момент наступления злокачественной трансформации.

Максимальный период наблюдения составил 17 лет 9 мес.

Изучены прогностические факторы ЗТ глиом низкой степени злокачественности по данным собственного исследования (табл. 1), классифицированные как бинарные («есть/нет») и количественные переменные (когда факторы были измеряемы).

Статистическая обработка и сравнительный анализ результатов настоящей работы проводились с использованием теста χ^2 и модели пропорциональных рисков (метода регрессии Кокса).

Результаты

Прогрессирование опухоли после первичного удаления наблюдалось у 47 (40,5 %; 47/116) па-

циентов, из них у 32 (68 %; 32/47) с диагнозом астроцитомы grade 2 IDH+ (далее — астроцитомы grade 2), где в 21 (65,6 %; 21/32) случае произошла ЗТ до grade 3/grade 4 и у 15 (32 %; 15/47) с олигодендроглиомой grade 2 IDH+, 1p19q+ (далее — олигодендроглиомы grade 2), где у семи (46,6 %; 7/15) пациентов произошла малигнизация опухоли. Ниже представлены два наблюдения из практики с анапластической трансформацией диффузной астроцитомы grade 2 в астроцитомы grade 3 (рис. 2, 3) и олигодендроглиомы grade 2 в олигодендроглиомы grade 3 (рис. 4, 5).

Изучая результаты собственного исследования и данные литературы, для анализа было выделено 19 прогностических факторов (семь групп), которые в той или иной степени оказывали влияние на ЗТ глиом низкой степени злокачественности (табл. 1).

Факторы, связанные с клинической картиной заболевания

Функциональный статус оценивался по шкале Карновского на всех этапах лечения и наблюдения от момента диагностики до смерти (в части случаев). Статистически значимые различия появлялись при функциональном статусе больного 80–100 % по сравнению с 70 % и менее ($p = 0,034$). Медиана безрецидивного периода (БРП) у пациентов с продолженным ростом опухоли и ЗТ при функциональном статусе больного перед первой операцией 80–100 % составила 210,6 нед. (95 % ДИ: 175–245), при 70 % и менее — 105 нед. (95 % ДИ: 45–220).

Мужской пол и возраст > 45 лет в нашем исследовании не оказывали статистически значимого влияния на медиану безрецидивной и общей продолжительности жизни пациентов ($p = 0,058$ и $p = 0,07$ соответственно).

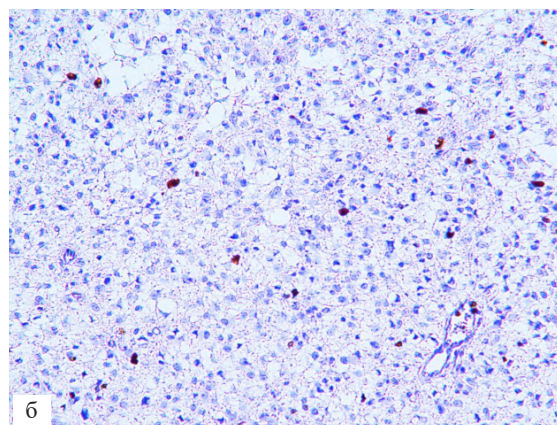
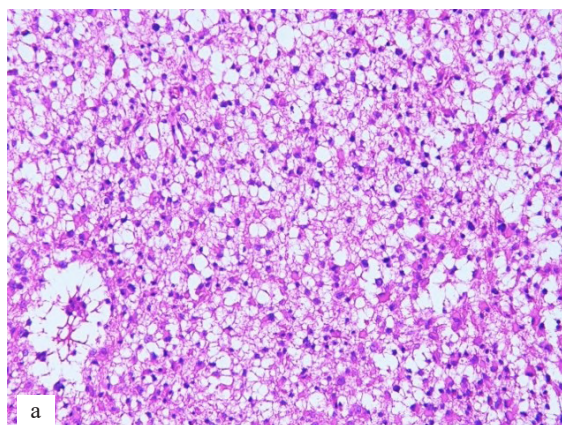


Рис. 2. Астроцитомы grade 2 с мутацией в гене *IDH1*(R132H) (материал от первой операции): а — картина диффузной астроцитомы с выраженным мелкокистозным компонентом и единичными гемистоцитами, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki-67 около 5 %, $\times 100$

Fig. 2. Astrocytoma grade 2 with an *IDH1*(R132H) mutation (material from the first surgery): а — Histology showing a diffuse astrocytoma with a pronounced small cystic component and occasional gemistocytic cells (H&E, $\times 100$); б — IHC ($\times 100$) study, showing nuclear staining with the Ki-67 antibody of approximately 5 %

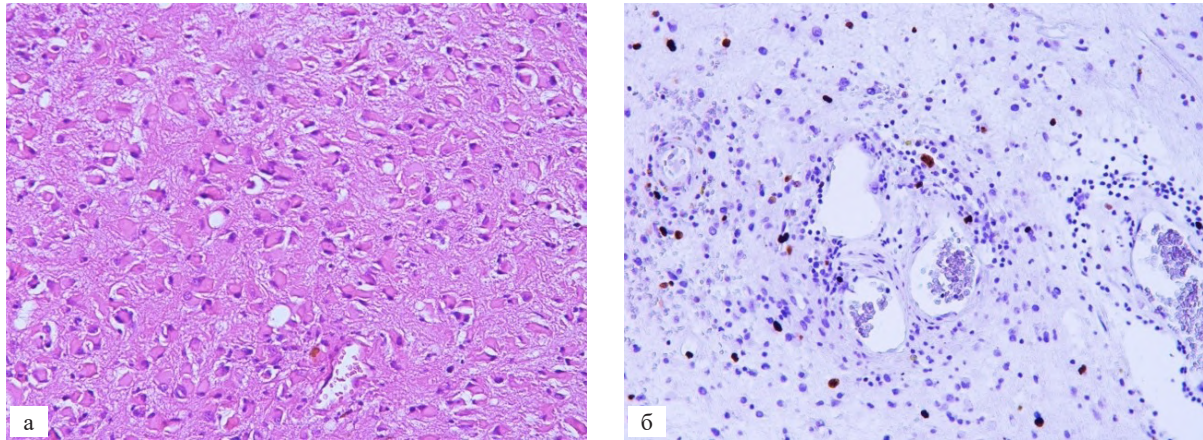


Рис. 3. Астроцитома grade 3 (гемистоцитарный тип) с мутацией в гене *IDH1*(R132H) (материал от второй операции): а — плотноклеточность с выраженным гемистоцитарным компонентом, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — пролиферация сосудов и эндотелия. ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki-67 до 8 %, $\times 100$
 Fig. 3. Astrocytoma grade 3 (gemistocytic subtype) *IDH1*(R132H) mutation (material from the second surgery): a — Histology showing hypercellularity and a prominent gemistocytic component (H&E, $\times 200$); б — IHC ($\times 100$) study demonstrating microvascular proliferation and nuclear Ki-67 staining in up to 8 % of tumor cells

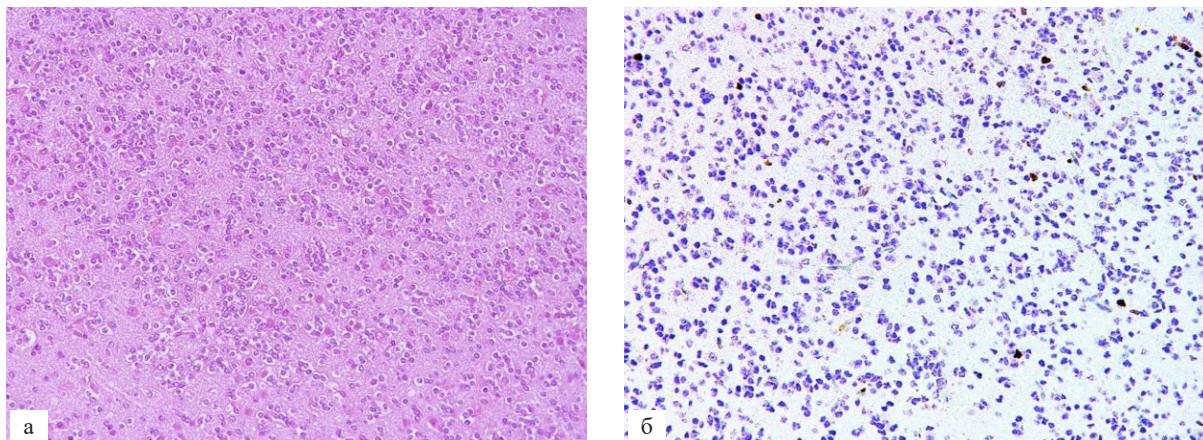


Рис. 4. Олигодендроглиома grade 2 с мутацией в гене *IDH1*(R132H) и коделецией 1p19q (материал от первой операции): а — умеренно клеточная опухоль, клетки с сотовидным перинуклеарным просветлением, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki-67 около 5 %, $\times 100$
 Fig. 4. Oligodendroglioma grade 2 with *IDH1*(R132H) mutation and 1p/19q codeletion (material from the first surgery): а — Moderately cellular tumor with honey-comb perinuclear clearing (H&E, $\times 100$); б — IHC ($\times 100$) study, nuclear staining with Ki-67 anti-body of about 5 %

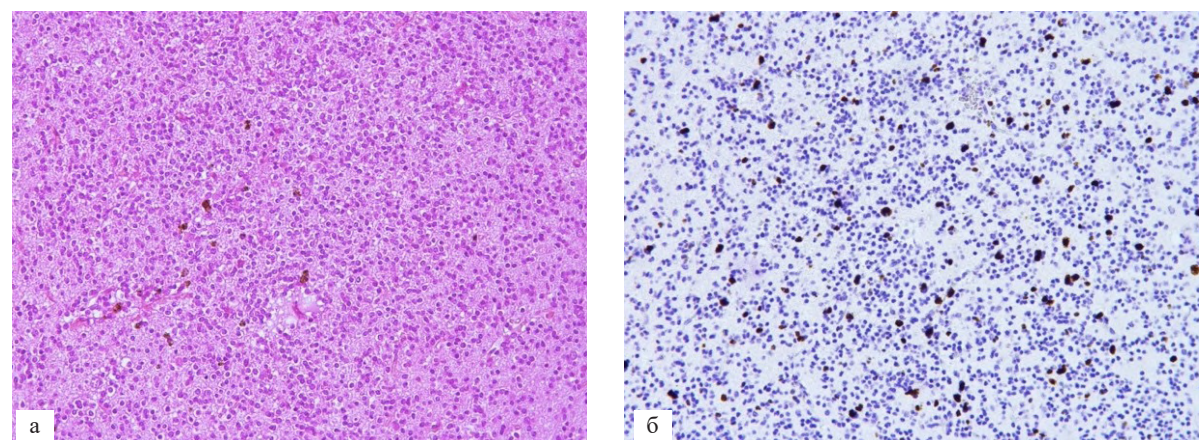


Рис. 5. Олигодендроглиома grade 3 с мутацией в гене *IDH1*(R132H) и коделецией 1p19q (материал от второй операции): а — плотноклеточность, клетки с сотовидным перинуклеарным просветлением, пролиферация сосудов, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — ИГХ-исследование, ядерное окрашивание антителом Ki-67 около 12–14 %, $\times 100$
 Fig. 5. Oligodendroglioma grade 3 with *IDH1*(R132H) mutation and 1p/19q codeletion (material from the second surgery): а — Hypercellularity, a classic honeycomb appearance, and prominent microvascular proliferation (H&E, $\times 100$); б — IHC ($\times 100$) study, nuclear staining with Ki-67 antibody of about 12–14 %

Таблица 1. Факторы анапластической трансформации. Результаты собственного исследования

Параметры	Фактор прогноза (литературные источники)	Пороговые значения	Влияние на ЗТ	p (собственные данные)
Клиническая картина	Эписиндром [18]	Присутствует	Не способствует	p = 0,02
	Функциональный статус по шкале Карновского [18]	≥ 90 %	Не влияет	p = 0,068
		≤ 70 %	Способствует	p = 0,034
	Возраст [18]	> 45 лет	Не влияет	p = 0,07
	Пол [18]	Мужской	Не влияет	p = 0,058
Рентгенологическая картина	Неврологический дефицит [19]	Присутствует	Не влияет	p = 0,055
	Ограниченная опухоль [20]	Присутствует	Не способствует	p = 0,039
	Рост опухоли в субвентрикулярную зону [21]	Присутствует	Способствует	p = 0,041
	Размер опухоли до операции / объем [16, 22]	> 5 см	Способствует	p = 0,031
		≥ 100 см³		p = 0,008
Биологическое поведение	Поражение ≥ 2 долей [19, 23]	Присутствует	Способствует	p = 0,014
	Скорость роста опухоли [21, 24]	> 5 мм/год	Способствует	p = 0,04
Хирургическое лечение	Ранний рецидив опухоли (< 24 мес.) [20]	< 24 месяцев	Не влияет	p = 0,055
	Степень резекции опухоли [15]	Степень резекции > 90 %	Не способствует	p = 0,018
Гистологическое исследование	Послеоперационный объем опухоли [25]	> 30см³	Способствует	p = 0,021
	Астроцитарная характеристика опухоли [8, 22]	Присутствует	Способствует	p = 0,038
Молекулярно-генетические характеристики	1p/19q + [23]	Присутствует	Не способствует	p = 0,014
	TP 53-мутация [26]	Присутствует	Способствует	p = 0,035
Адьювантное лечение	Лучевая терапия (ЛТ) [18, 22]	Проводилась	Не способствует	p = 0,045
	Химиотерапия (ХТ) [18, 27]	Проводилась	Не способствует	p = 0,025
	ЛТ + ХТ [23]	Проводилась	Не способствует	p = 0,034

Примечания: Зеленым цветом выделены факторы с благоприятным прогнозом. Красным цветом выделены факторы с неблагоприятным прогнозом.

Table 1. Factors of anaplastic transformation. Own study results.

Category	Parameter	Threshold / Definition	Reported Effect on Malignant Transformation (Literature)	p-value (own data)
Clinical	Epilepsy [18]	Present	Delays	p = 0.02
	Karnofsky performance score (KPS) [18]	≥ 90 %	Not associated	p = 0.068
		≤ 70 %	Promotes	p = 0.034
	Age [18]	> 45 years	Not associated	p = 0.07
	Sex [18]	Male	Not associated	p = 0.058
Imaging	Neurological deficit [19]	Present	Not associated	p = 0.055
	Tumor margins [20]	Present	Delays	p = 0.039
	Subventricular zone involvement [21]	Present	Promotes	p = 0.041
	Preoperative tumor size / surgery volume [16, 22]	> 5 cm	Promotes	p = 0.031
		≥ 100 cm³		p = 0.008
Biological	Multilobar Involvement [19, 23]	Present	Promotes	p = 0.014
	Tumour growth rate [21, 24]	> 5 mm/ year	Promotes	p = 0.04
Surgical	Early recurrence (< 24 months) [20]	< 24 months	Not associated	p = 0.055
	Extent of resection (EOR) [15]	EOR > 90 %	Delays	p = 0.018
Histology	Postoperative tumour volume [25]	> 30 cm³	Promotes	p = 0.021
	Астроцитома [8, 22]	Present	Promotes	p = 0.038
Molecular	1p/19q+ [23]	Present	Delays	p = 0.014
	TP53 mutation [26]	Present	Promotes	p = 0.035
Adjuvant Therapy	Radiotherapy (RT) [18, 22]	Administered	Delays	p = 0.045
	Chemotherapy (CT) [18, 27]	Administered	Delays	p = 0.025
	CT + RT (combined) [23]	Administered	Delays	p = 0.034

Notes: Factors with a favorable prognosis are marked in green. Factors with an unfavorable prognosis are marked in red.

Важным клиническим симптомом оказался эписиндром. У 16 пациентов с эписиндромом ЗТ произошла в двух случаях (12,5 %) (95 % ДИ: 1,6–38,4 %), а в группе пациентов без эписиндрома наблюдалась в шесть раз чаще — 83,8 % (95 % ДИ: 66,3–94,6 %; $p = 0,02$). Мы объясняем это тем, что появление такого яркого клинического симптома сопряжено с более ранним выполнением МРТ и началом лечебных мероприятий.

Рентгенологические и биологические факторы

Большое значение имел предоперационный изначальный размер опухоли. Без прогрессирования заболевания на протяжении пяти лет ($n = 27$) он составлял 38 мм, у пациентов с рецидивом/продолженным ростом опухоли ($n = 47$) — 58 мм ($p = 0,031$). Объем опухоли $> 100 \text{ см}^3$ на момент постановки диагноза также являлся независимым отрицательным фактором как для выживаемости без ЗТ, так и для общей продолжительности жизни ($p = 0,008$).

Еще один признак, способствующий ЗТ — распространение в СВЗ. По нашим данным, у 17 пациентов с таким поражением в 82,35 % случаев (14/17) прогрессирование произошло с увеличением степени злокачественности до grade 3/4 (95 % ДИ: 56,6–96,2 %; $p = 0,041$); при этом скорость роста опухоли у данных пациентов составляла более 5 мм/год, гистологический диагноз в 94 % соответствовал «астроцитоме grade 2».

Изучение скорости роста опухоли при динамическом наблюдении пациентов тоже имело важное значение. Было установлено, что для пациентов с ГНСЗ, где скорость роста опухоли была < 5 мм/год, медиана БРП составила 375,4 нед. (95 % ДИ: 301–452,5) при скорости роста опухоли от 5 до 8 мм/год — 136,55 нед. (95 % ДИ: 92,3–183), а при значении данного показателя ≥ 8 мм/год — всего 37,72 нед. (95 % ДИ: 20–65). Порог роста опухоли ≥ 5 мм/год нами был отнесен к неблагоприятному фактору ($p = 0,04$).

Морфология и молекулярная биология опухоли

Злокачественная трансформация с наступлением рецидива у больных с астроцитомой grade 2 встречалась на 19 % чаще, чем с ОДГ grade 2 (65,6 vs 46,6 %). Срок возникновения рецидива/продолженного роста у пациентов с ОДГ grade 2 оказался на 83 нед. больше и составил 220,5 нед., а с астроцитомой grade 2 — 137,5 нед. Таким образом, астроцитарная характеристика опухоли сама по себе является прогностически неблагоприятным признаком и способствует более быстрой ЗТ ($p = 0,038$).

Мутация в гене *TP53* в нашей работе выявлена у 15 пациентов с ГНСЗ. Наличие данного фактора способствовало ЗТ опухоли в

73 % (11/15) случаев (95 % ДИ: 44,9–91,1 %; $p = 0,035$); при этом отсутствие мутации в гене *TP53* не оказывало статистически значимого положительного влияния на ЗТ глиом низкой степени злокачественности ($p > 0,05$).

Хирургия опухоли

Для пациентов с доброкачественными новообразованиями степень резекции опухоли имеет особое прогностическое значение. Оценивая влияние степени резекции при проведении первой операции ($n = 116$) на длительность БРП у больных с диагностированным рецидивом/продолженным ростом опухоли ($n = 47$), были получены следующие результаты: тотальная резекция была выполнена девяти (19 %) пациентам, при этом БРП составила 375 нед. (95 % ДИ: 290–460); субтотальная резекция — 19 (40 %), с БРП — 203 нед. (95 % ДИ: 155–251); частичное удаление — девяти (19 %) и 10 (22 %) пациентам было проведено удаление глиомы в объеме биопсии (менее 50 %), БРП составила 143 (95 % ДИ: 100–186) и 156 нед. (95 % ДИ: 112–200) соответственно. Таким образом, удаление опухоли более 90 % от исходного объема является прогностически благоприятным фактором ($p = 0,018$) (табл. 1).

Адьювантное лечение

В зависимости от проведенной терапии, все 116 пациентов были разделены на группы. 30 человек получили только хирургическое лечение (из них 26 с прогрессией — 86,7 %), 24 — удаление опухоли + ЛТ (из них 12 с прогрессией — 50 %), 54 — удаление опухоли + ЛТ + ХТ (из них только четыре с прогрессией — 7,4 %), и восемь — удаление опухоли + ХТ (из них пять с прогрессией — 62,5 %).

Подробно была проанализирована группа с прогрессированием заболевания ($n = 47$) в зависимости от лечения:

а) только хирургическое лечение — прогрессия опухоли возникла у 26 пациентов (26/47; 55,3 %), из них со ЗТ — у 15 больных (15/26; 58 %);

б) хирургическое лечение + ЛТ — прогрессия опухоли возникла в 12 случаях (12/47; 25,5 %), из них со ЗТ — у девяти пациентов (9/12; 75 %);

в) хирургическое лечение + ХТ, прогрессия опухоли выявлена в пяти случаях (5/47; 10,6 %), из них со ЗТ — у трех пациентов (3/5; 60 %);

г) хирургическое лечение + ХТ + ЛТ, прогрессия опухоли выявлена у четырех пациентов (4/47; 8,5 %), при этом ЗТ произошла только в одном случае (1/4; 25 %).

У больных с прогрессированием ГНСЗ ($n = 47$) в качестве ХТ чаще назначался темозоломид (7/9; 77,7 %), шесть циклов и более получили пять пациентов (5/7; 71 %).

Адьювантное лечение, включающее весь комплекс лечебных мероприятий (повторная операция, ЛТ и ХТ), приводит к наиболее благоприятному исходу, достоверно отдаляя момент прогрессии заболевания и ЗТ ($p = 0,034$) (табл. 1). Полученный результат говорит о том, что макроскопически радикально прооперированная опухоль по данным МРТ и/или интраоперационного УЗИ не гарантирует «тотальность удаления».

Обсуждение

Доброкачественные астроцитомы и олигодендроглиомы чаще встречаются у молодых пациентов трудоспособного возраста. Именно поэтому выделение факторов высокого риска развития раннего рецидива и ЗТ имеет особенно важное значение. Предвидя ситуацию наперед, можно избежать неблагоприятного развития событий в ближайшей перспективе.

Из всех изучаемых клинических факторов только функциональный статус по шкале Карновского и наличие эписиндрома имели достоверное влияние на процесс ЗТ (табл. 1). Пол, возраст и наличие неврологического дефицита, по данным нашего исследования, существенной роли не играли, в отличие от других работ [18, 19]. Анализ такого симптома, как эпилептический приступ заслуживает отдельного внимания. По данным литературы, его наличие у пациентов с ГНСЗ рассматривается как благоприятный признак [18, 19]. В нашем исследовании анапластическая трансформация ГНСЗ возникала с момента постановки диагноза через 44,3 (95 % ДИ: 37,8–57,8) и 32,04 мес. (95 % ДИ: 27,4–36,7) в подгруппах с эписиндромом и без него соответственно ($p = 0,02$). Интересно, что частота данного признака зависит от степени злокачественности. Так, например, при опухолях grade 1, таких как дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли и ганглиоглиомы, частота эпилептических приступов достигает 80–100 %, при ГНСЗ (grade 2) — 60–85 %, а при злокачественных глиомах (grade 3/4) — 40–60 % [28].

Биологическая природа ГНСЗ такова, что несколько лет заболевание может не давать о себе знать, а с постепенным увеличением размеров опухоли запускаются процессы ее анапластической трансформации. Наш анализ также показывает, что предоперационный диаметральный размер ≥ 5 см и/или предоперационный объем ≥ 100 см³ были независимыми отрицательными прогностическими факторами ЗТ ГНСЗ ($p = 0,031$ и $p = 0,008$ соответственно). Аналогичные результаты были получены и в других работах [16; 22].

Не менее важное значение имеет и локализация поражения. По данным В. Wen и соавт. (2018), рост опухоли в СВЗ ухудшал прогноз заболевания ($p = 0,033$). Что подтверждается данными нашего исследования ($p = 0,041$).

Одним из ключевых факторов раннего рецидива и ЗТ является скорость роста опухоли. В литературе изучались разные пороговые значения: ≥ 4 , ≥ 8 мм/год при средней скорости роста ГНСЗ 2,93 мм/год [21, 24]. В нашем исследовании было выявлено, что скорость роста опухоли ≥ 5 мм/год значительно снижает БРП у пациентов с глиомами grade 2 ($p = 0,04$).

Сама по себе «астроцитарная природа» новообразования уже рассматривается как опухоль с менее благоприятным прогнозом по сравнению с ОДГ. По результатам нашей работы, ЗТ в астроцитомах происходит в 1,5 раза чаще, чем в олигодендроглиомах ($p = 0,038$). Присутствие коделеции 1p/19q в опухоли и по данным научной литературы оказывало статистически значимое положительное влияние на медиану БРП [23, 26].

Изучалось и влияние мутации в гене-супрессоре *TP53* [26]. Присутствие этой аберрации в опухоли было единственным фактором риска в отношении ЗТ ($p < 0,03$) по данным исследования М. Ständer и соавт. (2004) с включением 159 пациентов.

Тотальная резекция является первым методом выбора у пациентов с ГНСЗ. В работе L. Zeng и соавт. (2021) было продемонстрировано, что степень резекции опухоли коррелирует с увеличением общей продолжительности жизни, что и было подтверждено результатами нашего исследования. Причем наиболее актуально тотальное удаление у пациентов с астроцитомой.

Проведение химиотерапии и лучевой терапии, по данным большинства зарубежных работ, увеличивало период до ЗТ ($p = 0,0001$), что только подтверждает их условную «доброкачественность» [27, 29]. Наши результаты также показывают, что назначение комплексного лечения после оперативного вмешательства способствует более благоприятному прогнозу с увеличением БРП и снижением частоты ЗТ ($p < 0,05$).

Анапластическая трансформация ГНСЗ существенно меняет течение заболевания в неблагоприятную сторону с резким снижением продолжительности жизни пациентов с этого момента. Понимание процесса трансформации глиом имеет решающее значение в планировании лечения и дальнейшем наблюдении пациентов. Улучшения качества и продолжительности жизни возможно достичь только при подборе индивидуальных программ лечения на фоне правильно определенного прогноза.

Заключение

Злокачественная трансформация ГНСЗ, несмотря на современные диагностические и терапевтические подходы, — необратимое событие, а неопределенность времени до ее возникновения осложняет выбор конкретной тактики на первом этапе лечения. На основании собственного исследования нами выделены десять ключевых прогностических факторов, которые следует обязательно оценивать, так как они в большей степени влияют на ЗТ ГНСЗ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ № 24-45-02035.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 24-45-02035).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2024 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2024 revision). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Мацко М.В. — концепция работы, написание и редактирование текста, гистологическое исследование (после 2017 г.), утверждение окончательного варианта статьи; Улитин А.Ю. — концепция работы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Раменский В.В. — концепция работы, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста; Кальменс В.Я. — сбор и обработка материалов, редактирование текста; Колосова М.С. — графический дизайн, применение вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования;

Мацко Е.Д. — графический дизайн, применение вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования;

Бакшеева А.О. — графический дизайн, применение вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования;

Джеус Е.И. — проведение молекулярно-генетического анализа;

Кашко К.А. — проведение молекулярно-генетического анализа;

Имянитов Е.Н. — проведение молекулярно-генетического анализа;

Мацко Д.Е. — гистологическое исследование (до 2018 г.).

Authors' Contribution

Matsko M.V.: study conception and design, manuscript drafting and editing, histopathological analysis (after 2017), and final approval of the manuscript;

Ulitin A.Yu.: study conception and design, manuscript editing, and final approval of the manuscript;

Ramensky V.V.: study conception and design, data collection and processing, manuscript drafting and editing;

Kalmens V.Ya.: data processing, manuscript editing;

Kolosova M.S.: graphic design, application of computational methods for data analysis and synthesis;

Matsko E.D.: graphic design, application of computational methods for data analysis and synthesis;

Baksheeva A.O.: graphic design, application of computational methods for data analysis and synthesis;

Dzheus E.I.: molecular genetic analysis;

Kashko K.A.: molecular genetic analysis;

Matsko D.E.: histopathological analysis (prior to 2018).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022; 24(Suppl 5): v1-v95.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>.
- 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(8): 1231-1251.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Satar Z., Hotton G., Samandouras G. Systematic review-Time to malignant transformation in low-grade gliomas: Predicting a catastrophic event with clinical, neuroimaging, and molecular markers. *Neurooncol Adv.* 2021; 3(1): v1-v101.-DOI: <https://doi.org/10.1093/naon/nl/vdab101>.
- Lemaitre A.L., Herbet G., Ng S., et al. Cognitive preservation following awake mapping-based neurosurgery for low-grade gliomas: A longitudinal, within-patient design study. *Neuro Oncol.* 2022; 24(5): 781-793.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab275>.
- Sanai N., Berger M.S. Surgical oncology for gliomas: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(2): 112-125.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.171>.
- Claus E.B., Walsh K.M., Wiencke J.K., et al. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurg Focus.* 2015; 38(1): E6.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS12367>.
- Smits A., Jakola A.S. Clinical presentation, natural history, and prognosis of diffuse low-grade gliomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019; 30(1): 35-42.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.08.002>.
- Hervey-Jumper S.L., Zhang Y., Phillips J.J., et al. Interactive effects of molecular, therapeutic, and patient factors on outcome of diffuse low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11): 2029-2042.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02929>.
- Duffau H., Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol.* 2015; 17(3): 332-342.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou153>.
- Duffau H. A Personalized longitudinal strategy in low-grade glioma patients: Predicting oncological and neural interindividual variability and its changes over years to think one step ahead. *J Pers Med.* 2022; 12(10): 1621.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12101621>.
- Lasica A.B., Jaunmuktane Z., Fersht N., et al. Genomic prognosticators and extent of resection in molecularly subtyped world health organization grade II and III gliomas—a single-institution, nine-year data. *World Neurosurg.* 2021; 151: e217-e233.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.04.026>.

12. Murphy E.S., Leyrer C.M., Parsons M., et al. Risk factors for malignant transformation of low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100(4): 965-971.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.258>.
13. Sanai N., Chang S., Berger M.S. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 2011; 115(5): 948-965.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS101238>.
14. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803-820.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
15. Jiang H., Zhu Q., Wang X., et al. Characterization and clinical implications of different malignant transformation patterns in diffuse low-grade gliomas. *Cancer Sci.* 2023; 114(9): 3708-3718.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15889>.
16. Cai K., Han D., Deng D., et al. Analysis of prognostic factors of low-grade gliomas in adults using time-dependent competing risk models: A population study based on the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer Control.* 2022; 29: 10732748221143388.-DOI: <https://doi.org/10.1177/10732748221143388>.
17. Nakasu S., Nakasu Y. Malignant progression of diffuse low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis on incidence and related factors. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2022; 62(4): 177-185.-DOI: <https://doi.org/10.2176/jns-nmc.2021-0313>.
18. Pallud J., Audureau E., Blonski M., et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014; 137(Pt 2): 449-462.-DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>.
19. Gousias K., Schramm J., Simon M. Extent of resection and survival in supratentorial infiltrative low-grade gliomas: analysis of and adjustment for treatment bias. *Acta Neurochir (Wien).* 2014; 156(2): 327-337.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1945-0>.
20. Fukuya Y., Ikuta S., Maruyama T., et al. Tumor recurrence patterns after surgical resection of intracranial low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2019; 144(3): 519-528.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03250-8>.
21. Wen B., Fu F., Hu L., et al. Subventricular zone predicts high velocity of tumor expansion and poor clinical outcome in patients with low grade astrocytoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018; 168: 12-17.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.02.036>.
22. Ius T., Isola M., Budai R., et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article. *J Neurosurg.* 2012; 117(6): 1039-1052.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2012.8.JNS12393>.
23. Jansen E., Hamisch C., Ruess D., et al. Observation after surgery for low grade glioma: long-term outcome in the light of the 2016 WHO classification. *J Neurooncol.* 2019; 145(3): 501-507.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03316-7>.
24. Zeng L., Mei Q., Li H., et al. A survival analysis of surgically treated incidental low-grade glioma patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 8522.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88023-y>.
25. Rossi M., Gay L., Ambrogio F., et al. Association of supratotal resection with progression-free survival, malignant transformation, and overall survival in lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2021; 23(5): 812-826.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa225>.
26. Ständer M., Peraud A., Leroch B., Kreth F.W. Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma: a long-term analysis. *Cancer.* 2004; 101(5): 1028-1035.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.20432>.
27. Tom M.C., Park D.Y.J., Yang K., et al. Malignant transformation of molecularly classified adult low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(5): 1106-1112.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.025>.
28. Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist.* 2014; 19(7): 751-759.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0060>.
29. Blonski M., Obara T., Brzenczek C., et al. Initial PCV chemotherapy followed by radiotherapy is associated with a prolonged response but late neurotoxicity in 20 diffuse low-grade glioma patients. *Front Oncol.* 2022; 12: 827897.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.827897>.

Поступила в редакцию / Received / 04.10.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марина Витальевна Мацко / Marina V. Matsko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-0943>; SPIN: 2014-2268; Author ID: 918790; ResearcherID: W-9626-2018.

Алексей Юрьевич Улитин / Alexey Yu. Ulitin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>; WOS Research ID: AAA-9242—2020, Scopus Author ID: 25622874200.

Владислав Владимирович Раменский / Vladislav V. Ramenskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6869-5078>.

Вячеслав Яковлевич Кальменс / Viacheslav Ya. Kalmens / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3500-5325>.

Мария Сергеевна Колосова / Maria S. Kolosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5027-405X>.

Евгений Дмитриевич Мацко / Eugene D. Matsko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4750-6450>.

Анастасия Олеговна Бакшеева / Anastasiya O. Baksheeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9970-5841>.

Елизавета Игоревна Джеус / Elizaveta I. Dzheus / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7783-1555>.

Кира Антоновна Кашко / Kira A. Kashko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9410-9009>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; SPIN: 1909-7323; Researcher ID ABG-8619-2021; Author ID: 85179.





© Д.В.Петроченко^{1,2}, И.В.Станоевич¹

Клиническое значение оценки системной концентрации микроэлементов у больных раком желудка в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Российская Федерация

²Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова» Министерства здравоохранения Курской области, Курская обл., х. Кислино

© Dmitry V. Petrochenko^{1,2}, Irina V. Stanoevich¹

Clinical significance of assessing systemic trace element concentrations in gastric cancer patients during anticancer drug therapy

¹Kursk State Medical University, Kursk, the Russian Federation

²Kursk Oncological Scientific and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov, Kisliно, the Russian Federation

Введение. Нежелательные явления противоопухолевой терапии при раке желудка остаются серьезной клинической проблемой, ограничивающей проведение полного курса лечения. Нарушение микроэлементного баланса может способствовать развитию токсических осложнений и рассматриваться как возможная основа для персонализации терапии.

Цель. Оценить связь между концентрацией меди, цинка, селена и марганца в плазме крови и частотой развития, характером и степенью тяжести токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии у больных местнораспространенным и метастатическим раком желудка.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов с впервые установленным диагнозом «рак желудка», прошедших четыре курса химиотерапии. Концентрации микроэлементов измерялись методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (Varian 810-MS) непосредственно до проведения первого и пятого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Тяжесть нежелательных явлений оценивалась по шкале CTCAE v5.0. Статистический анализ включал корреляцию Спирмена.

Результаты. Абсолютные концентрации микроэлементов (меди, цинка, селена, марганца) в плазме крови больных раком желудка до первого и пятого курса химиотерапии не выходили за пределы референсных значений и слабо коррелировали с частотой, характером и степенью тяжести нежелательных явлений противоопухолевого лекарственного лечения ($p > 0,05$). Однако соотношения плазменных концентраций микроэлементов продемонстрировали значимые корреляции: соотношение медь/цинк до лечения коррелировало со снижением тяжести лейкопении ($r = -0,331$; $p = 0,046$) и диареи ($r = -0,331$; $p = 0,001$); соотношение селен/марганец до лечения ассоциировалось с уменьшением выраженности анемии ($r = -0,211$; $p = 0,036$); соотношения медь/марганец до лечения, цинк/селен до лечения и медь/цинк после четырех курсов химиотерапии показали обратные связи с диареей ($r = -0,206$, $r = -0,199$, $r = -0,241$ соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что предиктивной значимостью обладают не аб-

Introduction. Adverse events of anticancer therapy in gastric cancer remain a major clinical challenge, often limiting the completion of the full treatment course. Disruption of trace element homeostasis may contribute to the development of toxic complications and could be considered a potential basis for therapy personalization.

Aim. To assess the association between plasma concentrations of copper, zinc, selenium, and manganese and the incidence, nature, and severity of toxic complications from anticancer drug therapy in patients with locally advanced and metastatic gastric cancer.

Materials and Methods. The study included 100 patients with newly diagnosed gastric cancer who underwent four courses of chemotherapy. Trace element concentrations were measured using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS, Varian 810-MS) immediately before the first and fifth courses of anticancer drug therapy. Adverse event severity was graded according to CTCAE v5.0. Statistical analysis employed Spearman's correlation.

Results. The absolute plasma concentrations of trace elements (copper, zinc, selenium, and manganese) in gastric cancer patients before the first and fifth courses of chemotherapy remained within established reference ranges and showed weak correlation with the incidence, nature, and severity of adverse events ($p > 0.05$). However, plasma trace element ratios demonstrated significant correlations. The pre-treatment copper/zinc ratio correlated with reduced severity of leukopenia ($r = -0.331$; $p = 0.046$) and diarrhea ($r = -0.331$; $p = 0.001$). The pre-treatment selenium/manganese ratio was associated with decreased severity of anemia ($r = -0.211$; $p = 0.036$). Furthermore, the pre-treatment copper/manganese ratio ($r = -0.206$), pre-treatment zinc/selenium ratio ($r = -0.199$), and the copper/zinc ratio measured after the fourth chemotherapy course ($r = -0.241$) all demonstrated statistically significant inverse correlations with diarrhea severity ($p < 0.05$ for all).

Conclusion. Predictive significance lies not in the absolute plasma concentrations of the studied trace elements before and

солютные концентрации исследованных микроэлементов в плазме крови больных до и в процессе лечения, а их соотношения. Полученные данные указывают на перспективность использования микроэлементных соотношений в многофакторных предиктивных моделях токсичности, где они могут выступать в качестве дополнительных и значимых маркеров наравне с генетическими, клинико-лабораторными и инструментальными предикторами.

Ключевые слова: микроэлементы; медь; цинк; марганец; селен; рак желудка; химиотерапия; токсичность

Для цитирования: Петроченко Д.В., Станоевич И.В. Клиническое значение оценки системной концентрации микроэлементов у больных раком желудка в процессе противоопухолевой лекарственной терапии. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 289–299.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2499>

✉ Контакты: Петроченко Дмитрий Владимирович, petrochenko.dima@yandex.ru

Введение

Нежелательные явления противоопухолевой лекарственной терапии больных раком желудка остаются серьезной клинической проблемой, ухудшая качество жизни, повышая риск оппортунистических инфекций и других осложнений, что требует снижения дозы, увеличения межкурсового интервала или прерывания необходимого лечения. Рак желудка занимает значимое место в структуре онкологической заболеваемости в России, а стандартные режимы химиотерапии (такие как FLOT, FOLFOX, CAPOX) ассоциированы с высокой частотой токсических явлений. В ключевом исследовании FLOT4 частота тяжелой (III–IV степени) лейкопении достигала 27 %, диареи — 10 %, тошноты — 7 %, анемии — 3 %, рвоты — 2 % [1]. Режимы на основе оксалиплатина (CAPOX, FOLFOX) неизбежно приводят к развитию кумулятивной периферической нейропатии у значительной части пациентов (до 60–80 % всех степеней тяжести, с III–IV степенью до 15–20 %), что часто требует модификации доз и ограничивает возможность проведения полного запланированного лечения [2, 3]. В недавнем проспективном российском исследовании, посвященном оценке переносимости периоперационной химиотерапии (включая режим FLOT) при раке желудка в реальной клинической практике, была подтверждена высокая частота токсических явлений. Частота развития нежелательных явлений 3–4-й степени на неоадьювантном этапе составила 41,9 % для схемы FOLFOX и 40,7 % для схемы FLOT, на адьювантном этапе — 17,4 и 43,2 % соответственно. Высокая частота токсичности, особенно среди пожилых пациентов и пациентов с коморбидной патологией, получавших схему FOLFOX, ассоциирована со значительной долей незавершенных курсов комплексного лечения местнораспространенного рака желудка, что подчеркивает необходимость разработки персонализированных подходов к терапии [4].

during treatment, but in their ratios. These findings indicate the potential of incorporating trace element ratios into multivariate predictive models of toxicity, where they could serve as additional significant markers alongside genetic, clinical, laboratory, and instrumental predictors.

Keywords: trace elements; copper; zinc; manganese; selenium; gastric cancer; chemotherapy; toxicity

For Citation: Dmitry V. Petrochenko, Irina V. Stanoevich. Clinical significance of assessing systemic trace element concentrations in gastric cancer patients during anticancer drug therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 289–299.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2499>

Поиск предикторов риска тяжелой токсичности является актуальной задачей современной онкологии, открывающей путь к персонализации терапии и профилактике осложнений. Основные научные изыскания включают фармакогенетический и/или метаболомный анализ биологических образцов онкологических больных перед инициацией лекарственного лечения или после введения тестовой дозы препарата, позволяющий судить о скорости биотрансформации ксенобиотика. Однако биологическая активность ферментов метаболизма того или иного лекарственного средства, а также ферментов поддержания редокс-статуса клеток зависит не только от генетических факторов, но и обеспеченности организма эссенциальными микроэлементами, такими как медь, цинк, марганец, селен, которые входят в состав активных центров металлопротеинов и селенопротеинов, во многом определяющих эффективность противодействия окислительному стрессу, индуцированному химиотерапевтическими агентами.

Анализ результатов многочисленных исследований подчеркивает важность изменений системной концентрации микроэлементов как в процессе канцерогенеза и опухолевой прогрессии, так и в усилении токсических эффектов ксенобиотиков, включая химиопрепараты. Медь, цинк, селен и марганец играют ключевую роль в антиоксидантной защите клеток и функционировании системы детоксикации. Дисбаланс марганца ассоциирован с накоплением активных форм кислорода, повреждением митохондрий и усилением токсичности в быстро пролиферирующих тканях, особенно при применении режимов на основе оксалиплатина или фторурацила [5, 6]. Установлено, что марганец потенцирует действие противоопухолевых лекарственных препаратов и инициирует дополнительные, помимо апоптоза, механизмы клеточной гибели, что открывает перспективу снижения токсичности химиотерапии без потери ее эффективности [7, 8].

Дисбаланс данных микроэлементов потенциально может повышать чувствительность тканей (костного мозга, слизистых оболочек) к повреждающему действию химиопрепаратов, опосредованному оксидативным стрессом и нарушением репаративных процессов [9–13]. Стоит отметить, что цинк, марганец и медь входят в состав супероксиддисмутаза трех типов, селен — тиоредоксинредуктаз, глутатионпероксидаз и др.

Растущее количество данных свидетельствует, что именно *баланс* между определенными микроэлементами, выражаемый через их соотношения, а не абсолютные системные концентрации, может служить более чувствительным индикатором функционального статуса антиоксидантной системы, воспаления и, следовательно, уязвимости к токсическим воздействиям [14]. Например, соотношение медь/цинк признано маркером системного воспаления и оксидативного стресса при различных хронических состояниях [15]. Аналогично соотношение марганец/селен отражает синергизм антиоксидантных систем: марганецсодержащая супероксиддисмутаза генерирует перекись водорода, которую селен-зависимые глутатионпероксидазы превращают в воду. Нарушение этого соотношения может указывать на неполную детоксикацию активных форм кислорода и повышенный риск окислительного повреждения тканей [16]. Тем не менее, комплексная оценка предиктивной роли ключевых микроэлементных соотношений (медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец, цинк/селен) в отношении спектра токсических явлений лекарственной терапии, особенно в динамике лечения, остается недостаточно изученной.

Настоящая работа представляет собой одно из первых комплексных исследований, одновременно оценивающих вклад как абсолютных уровней, так и соотношения четырех ключевых микроэлементов в развитии мультиорганной токсичности полихимиотерапии больных раком желудка в динамике, что имеет важное значение для разработки превентивных стратегий. Целью исследования явилась оценка связи между концентрацией меди, цинка, марганца и селена в плазме крови и частотой развития, характером и степенью тяжести токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии у больных с местнораспространенным и метастатическим раком желудка.

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ лечения 100 пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком желудка, прошедших химиотерапевтическое лечение в ОБУЗ «Курский

онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (г. Курск, Россия) за период с октября 2021 по март 2023 г. на базе круглосуточного стационара противоопухолевой лекарственной терапии с использованием стандартных схем согласно клиническим рекомендациям. В зависимости от стадии онкологического процесса, статуса общего состояния пациента по системе ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), результатов гистологического заключения, характера сопутствующей патологии, в качестве противоопухолевой лекарственной терапии при операбельном раке желудка использовалась схема FLOT, при метастатическом раке желудка — FOLFOX или XELOX. Комплексное обследование пациентов проводилось на амбулаторном этапе.

Критериями включения являлись возраст ≥ 18 лет, впервые гистологически верифицированный диагноз рак желудка II–IV стадии, запланированная противоопухолевая лекарственная терапия местнораспространенного и метастатического рака желудка согласно клиническим рекомендациям Минздрава России с включением препаратов платины, таксанов и фторпиримидинов по схеме FLOT, FOLFOX, XELOX в объеме не менее четырех курсов, подписанное информированное согласие пациента.

Критериями исключения служили тяжелая печеночная (класс С по Чайлду — Пью) или почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин), соматические заболевания в стадии декомпенсации, любые формы нарушения сознания, беременность или лактация.

Уровень содержания микроэлементов (селена, цинка, меди, марганца) в плазме крови 100 больных раком желудка определяли с помощью спектрометра индуктивно-связанной плазмы с масс-спектрометрическим детектированием Varian 810-MS, до инициации противоопухолевой лекарственной терапии, а также перед пятым курсом лечения. Критерием включения в анализ уровня микроэлементов (селена, цинка, меди, марганца) явилось наличие доступных образцов плазмы крови, что предполагало завершение пациентом как минимум четырех курсов лекарственной терапии. Суть метода заключается в том, что исследуемый образец с помощью перистальтического насоса подается в распылитель, в котором потоком аргона превращается в аэрозоль. Аэрозоль через центральный канал плазменной горелки попадает в плазму, где под воздействием высокой температуры (7000–8000 K) вещества, содержащиеся в пробе, диссоциируют на атомы и ионизируются. Образовавшиеся положительно заряженные ионы проходят через систему ионной оптики в анализатор, где происходит их фильтрация по отношению массы

к заряду (m/z) и детектирование интенсивности ионного потока. В результате работы спектрометра выводится информация об интенсивности сигнала на определенном значении m/z .

Для оценки общего состояния больного использовалась шкала ECOG, для оценки тяжести нежелательных явлений — общие критерии токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии (после четвертого курса лечения). Анализ токсичности лечения проводился для всей исходной когорты пациентов, начавших лечение ($n = 100$). Конечная точка — любой вариант индуцированной химиотерапией токсичности, гематологического и негематологического профиля. Гематологическая токсичность включала анемию (гемоглобин < 130 г/л у мужчин, < 120 г/л у женщин), лейкоцитопению (лейкоциты $< 4,0 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопению (тромбоциты $< 180 \cdot 10^9/\text{л}$), которую оценивали путем регистрации показателей крови. Негематологическая токсичность включала гипо-

протеинемии (снижение общего белка плазмы крови менее 60 г/л), гепатотоксичность (повышение показателей печеночных ферментов АСТ, АЛТ $> 3,0$ верхней границы нормы), тошноту, рвоту, диарею, запор, алопецию, ладонно-подошвенный синдром, стоматит (мукозит полости рта). Кардиоваскулярная токсичность в форме ортостатической гипотензии оценивалась по результатам активной ортостатической пробы. Также в качестве кардиоваскулярной токсичности рассматривались манифестация и/или прогрессирование артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, тромбоза глубоких и/или поверхностных вен нижних конечностей, эпизоды венозных тромбозомболических осложнений. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

По результатам исследования, благодаря пакету прикладных программ SPSS Statistics (версия 19.0) осуществлялся статистический анализ. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Для описания количественных данных, которые

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 100$)

Признак	Мужской и женский пол
Пол, абс. (%)	100 (100,0 %)
Возраст, лет М $\pm$ σ , Ме [Q1; Q3]	64,50 $\pm$ 8,85
Антропометрические данные, М $\pm$ σ – рост, м – масса, кг – ИМТ, кг/м ²	1,68 $\pm$ 0,09 64,63 $\pm$ 14,64 22,98 $\pm$ 4,92
Плазменная концентрация микроэлементов, до начала лечения, М $\pm$ σ ; Ме [Q1; Q3] – медь, мкг/л – цинк, мкг/л – селен, мкг/л – марганец, мкг/л	1008,54 $\pm$ 245,80 778,74 $\pm$ 166,20 130,66 [110,78; 152,51] 1,07 [0,90; 1,36]
Плазменная концентрация микро- элементов, после четырех курсов лечения, М $\pm$ σ ; Ме [Q1; Q3] – медь, мкг/л – цинк, мкг/л – селен, мкг/л – марганец, мкг/л	970,18 $\pm$ 259,11 727,20 $\pm$ 152,62 161,78 $\pm$ 19,23 1,14 [0,90; 1,36]
Функциональный статус больных, абс. (%) – ECOG 0 – ECOG 1 – ECOG 2	23 (23,0 %) 64 (64,0 %) 14 (14,0 %)
Стадия заболевания, абс. (%) – I – II – III – IV	– 18 (18,0 %) 43 (43,0 %) 39 (39,0 %)
Проведенная схема лечения, абс. (%) – FLOT – FOLFOX – XELOX	61 (61,0 %) 25 (25,0 %) 14 (14,0 %)

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study cohort ($n = 100$)

Characteristic	Males and Females
Sex, n (%)	100 (100.0 %)
Age, years M $\pm$ σ , Me [Q1; Q3]	64.50 $\pm$ 8.85
Anthropometric data, M $\pm$ σ – Height, m – Weight, kg – BMI, kg/m ²	1.68 $\pm$ 0.09 64.63 $\pm$ 14.64 22.98 $\pm$ 4.92
Plasma trace elements (pre-treatment), M $\pm$ σ ; Me [Q1; Q3] – Copper, $\mu\text{g/l}$ – Zinc, $\mu\text{g/l}$ – Selenium, $\mu\text{g/l}$ – Manganese, $\mu\text{g/l}$	1008.54 $\pm$ 245.80 778.74 $\pm$ 166.20 130.66 [110.78; 152.51] 1.07 [0.90; 1.36]
Plasma trace elements (post-4 cycles), M $\pm$ σ ; Me [Q1; Q3] – Copper, $\mu\text{g/l}$ – Zinc, $\mu\text{g/l}$ – Selenium, $\mu\text{g/l}$ – Manganese, $\mu\text{g/l}$	970.18 $\pm$ 259.11 727.20 $\pm$ 152.62 161.78 $\pm$ 19.23 1.14 [0.90; 1.36]
Functional status, n (%) – ECOG 0 – ECOG 1 – ECOG 2	23 (23.0 %) 64 (64.0 %) 14 (14.0 %)
Disease Stage, n (%) – I – II – III – IV	– 18 (18.0 %) 43 (43.0 %) 39 (39.0 %)
Treatment regimen, n (%) – FLOT – FOLFOX – XELOX	61 (61.0 %) 25 (25.0 %) 14 (14.0 %)

не подчинялись закону нормального распределения, использовались медиана и 1 ± 3-й квартили (Me [Q1; Q3]), нормально распределенные данные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Качественные данные описывали как абсолютные значения и проценты (n, %). Оценка связи между количественными и ранговыми признаками осуществлялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. В качестве критического значения уровня значимости принималось $p < 0,05$.

Результаты

Лабораторных признаков дефицита или избытка меди, цинка, селена и марганца не обнаружено: исследуемые микроэлементы находились в пределах референсных значений как до инициации, так и после четвертого курса полихимиотерапии. При анализе абсолютных значений отклонений от нормативных показателей не выявлено, при этом отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня меди и цинка, повышение уровня селена и марганца к пятому курсу лекарственной терапии. Отмечены статистически значимые изменения соотношения концентрации микроэлементов медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец и селен/цинк после четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии.

Оценка токсичности после проведения четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии представлена в табл. 2. Периферическая полинейропатия после четырех курсов полихимиотерапии клинически не регистрировалась ввиду отсроченного развития по мере увеличения количества проведенных курсов лечения (обычно она развивается позже и имеет отсроченный кумулятивный эффект).

В 91 (91,0 %) клиническом наблюдении токсические реакции, возникшие в процессе противоопухолевой лекарственной терапии, не требовали прекращения или перерыва в лечении, редукции первоначальной дозы противоопухолевых средств и купировались назначением стандартной симптоматической терапии. Перерыв в лечении и редукция дозы потребовались у двух пациентов с развитием тромбоэмболических событий, анемии и лейкопении Grade III и у пациентов с ладонно-подошвенным синдромом Grade III. Токсичность Grade IV и V на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии не регистрировалась.

Кардиоваскулярная токсичность начинала проявляться уже на фоне первого курса противоопухолевой лекарственной терапии. Артериальная гипертензия до начала лечения установлена у 68 (68,0 %) пациентов; отмена или снижение

дозы антигипертензивной терапии на фоне лечения потребовалось у 17 (17,0 %) пациентов. Артериальная гипотензия развивалась у 12 (12,0 %) пациентов, в том числе при исходной артериальной гипертензии у пяти (5,0 %) пациентов.

У шести (6,0 %) пациентов зарегистрирована стабильная ишемическая болезнь сердца. Помимо дисрегуляции артериального давления, которая наблюдалась у 38 (38,0 %) больных, у одного пациента после проведения четвертого курса химиотерапии манифестировала ишемическая болезнь сердца в виде острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST переднеперегородочной локализации, еще у одного пациента зарегистрировано прогрессирование уже имевшейся стабильной стенокардии до III функционального класса, потребовавшей интенсификации медикаментозной антиангинальной терапии. Кроме того, диагностировано четыре эпизода острого тромбоза глубоких вен, один из которых осложнен тромбоэмболией сегментарных ветвей левой легочной артерии.

Сила и направление связи между признаками путем определения коэффициента корреляции Спирмена (r) представлена в табл. 3.

Корреляционный анализ Спирмена не выявил значимых связей между абсолютной концентрацией микроэлементов (меди, цинка, селена, марганца) в плазме крови и тяжестью нежелательных явлений противоопухолевой лекарственной терапии ($p > 0,05$). Наблюдаемые коэффициенты корреляции соответствуют слабой силе связи, не имеющей клинической значимости.

Однако исследование связи между отношением плазменных концентраций медь/цинк до лечения и степенью тяжести лейкопении после четвертого курса химиотерапии выявило умеренную обратную значимую связь ($r = 0,331$; $p < 0,05$). Слабая обратная значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между отношением селен/марганец до лечения и степенью тяжести анемии после четвертого курса ($r = -0,211$). Между отношением медь/цинк до лечения и степенью тяжести диареи после четвертого курса химиотерапии имеется умеренная ($r = -0,331$) обратная значимая связь ($p < 0,05$). Слабая обратная значимая связь ($p < 0,05$) наблюдается между отношением медь/марганец, цинк/селен до лечения, медь/цинк после четвертого курса и степенью тяжести диареи после четвертого курса ($r = -0,206$; $r = -0,199$; $r = -0,241$).

Обсуждение

Токсические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии остаются ключевым ограничением эффективности лечения рака желудка. Несмотря на многочисленные попытки

Таблица 2. Оценка токсичности после проведения четырех курсов противоопухолевой лекарственной терапии

Вид токсичности	Степень токсичности, абс. (%)	
	II	III
Тошнота	69 (69,0 %)	6 (6,0 %)
Рвота	34 (34,0 %)	5 (5,0 %)
Диарея	48 (48,0 %)	10 (10,0 %)
Запор	8 (8,0 %)	1 (1,0 %)
Стоматит	13 (13,0 %)	–
Анемия	48 (48,0 %)	2 (2,0 %)
Лейкопения	29 (29,0 %)	2 (2,0 %)
Тромбоцитопения	8 (8,0 %)	–
Цитолитический синдром	9 (9,0 %)	–
Гипопротеинемия*	26 (26,0 %)	
Алоpecia**	100 (100,0 %)	–
Ладонно-подошвенный синдром	15 (15,0 %)	2 (2,0 %)
Периферическая полинейропатия*	–	–
Дизрегуляция артериального давления*	38 (38,0 %)	
Инфаркт миокарда*	1 (1,0 %)	
Стенокардия*	1 (1,0 %)	
Острый тромбоз глубоких вен*	3 (3,0 %)	
ТЭЛА*	1 (1,0 %)	

*Степени токсичности по CTCAE не предусмотрены;

**Для алоpecia возможна только I и II степень токсичности по CTCAE.

Table 2. Assessment of toxicity after four cycles of anticancer drug therapy

Toxic effect	Toxicity grade, absolute value (%)	
	I–II	III
Nausea	69 (69.0 %)	6 (6.0 %)
Vomiting	34 (34.0 %)	5 (5.0 %)
Diarrhea	48 (48.0 %)	10 (10.0 %)
Constipation	8 (8.0 %)	1 (1.0 %)
Stomatitis	13 (13.0 %)	–
Anemia	48 (48.0 %)	2 (2.0 %)
Leukopenia	29 (29.0 %)	2 (2.0 %)
Thrombocytopenia	8 (8.0 %)	–
Hepatic cytolysis syndrome	9 (9.0 %)	–
Hypoproteinemia*	26 (26.0 %)	
Alopecia**	100 (100.0 %)	–
Hand-foot syndrome	15 (15.0 %)	2 (2.0 %)
Peripheral polyneuropathy*	–	–
Blood pressure dysregulation*	38 (38.0 %)	
Myocardial infarction*	1 (1.0 %)	
Angina*	1 (1.0 %)	
Acute deep vein thrombosis*	3 (3.0 %)	
Pulmonary embolism*	1 (1.0 %)	

*Specific CTCAE grade classification is not provided for this event;

**Only Grades 1 and 2 are applicable for alopecia in CTCAE framework.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между соотношением микроэлементов и степенью тяжести анемии, лейкопении и диареи в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии, n = 100

	Степень тяжести анемии после четырех курсов ПХТ	Степень тяжести лейкопении после четырех курсов ПХТ	Диарея после четырех курсов ПХТ
Медь/цинк до лечения	,011 ,914	-,331 ,046	-,331 ,001
Селен/марганец до лечения	-,211 ,036	-,024 ,813	-,068 ,505
Медь/марганец до лечения	-,037 ,714	-,076 ,457	-,206 ,041
Цинк/селен до лечения	,026 ,800	,052 ,611	,199 ,049
Медь/цинк после четвертого курса	-,050 ,626	,024 ,811	-,241 ,016

Примечание. Шрифтом выделены статистически значимые значения.

Table 3. Correlation coefficients between trace element ratios and severity of anemia, leukopenia, and diarrhea during anticancer drug therapy, n = 100

	Anemia after 4 cycles of PCT	Leukopenia after 4 cycles of PCT	Diarrhea after 4 cycles of PCT
Copper/Zinc (Pre-treatment)	,011 ,914	-,331 ,046	-,331 ,001
Selenium/Manganese (Pre-treatment)	-,211 ,036	-,024 ,813	-,068 ,505
Copper/Manganese (Pre-treatment)	-,037 ,714	-,076 ,457	-,206 ,041
Zinc/Selenium (Pre-treatment)	,026 ,800	,052 ,611	,199 ,049
Copper/Zinc after 4 cycles of PCT	-,050 ,626	,024 ,811	-,241 ,016

Statistically significant values are highlighted in bold.

определить предикторы токсичности (клинические, генетические, клиничко-лабораторные и др.), их прогностическая точность остается недостаточно высокой. Микроэлементы, участвующие в антиоксидантной защите, синтезе ДНК и регуляции иммунитета, могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры устойчивости к оксидативному стрессу и активности системы детоксикации. Клинические исследования последних лет все чаще указывают на значимость микроэлементного статуса в патогенезе токсичности и выживаемости онкологических больных [12, 17].

Результаты настоящего исследования отражают фундаментальное различие между ролью абсолютных концентраций микроэлементов и их соотношений в патогенезе токсических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии. Полученные данные демонстрируют значимые корреляции с гематологическими и гастроинтестинальными осложнениями. Отсутствие значимых корреляций индивидуальных уровней меди, цинка, селена и марганца с осложнениями противоопухолевой терапии, несмотря на их нахождение в референсных пределах, согласуется с современными представлениями функциональном дисбалансе микроэлементов при онкологических заболеваниях, когда даже «нормальные»

сывороточные уровни могут не отражать адекватную тканевую доступность или активность металлоферментов [18].

Полученные данные свидетельствуют, что оценка концентрации меди, цинка, марганца и селена в плазме крови пациентов раком желудка, проходящих противоопухолевую лекарственную терапию, в динамике может иметь клиническое значение. Наблюдается статистически значимое снижение уровня меди и цинка после четвертого курса полихимиотерапии. Данный факт можно объяснить увеличением потребности организма или их потерей в результате действия противоопухолевых препаратов. Подобная динамика цинка описана у пациенток с онкогинекологической патологией на фоне таксан-содержащей химиотерапии и ассоциирована с развитием нейротоксичности [19]. Увеличение концентрации селена и марганца после четвертого курса химиотерапии может указывать на сниженную биодоступность данных микроэлементов для тканей в ответ на полихимиотерапию или изменение в их метаболизме, которые требуют дальнейшего изучения.

Соотношение медь/цинк является чувствительным индикатором воспалительного статуса и окислительного стресса, так как медь и цинк — физиологические антагонисты, конку-

ирующие за всасывание, транспорт и включение в ферменты. В нашем исследовании выявлена умеренная обратная связь медь/цинк до лечения с тяжестью лейкопении ($r = -0,331$) и диареи ($r = -0,331$) после четвертого курса полихимиотерапии. Это означает, что более низкое соотношение медь/цинк до начала лечения ассоциировано с менее выраженной токсичностью. Повышенное соотношение медь/цинк до инициации лекарственной терапии может указывать на субклиническое воспаление или сниженную антиоксидантную активность, делая ткани (костный мозг, кишечный эпителий) более уязвимыми к оксидативному стрессу и повреждению ДНК от противоопухолевых препаратов. Цинк критически важен для пролиферации клеток (включая лейкоциты и энтероциты), синтеза белка и функции иммунитета, его относительный дефицит нарушает репарацию слизистой желудочно-кишечного тракта и регенерацию лейкоцитов [20]. Экспериментальные работы демонстрируют, что дефицит цинка усугубляет мукозит, индуцированный 5-фторурацилом, а его восполнение оказывает протективный эффект [21].

Соотношение селен/марганец отражает баланс ключевых компонентов антиоксидантной защиты: селенопротеинов (глутатионпероксидазы — GPx) и Mn-SOD, обезвреживающей супероксид в митохондриях. Мы обнаружили слабую обратную связь соотношения селен/марганец до лечения с тяжестью анемии после четвертого курса ($r = -0,211$). То есть более высокое соотношение селен/марганец связано с менее выраженной анемией. Анемия у онкологических пациентов нередко носит мультифакториальный характер, включает угнетение эритропоэза и гемолиз из-за оксидативного стресса. Эритроциты особенно чувствительны к такому повреждению. Относительное снижение уровня селена может означать недостаточность GPx-опосредованной защиты мембран эритроцитов от перекисного окисления липидов, ведущего к гемолизу. Кроме того, митохондриальный оксидативный стресс в эритроблестах, недостаточно контролируемый при дисбалансе селен/марганец, может нарушать эритропоэз [20]. В клеточной модели рака простаты (линия PC3) сочетание марганца и доцетаксела существенно усиливало цитотоксический эффект, позволяя снижать дозу доцетаксела и потенциально уменьшать побочные эффекты противоопухолевой лекарственной терапии [8].

Соотношения медь/марганец и цинк/селен менее изучены, но также отражают баланс прооксидантных (Cu) и антиоксидантных (Mn, Se, Zn) систем. Избыток меди может способствовать генерации активных форм кислорода. Мы выявили слабые обратные связи соотношений медь/марганец до лечения ($r = -0,206$) и цинк/

селен до лечения ($r = -0,199$) с тяжестью диареи после четвертого курса. Диарея при химиотерапии в значительной степени обусловлена оксидативным повреждением быстро пролиферирующего кишечного эпителия. Соотношения, указывающие на относительное преобладание прооксиданта меди (высокий медь/цинк) или относительного дефицита цинка и селена (низкий цинк/селен), могут предрасполагать эпителий к более тяжелому повреждению. Цинк необходим для целостности кишечного барьера и репарации слизистой, селен — для защиты от воспаления и активных форм кислорода [20, 22]. Клинические данные также подтверждают связь низкого уровня цинка с повышенным риском и тяжестью гастроинтестинальной токсичности [23].

Медь и марганец относятся к группе переходных металлов. Переходные микроэлементы характеризуются способностью менять валентность, участвуя в образовании белковых соединений, активации ферментов, что делает их крайне активными с химической точки зрения. Смена валентности влечет за собой и риски образования свободных радикалов, свободно-радикального окисления белков, ДНК, липидов клеточных мембран. При этом обмен данных микроэлементов тесно взаимосвязан [24]. Общеизвестным фактом является антагонизм цинка и меди при абсорбции в желудочно-кишечном тракте, при этом в организме оба элемента входят в состав Zn/Cu-супероксиддесмутаза, участвующей в антиоксидантной защите и детоксикации ксенобиотиков. Дисбаланс медь/цинк напрямую влияет на активность Cu/Zn-SOD, что было продемонстрировано как *in vitro*, так и в клинических условиях при различных патологиях [25].

Обнаруженные корреляционные связи, несмотря на умеренную или слабую силу корреляций (что характерно для многофакторных процессов, таких как токсичность лекарственной терапии), обладают значимым клиническим потенциалом. Во-первых, соотношение микроэлементов до инициации полихимиотерапии (особенно медь/цинк и селен/марганец) могут служить доступными и информативными биомаркерами для стратификации риска развития специфических тяжелых явлений (лейкопения, анемия, диарея) еще до начала химиотерапии. Это открывает путь для разработки превентивных стратегий, таких как целенаправленная нутриционная поддержка или коррекция микроэлементного статуса у пациентов группы высокого риска. Пилотные исследования демонстрируют эффективность селен- или цинксодержащих добавок в снижении частоты некоторых видов токсичности. Во-вторых, динамика соотношений во время проведения лекарственной терапии (как

показано на примере медь/цинк и диареи) может быть полезна для мониторинга и раннего выявления пациентов с нарастающим риском тяжелой токсичности, позволяя своевременно корректировать поддерживающую терапию или режим лечения. В-третьих, полученные результаты подтверждают важную патогенетическую роль оксидативного стресса и дисбаланса ключевых микроэлементов в развитии гематологической и гастроинтестинальной токсичности полихимиотерапии, что согласуется с современными представлениями.

Ограничения исследования включают мощность выборки ($n = 100$), не позволяющую выявить слабые корреляционные связи и отсутствие оценки влияния генетических полиморфизмов (например, полиморфизмов SOD2). Тем не менее, полученные статистически значимые связи подтверждают перспективность использования микроэлементных соотношений как компонента персонализированных алгоритмов стратификации риска токсичности противоопухолевой лекарственной терапии.

Мы продемонстрировали, что ключевое значение имеет не абсолютная концентрация отдельных микроэлементов, а их соотношение медь/цинк, селен/марганец, медь/марганец, цинк/селен, которые (особенно медь/цинк) являются перспективными и клинически значимыми предикторами риска развития лейкопении, анемии и диареи. Наши результаты, согласующиеся с данными других исследований, подчеркивают их потенциальную роль в клинической практике. Их внедрение в алгоритмы оценки риска до начала терапии может способствовать персонализации лечения и улучшению переносимости лекарственной терапии.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что прогностически значимыми параметрами являются не индивидуальные уровни микроэлементов, а их соотношения. Полученные данные указывают на перспективность использования микроэлементных соотношений в многофакторных предиктивных моделях токсичности, где они могут выступать в качестве дополнительных и значимых маркеров наравне с генетическими, клинико-лабораторными и инструментальными предикторами. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подтверждение выявленных соотношений в независимых когортах и разработку комплексных прогностических алгоритмов стратификации риска, объединяющих микроэлементный баланс с установленными предикторами осложнений противоопухолевой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом, выписка № 11 из протокола заседания от 26.11.2021. 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). The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee (Protocol No. 11, dated November 26, 2021). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

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 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. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10184): 1948–1957.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686>.
2. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., et al. CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9813):315–21.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226517>.
3. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2343–51.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032709>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15175436>.
4. Федоринов Д.С., Лядова М.А., Лядов В.К. Переносимость периоперационной химиотерапии при раке желудка в ре-

- альной клинической практике: проспективное исследование. *Современная онкология*. 2024; 26(3): 291–295.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.3.202954>.-URL: <https://modernonco.orscience.ru/18151434/article/download/635383/pdf>. [Fedorinov D.S., Lyadova M.A., Lyadov V.K. Tolerability of perioperative chemotherapy for gastric cancer in real clinical practice. *Journal of Modern Oncology*. 2024; 26(3): 291–295.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.3.202954>.-URL: <https://modernonco.orscience.ru/18151434/article/download/635383/pdf> (In Rus)].
5. Chen P., Bornhorst J., Aschner M. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci* (Landmark Ed). 2018; 23(9): 1655–1679.-DOI: <https://doi.org/10.2741/4665>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293455>.
 6. Aschner M., Erikson K. Manganese. *Adv Nutr*. 2017; 8(3): 520–521.-DOI: <https://doi.org/10.3945/an.117.015305>.
 7. Jiang S., Li X., Zhang F., et al. Manganese dioxide-based nanocarrier delivers paclitaxel to enhance chemotherapy against orthotopic glioma through hypoxia relief. *Small Methods*. 2022; 6(7): e2101531.-DOI: <https://doi.org/10.1002/smt.202101531>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35587180>.
 8. Holm I., Hernroth B., Rosander A., et al. Manganese as a possible anticancer enhancer in docetaxel treatment of prostate cancer cells. *Anticancer Res*. 2024; 44(3): 953–962.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.16890>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38423638>.
 9. Janowska M., Potocka N., Paszek S., et al. An assessment of serum selenium concentration in women with endometrial cancer. *Nutrients*. 2022; 14(5): 958.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14050958>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35267933>.
 10. Tanini D., Carradori S., Capperucci A., et al. Chalcogenides-incorporating carbonic anhydrase inhibitors concomitantly reverted oxaliplatin-induced neuropathy and enhanced antiproliferative action. *Eur J Med Chem*. 2021; 225: 113793.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113793>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34507012>.
 11. Lin S., Yang H. Ovarian cancer risk according to circulating zinc and copper concentrations: A meta-analysis and Mendelian randomization study. *Clin Nutr*. 2021; 40(4): 2464–2468.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.011>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129595>.
 12. Prasad A.S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med*. 2008; 14(5–6): 353–7.-DOI: <https://doi.org/10.2119/2008-00033.Prasad>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385818>.
 13. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and immunity. *Nutrients*. 2018; 10(9): 1203.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10091203>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200430>.
 14. Mocchegiani E., Malavolta M., Lattanzio F., et al. Cu to Zn ratio, physical function, disability, and mortality risk in older elderly (iSIRENTE study). *Age* (Dordr). 2012; 34(3): 539–52.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9252-2>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544579>.
 15. Mocchegiani E., Romeo J., Malavolta M., et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age* (Dordr). 2013; 35(3): 839–60.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9377-3>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22222917>.
 16. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Oct 1; 15(7): 1957–97.-DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21087145>.
 17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации по лечению рака желудка, редакция от 2020 года.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/574_1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: gastric cancer. 2020.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/574_1 (In Rus)].
 18. Malavolta M., Giacconi R., Piacenza F., et al. Plasma copper/zinc ratio: an inflammatory/nutritional biomarker as predictor of all-cause mortality in elderly population. *Biogerontology*. 2010; 11(3): 309–19.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9251-1>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821050>.
 19. Torii Y., Naito K., Takagi J., et al. Examination of the relationship between serum zinc levels and peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin combination therapy in gynecological cancer patients. *Fujita Med J*. 2025; 11(1): 11–19.-DOI: <https://doi.org/10.20407/fmj.2024-013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39896227>.
 20. Скальная М.Г. Клиническая микроэлементология. Москва: Практическая медицина. 2024; 280.-ISBN: 978-5-98811-773-5. [Skalnaya M.G. Clinical Micronutrientology. Moscow: Practical Medicine. 2024; 280.-ISBN: 978-5-98811-773-5 (In Rus)].
 21. Tefas C., Ciobanu L., Berce C., et al. Beneficial effect of oral administration of zinc sulfate on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(21): 11365–11373.-DOI: https://doi.org/10.26355/eurev_202011_23628.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215457>.
 22. Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(6): 646–52.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283312956>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19710611>.
 23. Chung J.H., Phalke N., Hastings C., et al. Zinc deficiency and its association with treatment-related toxicity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(9): e29104.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.29104>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061438>.
 24. Станоевич И.В., Хвостовой В.В., Петроченко Д.В., et al. Фундаментальные аспекты биохимии селена и селенопротеинов: прикладное значение в онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(5): 157–169.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-157-169>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_75144793_34681832.pdf. [Fundamental aspects of selenium and selenoprotein biochemistry: applied significance in oncology. Stanoyevich I.V., Khvostovoy V.V., Petrochenko D.V., et al. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(5): 157–169.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-157-169>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_75144793_34681832.pdf (In Rus)].
 25. Gaetke L.M., Chow-Johnson H.S., Chow C.K. Copper: toxicological relevance and mechanisms. *Arch Toxicol*. 2014; 88(11): 1929–38.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1355-y>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199685>.

Поступила в редакцию / Received / 23.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 27.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дмитрий Владимирович Петроченко / Dmitry V. Petrochenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7910-5611>; eLibrary SPIN: 1102-0684.

Ирина Васильевна Станоевич / Irina V. Stanoevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9681-672X>; eLibrary SPIN: 2977-8789.





© М.М. Бяхова¹, Т.Г. Антонова¹, А.А. Лебедева^{2,3}, А.И. Кавун^{2,3},
 К.Д. Кошкина², А.Н. Тараскина^{2,3,4}, Е.В. Белова^{2,3}, О.А. Кузнецова^{2,5}, В.А. Милейко^{2,3},
 Е.С. Кузьмина¹, М.А. Лядова¹, Г.Г. Макиев⁵, А.Б. Семенова¹, И.А. Покатаев¹, А.А. Трякин⁵,
 М.Ю. Федянин^{5,6,7}, В.Н. Галкин¹

Молекулярно-генетический профиль пациентов с левосторонним колоректальным раком: первые результаты проспективного исследования*

¹Онкологический центр № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

²Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоАтлас», Москва, Российская Федерация

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

⁴Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова Российской академии наук» (Институт полиомиелита), Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Mariya M. Byakhova¹, Tatiana G. Antonova¹, Alexandra A. Lebedeva^{2,3}, Alexandra I. Kavun^{2,3},
 Ksenia D. Koshkina², Anastasiia N. Taraskina^{2,3,4}, Ekaterina V. Belova^{2,3}, Olesya A. Kuznetsova^{2,5},
 Vladislav A. Mileyko^{2,3}, Evgeniya S. Kuzmina¹, Marina A. Lyadova¹, Georgii G. Makiev⁵,
 Anna B. Semenova¹, Ilya A. Pokataev¹, Alexey A. Tryakin⁵, Mikhail Yu. Fedyanin^{5,6,7},
 Vsevolod N. Galkin¹

Molecular Genetic Profile of Patients with Left-Sided Colorectal Cancer: Preliminary Results of a Prospective Study**

¹City Clinical Oncological Hospital № 1, S.S. Yudin State Clinical Hospital, Moscow, the Russian Federation

²OncoAtlas LLC, Moscow, the Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

⁴Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Preparations of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute), Moscow, the Russian Federation

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

⁶Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, the Russian Federation

⁷National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, the Russian Federation

Введение. В настоящее время для отбора пациентов, которым может быть показана терапия анти-EGFR моноклональными антителами при метастатическом колоректальном раке (мКРР), применяют анализ мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF p.V600*, а также микросателлитной нестабильности (MSI) и амплификации *HER2 (ERBB2)*. Однако данные исследований Valentino и PARADIGM показывают, что проведение мультигенного NGS исследования и более строгий отбор пациентов с учетом молекулярного профиля опухоли позволяют точнее прогнозировать эффективность анти-EGFR терапии.

Цель. Оценка встречаемости мутаций, потенциально ассоциированных с резистентностью к анти-EGFR тера-

Introduction. Current selection of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) for anti-EGFR monoclonal antibody therapy involves testing for *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF p.V600* mutations, as well as microsatellite instability (MSI) and *HER2 (ERBB2)* amplification. However, data from the Valentino and PARADIGM studies indicate that multigene next-generation sequencing (NGS) and stricter patient selection based on comprehensive molecular profiling can more accurately predict the efficacy of anti-EGFR therapy.

Aim. To evaluate the incidence of mutations potentially associated with resistance to anti-EGFR therapy ("hyper-selec-

*Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

пии (мутации гиперселекции), у пациентов с левосторонним *RAS/BRAF*-отрицательным мКРР, включенных в проспективное исследование, и сравнение с ретроспективной выборкой.

Материалы и методы. В проспективное клиническое исследование III фазы (NCT06226857) были включены пациенты с морфологически подтвержденным левосторонним мКРР с отсутствием активирующих мутаций в генах *KRAS/NRAS/BRAF p.V600* по результатам ПЦР-тестирования. FFPE-образцы, полученные до начала терапии, были проанализированы с использованием тест-системы Со-ло-тест Драйвер (38 генов + MSI) на основе NGS. После NGS-тестирования, в зависимости от наличия нарушений в генах гиперселекции (HSG), пациенты были определены в соответствующую группу терапии. Также произведено сравнение данных с проведенным ранее ретроспективным NGS-анализом. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT06226857).

Результаты. На момент публикации проанализированы 134 образца с использованием NGS. Суммарно 31 (23,1 %) пациент был определен как HSG+. Наиболее частыми нарушениями стали генетические варианты в генах *TP53* (77,6 %), *PIK3CA* (12,7 %) и *KRAS* (11,2 %). В 24 (18 %) образцах были выявлены клинически значимые варианты в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*. Полученные результаты по частоте встречаемости отдельных биомаркеров статистически значимо не различались по сравнению с ретроспективной выборкой, за исключением данных по *RAS/BRAF p.V600*, что может быть связано с различиями в методологии скрининга пациентов.

Выводы. Полученные с помощью NGS результаты проспективного исследования продемонстрировали высокую (18 %) встречаемость биомаркеров потенциальной первичной резистентности к анти-EGFR терапии. Чаще всего резистентность была обусловлена наличием редких мутаций в генах *RAS*, реже — альтерациями помимо *RAS/BRAF p.V600*.

Ключевые слова: левосторонний метастатический колоректальный рак; гены гиперселекции; резистентность к анти-EGFR терапии

Для цитирования: Бяхова М.М., Антонова Т.Г., Лебедева А.А., Кавун А.И., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н., Белова Е.В., Кузнецова О.А., Милейко В.А., Кузьмина Е.С., Лядова М.А., Макиев Г.Г., Семенова А.Б., Покатаев И.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Галкин В.Н. Молекулярно-генетический профиль пациентов с левосторонним колоректальным раком: первые результаты проспективного исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 300-309.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2491>

✉ Контакты: Лебедева Александра Артёмовна, lebedeva_a_a_1@staff.sechenov.ru

Введение

Оценка молекулярно-генетического профиля пациентов с распространенным или метастатическим колоректальным раком (мКРР), включающим в себя рак ободочной кишки, а также рак прямой кишки и ректосигмоидного соединения, широко применяется в клинической практике во всем мире. Одним из первых этапов является тестирование на активирующие мутации в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* — наиболее распространенные драйверные нарушения у пациентов с мКРР. Активирующие мутации *KRAS/NRAS* встречаются

” mutations) in patients with left-sided, *RAS/BRAF*-wild-type mCRC enrolled in a prospective study, and to compare these findings with a retrospective cohort.

Materials and Methods. A prospective phase III clinical trial (NCT06226857) included patients with morphologically confirmed left-sided mCRC and no activating *KRAS/NRAS/BRAF* p.V600 mutations, as determined by PCR. Pre-treatment FFPE tumor samples were analyzed using the NGS-based “Solo-Test Driver” panel (38 genes + MSI). Based on NGS results, patients were stratified into treatment groups according to the presence of abnormalities in hyper-selection genes (HSG). Data were compared with a prior retrospective NGS analysis. The study is registered with ClinicalTrials.gov (NCT06226857).

Results. As of publication, 134 samples were analyzed by NGS. In total, 31 patients (23.1 %) were classified as HSG-positive. The most frequent genetic alterations were found in *TP53* (77.6 %), *PIK3CA* (12.7 %), and *KRAS* (11.2 %). Clinically significant mutations in *KRAS*, *NRAS*, or *BRAF* genes were detected in 24 samples (18 %). The frequencies of individual biomarkers did not differ statistically from the retrospective cohort, with the exception of *RAS/BRAF p.V600* data, a discrepancy likely attributable to differences in patient screening methodologies.

Conclusion. The NGS results from this prospective study demonstrate a high incidence (18 %) of biomarkers indicative of potential primary resistance to anti-EGFR therapy. Resistance was most commonly due to rare *RAS* mutations, and less frequently to alterations outside the canonical *RAS/BRAF p.V600* pathway.

Keywords: left-sided metastatic colorectal cancer; hyper-selection genes; anti-EGFR therapy resistance

For Citation: Mariya M. Byakhova, Tatiana G. Antonova, Alexandra A. Lebedeva, Alexandra I. Kavun, Ksenia D. Koshkina, Anastasiia N. Taraskina, Ekaterina V. Belova, Olesya A. Kuznetsova, Vladislav A. Mileyko, Evgeniya S. Kuzmina, Marina A. Lyadova, Georgii G. Makiev, Anna B. Semenova, Ilya A. Pokataev, Alexey A. Tryakin, Mikhail Yu. Fedyanin, Vsevolod N. Galkin. Molecular genetic profile of patients with left-sided colorectal cancer: preliminary results of a prospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 300-309.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2491>

ся в опухолях у приблизительно 35 % пациентов с мКРР [1], тогда как у еще 5–12 % пациентов обнаруживаются мутации гена *BRAF*; при этом частота наиболее распространенной миссенс-мутации *BRAF p.V600E* составляет до 95 % [2, 3, 4]. Отсутствие в опухоли данных драйверных мутаций является показанием для первой линии терапии пациентов с левосторонним мКРР комбинации химиотерапии и анти-EGFR моноклональных антител цетуксимаба или панитумумаба [5, 6, 7, 8, 9]. Однако, помимо мутаций в генах *RAS/BRAF*, иные соматические нарушения могут также вносить вклад в развитие устой-

чивости к терапии анти-EGFR моноклональными антителами. В ходе анализа клинических исследований Valentino (NCT02476045) [10] и PARADIGM (NCT02394795) [11] было показано, что тестирование на альтерации в дополнительных драйверных генах позволяет эффективнее отбирать пациентов с мКРП для получения анти-EGFR моноклональных антител. Аналогичным образом в метаанализе было показано влияние экспрессии/амплификации HER2 на ответ пациентов с мКРП [12]. Таким образом, отбор отрицательных, по результатам тестирования, пациентов был назван негативной гиперселекцией — подход, позволивший достичь достоверно лучших результатов как в выживаемости без прогрессирования, так и в общей выживаемости у гиперселектированных пациентов [10, 11].

На основании имеющихся литературных данных было проведено проспективное исследование для уточнения списка драйверных мутаций, ассоциированных с эффективностью терапии анти-EGFR моноклональными антителами у пациентов с *RAS/BRAF*-отрицательным мКРП при помощи секвенирования нового поколения (NGS).

Материалы и методы

Исследуемая популяция

Дизайн исследования — проспективное клиническое исследование III фазы (NCT06226857), целью которого являлось изучение эффективности анти-EGFR препаратов у пациентов с левосторонним мКРП без мутаций *KRAS/NRAS/BRAF*. Включались пациенты с верифицированным диагнозом левосторонней аденокарциномы прямой/ободочной кишки (метастатическое нерезектабельное заболевание). Ключевым критерием включения являлось отсутствие активирующих генетических вариантов в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF p.V600* по результатам ПЦР-тестирования. Пациенты, которым ранее проводилась системная терапия по поводу метастатического заболевания, не включались в исследование. В рамках исследования было проведено NGS-тестирование по материалу FFPE, полученному до начала лечения, на базе филиала Онкологического центра № 1 ГБУЗ «ГКБ им С.С. Юдина ДЗМ» города Москвы. По результатам NGS-тестирования пациенты были определены в группу терапии с использованием анти-EGFR препаратов (FOLFOX + цетуксимаб) либо в группу терапии без анти-EGFR препаратов (FOLFOX + бевацизумаб).

Результаты по встречаемости молекулярно-генетических нарушений, выявленных в проспективном исследовании, сравниваются с результатами, полученными в ретроспективной части исследования [13].

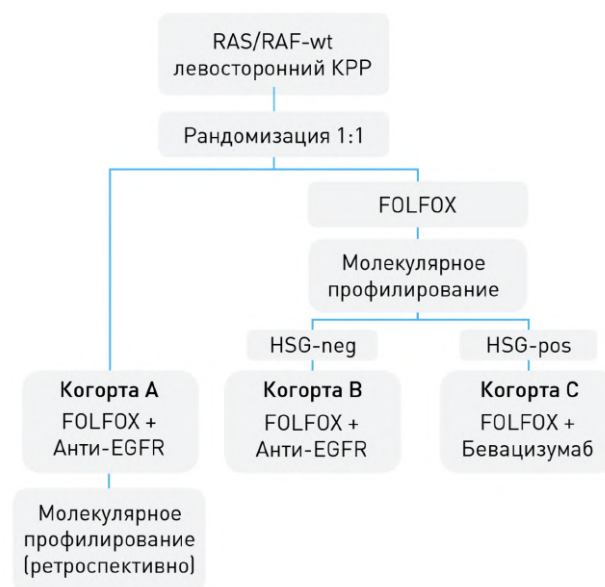


Рис. 1. Дизайн проспективного исследования. После рандомизации пациенты определялись в когорту В и С на основании результатов молекулярного профилирования с использованием NGS: в когорту В — при отсутствии клинически значимых альтераций в генах гиперселекции (HSG-neg), в когорту С — при наличии клинически значимых альтераций в генах гиперселекции (HSG-pos)

Fig. 1. Prospective study design. Following randomization, patients were stratified into cohorts B or C based on molecular profiling by NGS. Cohort B (HSG neg) comprised patients without clinically significant alterations in hyperselection genes, while cohort C (HSG pos) included those with such alterations

В данной статье описываются промежуточные результаты оценки молекулярного профиля больных, включенных в проспективное исследование, вне зависимости от когорты, куда они были определены.

ПЦР-тестирование

ПЦР-тестирование образцов FFPE для включения в проспективное исследование выполнялось с целью выявления вариантов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF (p.V600)* для всех пациентов. Для определения вариантов *KRAS* использовались тест-системы cobas® *KRAS* Mutation Test (Roche, Швейцария) на приборе cobas z 480 (Roche, Швейцария) или тест-система Тест-*KRAS*-ткань (ТестГен, Россия) на приборе Bio-Rad CFX96 Touch™ (Bio-Rad, США). Тест-система cobas® *KRAS* Mutation Test позволяет определять варианты *KRAS* в 12 кодоне (*p.G12C*, *p.G12S*, *p.G12R*, *p.G12V*, *p.G12D*, *p.G12A*), 13 кодоне (*p.G13C*, *p.G13S*, *p.G13R*, *p.G13D*, *p.G13A*, *p.G13V*), 61 кодоне (*p.Q61K*, *p.Q61E*, *p.Q61P*, *p.Q61R*, *p.Q61L*, *p.Q16H*). Тест-система Тест-*KRAS*-ткань позволяет определять варианты 12 кодона *KRAS* (*p.G12S*, *p.G12R*, *p.G12C*, *p.G12D*, *p.G12A*, *p.G12V*, *p.G13D*). Для определения вариантов гена *NRAS* использовалась тест-система Тест-*NRAS*-ткань (ТестГен, Россия) на приборе Bio-Rad CFX96 Touch™ (Bio-Rad, США). Тест-система Тест-*NRAS*-ткань позволяет определять следующие

варианты гена *NRAS*: *p.G12D*, *p.G12C*, *p.G13D*, *p.G13R*, *p.G12S*, *p.Q61K*, *p.Q61L*, *p.Q61R*. Варианты *RAS* считались рутинными, если могли быть обнаружены по результатам ПЦР тестирования. В ином случае варианты считались добавочными.

Для определения вариантов *BRAF p.V600* использовалась тест-система cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test (Roche, Швейцария) на приборе Cobas z 480 (Roche, Швейцария), позволяющая детектировать варианты *p.V600E* (*c.1799T > A*), *p.V600D* (*c.1799_1800delinsAT*), *V600E2* (*c.1799_1800delinsAA*), *V600K* (*c.1798_1799delinsAA*).

Таким образом, исследованный спектр вариантов методом ПЦР не в полной мере соответствовал рекомендуемому в соответствии с практическими рекомендациями RUSSCO по лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки [6].

NGS-тестирование

ДНК была выделена из архивных FFPE-блоков с использованием набора для выделения cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche, Швейцария) в соответствии с инструкцией производителя.

NGS-исследование выполнено с использованием тест-системы Соло-тест Драйвер (ПУ № РЗН 2025/25379 от 13.05.2025, ОнкоАтлас, Россия), позволяющей анализировать альтерации (генетические варианты, варианты числа копий) в 38 генах (*AKT1*, *AKT2*, *AKT3*, *ALK*, *ARAF*, *BRAF*, *EGFR*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*, *ESR1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *H3F3A*, *HIST1H3B*, *HIST1H3C*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KIT*, *KRAS*, *MET*, *NRAS*, *POLE*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *PTEN*, *RAC1*, *RAF1*, *RIT1*, *ROS1*, *STK11*, *TP53*), а также микросателлитную нестабильность (MSI). Анализ данных секвенирования проводился с помощью программного обеспечения Solo AVES (ОнкоАтлас, РФ). При анализе данных использовалась геномная сборка GRCh37/hg19.

Определение статуса по генам гиперселекции (HSG)

По результатам NGS-тестирования образец был определен как отрицательный (HSG-; в случае, если не было выявлено альтераций, связанных с потенциальной резистентностью к анти-EGFR терапии) или положительный (HSG+ в случае, если была выявлена как минимум одна клинически значимая альтерация, связанная с потенциальной резистентностью к анти-EGFR терапии) по генам гиперселекции. Образцы считались HSG+, если обнаруживались альтерации, приводящие к активации сигнальных каскадов PI3K/AKT/mTOR и/или Ras/Raf/MAPK. Таким образом, молекулярные альтерации в следующих генах интерпретировались как HSG+:

AKT1, *AKT2*, *BRAF* (варианты I и II классов, амплификация), *EGFR* (варианты в эктодомене), *ERBB2*, *ERBB3*, *FGFR1*, *FGFR2*, *KRAS*, *MET*, *NRAS*, *PIK3CA* (варианты в 21 экзоне), *PTEN*, *RAC1*, *RAF1*, *RIT1*. Кроме того, наличие MSI или альтераций *POLE* (в частности, миссенс-вариантов в экзонуклеазном домене) также интерпретировалось как HSG+ [14, 15]. Выявленные генетические варианты считались клинически значимыми при любой частоте альтернативного аллеля (ЧАА) в связи с фокусом исследования на механизмах резистентности. Амплификации считались высокоуровневыми при семикратном увеличении копияности и более [16, 17].

Сравнение с ретроспективной выборкой

Перед началом проспективной части исследования был проведен ретроспективный NGS-анализ образцов пациентов с местнораспространенным или метастатическим левосторонним КРР, получавших анти-EGFR терапию, результаты которого опубликованы [13]. В ретроспективной части исследования ПЦР-тестирование проводилось локально, и информация об использованной тест-системе не всегда была доступна. В связи с этим варианты *RAS* определялись как рутинно встречающиеся или добавочные на основании информации о составе зарегистрированных тест-систем в РФ [18].

В данной статье проводится сравнение полученных результатов с ретроспективной выборкой.

Статистическая обработка и визуализация данных

Доверительные интервалы встречаемости маркеров рассчитывались исходя из предположения о биномиальном распределении положительных случаев. Сравнение частоты встречаемости нарушений проводилось с использованием теста Фишера. При $p < 0,05$ результат считался статистически значимым. Визуализация данных проводилась с использованием библиотеки Matplotlib для Python v3.

Результаты

Исследуемая популяция

Суммарно для 136 пациентов с левосторонним мКРР были получены результаты секвенирования, для 134 (98,6 %), из которых был успешно пройден контроль качества. Среднее покрытие образцов, прошедших контроль качества, составило 3375x (диапазон, 1029–8053x). Клинико-морфологические характеристики пациентов, включенных в проспективное исследование, приведены в онлайн-приложении 1.

Результаты секвенирования

У 113 (84,3 %) пациентов были выявлены какие-либо нарушения в исследованных генах.

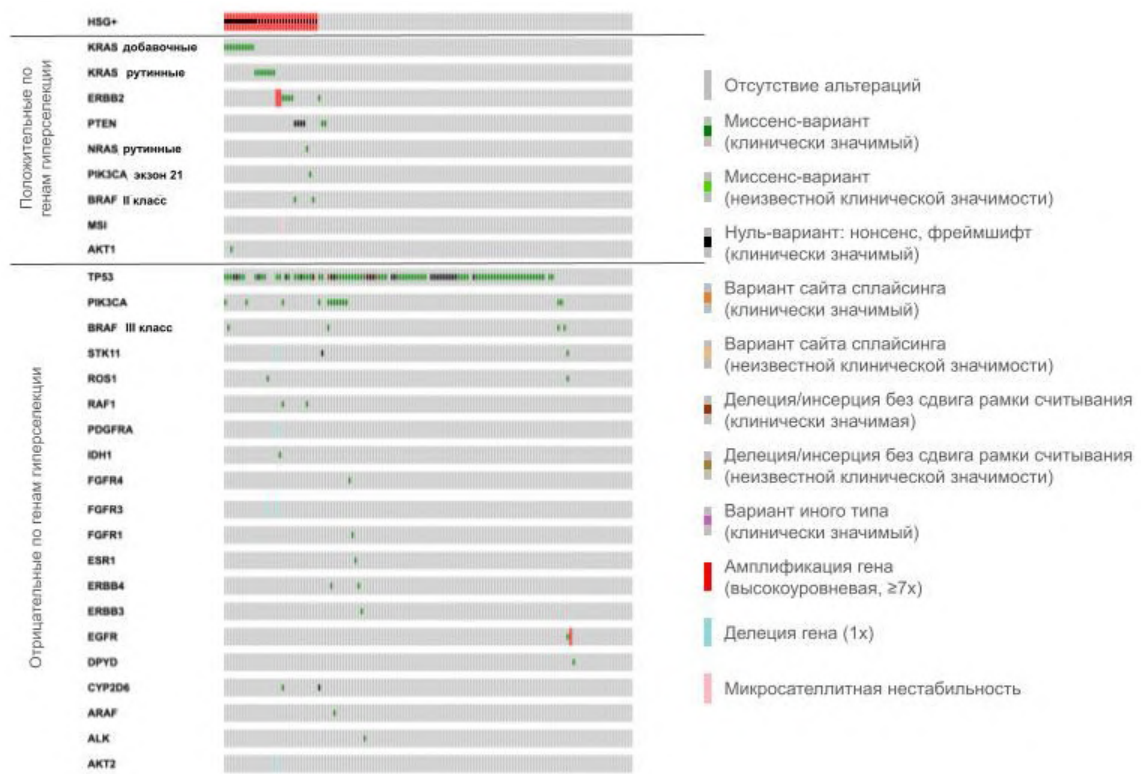


Рис. 2. Статистика по выявленным молекулярно-генетическим альтерациям в проспективной части исследования. Образцы, в которых были обнаружены альтерации в генах гиперселекции, обозначены как HSG+
Fig. 2. Statistics for identified molecular genetic alterations in the prospective cohort. Samples with detected alterations in hyperselected genes are designated as HSG+

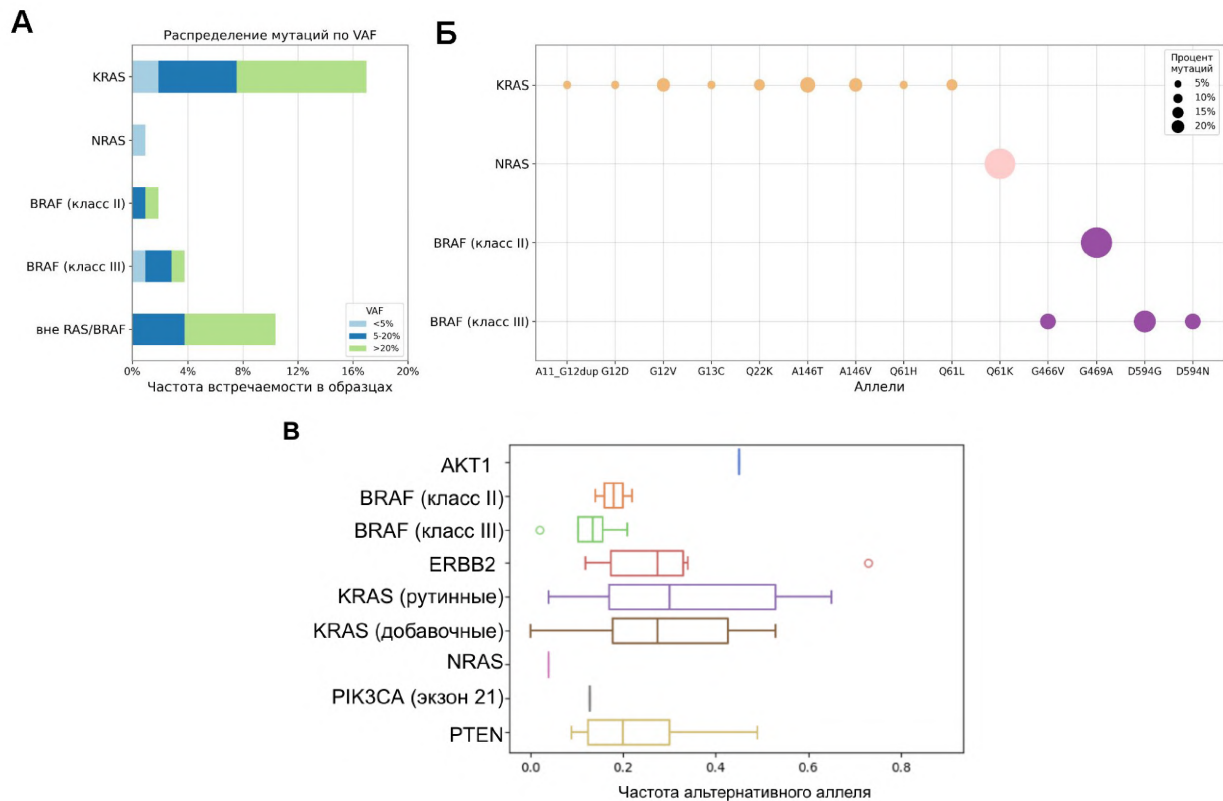


Рис. 3. Встречаемость вариантов в генах гиперселекции в проспективной когорте: (А) распределение вариантов по частоте альтернативного аллеля (ЧАА); (Б) частота отдельных вариантов *KRAS/NRAS/BRAF*; (В) распределение по ЧАА всех обнаруженных вариантов
Fig. 3. Frequency of variants in hyperselection genes in a prospective cohort: (A) Distribution of detected variants by variant allele frequency (VAF); (B) Prevalence of individual *KRAS/NRAS/BRAF* variants; (B) VAF distribution of all identified variants

Среднее количество нарушений на один образец составило 1,4 (диапазон 0–6). Суммарно 31 (23,1 %) пациент был определен как HSG+.

Генетические варианты или варианты числа копий ($n = 188$) были выявлены в 26 генах, входящих в панель, дополнительно у одного пациента обнаружена MSI. Наиболее часто альтерированным геном был *TP53*, генетические варианты в котором были выявлены в 104 (77,6 %) образцах пациентов. Другими частыми нарушениями, обнаруженными у 17 (12,7 %) и 15 (11,2 %) пациентов соответственно, стали активирующие варианты *PIK3CA* и *KRAS* (рис. 2).

Альтерации генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*

По результатам NGS-тестирования в 24 (18 %) образцах были выявлены клинически значимые варианты в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*, при этом 21 (15,7 %) пациент определен как HSG+ на основании этих находок (рис. 2). Среди вариантов в генах *RAS* ($n = 20$) 19 вариантов были выявлены в гене *KRAS* и один — в *NRAS*, при этом в одном образце было выявлено два активирующих варианта *KRAS* (*p.Gln61Leu*, ЧАА 52,3 % и *p.Gly13Cys*, ЧАА 0,5 %). Варианты в генах *RAS* выявлялись со средней ЧАА 31,7 % (диапазон, 0,5–64,8 %). Обнаруженные варианты в гене *KRAS* затрагивали 2-й (44,4 %), 3-й (16,7 %) и 4-й (38,9 %) экзоны. Суммарно было выявлено девять уникальных вариантов *RAS* (пять рутинных и четыре добавочных). Среди вариантов *RAS* суммарно в 10 образцах были выявлены добавочные к ПЦР варианты *KRAS*. Рутинные и добавочные варианты выявлялись с одинаковой средней ЧАА (29 % [диапазон, 0,5–53 %] против 33 % [4–65 %]) (рис. 3).

Все выявленные варианты в гене *BRAF* были отнесены к II ($n = 2$) или III ($n = 3$) классу, варианты в позиции *p.Val600* не выявлены. В обоих образцах с вариантом II класса обнаружен вариант *p.Gly469Ala*. Варианты, выявленные в гене *BRAF*, обнаруживались со средней ЧАА 14,4 % (диапазон, 2,3–22,4 %) (рис. 3).

NGS-тестирование позволило дополнительно определить трех (15,7 % от *RAS*-положительных) пациентов как *RAS*-положительные в дополнение к списку вариантов *KRAS/NRAS* RUSSCO. При этом все обнаруженные варианты *BRAF* входили в список рекомендованных RUSSCO к анализу вариантов [9].

Мутации в генах гиперселекции за пределами *RAS/BRAF*

По результатам NGS-исследования в проанализированной выборке дополнительно у 10 (7,5 % от общей популяции) пациентов, у которых не выявлено вариантов в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*, были выявлены клинически значимые альтерации в прочих генах гиперселекции.

Суммарно у этих пациентов было выявлено 10 альтераций: в шести образцах по одной альтерации, в то время как в одном образце было выявлено три альтерации. Альтерации в данной подгруппе больных включали активирующие варианты ($n = 5$) или высокоуровневые амплификации ($n = 2$, 14х и 35х) гена *ERBB2*, нарушения ключевых компонентов сигнального пути PI3K/Akt/m (*PTEN*, $n = 3$; *PIK3CA* экзон 21, $n = 1$), а также MSI ($n = 1$).

Сравнение результатов с ретроспективной выборкой

При сравнении результатов проспективной и ретроспективной выборок не было получено статистически значимых различий в частоте встречаемости отдельных биомаркеров за исключением рутинных вариантов *RAS*, частота которых была значительно выше в ретроспективной части исследования (6,8 против 20,7 %, $p = 0,008$), а также вариантов I класса *BRAF* (0 против 3,6 %, $p = 0,045$), что может быть связано с различиями в методологии скрининга пациентов (табл. 2).

Статистически значимой разницы между количеством пациентов с механизмами резистентности за пределами стандартных *RAS/BRAF* в проспективной и ретроспективной выборках не наблюдалось (7,6 против 9,9 %, $p = 0,65$). Спектр генов, в которых в ходе проспективного и ретроспективного исследования были выявлены клинически значимые варианты, отличался наличием вариантов в гене *AKT1* в проспективном исследовании и вариантом в гене *ERBB3* в ретроспективном исследовании. В обеих выборках не было выявлено драйверных нарушений в генах *AKT2*, *EGFR* (варианты в эктодоме), *FGFR1*, *FGFR2*, *MET*, *RAC1*, *RAF1*, *RIT1*, *POLE* (варианты в экзонуклеазном домене). В то же время в проспективном исследовании было выявлено пять клинически значимых миссенс-вариантов *ERBB2*, в то время как в ретроспективном исследовании вариантов *ERBB2* выявлено не было, однако разница была статистически незначимой ($p > 0,05$) (табл. 2).

Частота встречаемости добавочных вариантов *RAS* не различалась в двух когортах. Среди добавочных вариантов *KRAS* наиболее часто, как в проспективной, так и в ретроспективной частях исследования встречались варианты, затрагивающие позицию *p.Alal46* (*p.Alal46Thr*; *p.Alal46Val*). Уникальными для проспективного исследования стали добавочные варианты *KRAS*, обнаруженные в единичных образцах, *p.Alal1_Gly12dup*, *p.Gln22Lys*, для ретроспективного — вариант *p.Lys117Asn*.

Наконец, в проспективной когорте у 4 (2,9 %, 95 % ДИ, 0,08–7,5 %) пациентов было выявлено более одной альтерации в генах гиперселекции,

Таблица 1. Сравнение результатов NGS-анализа проспективной и ретроспективной выборки. Нарушения в генах, информация по частоте встречаемости которых не приведена в табл., не встречались

Биомаркер, потенциально ассоциированный с резистентностью к анти-EGFR	Количество пациентов с биомаркером в проспективной когорте (частота встречаемости, 95 % ДИ*) (n = 134)	Количество пациентов с биомаркером в ретроспективной когорте (n = 111) (частота встречаемости, 95 % ДИ*) [16]	p-value
<i>KRAS/NRAS</i> (драйверные варианты)	18 (13,4 %, 8,2–20,5 %)	27 (24,3 %, 16,6–33,4 %)	0,08
<i>KRAS/NRAS</i> (рутинные варианты)	9 (6,7 %, 3,1–12,5 %)	23 (20,7 %, 13,6–29,5 %)	0,008***
<i>KRAS/NRAS</i> (добавочные варианты)	9 (6,7 %, 3,1–12,5 %)	4 (3,6 %, 2,0–11,4 %)	0,39
<i>BRAF</i> (варианты класса I)	0	4 (3,6 %, 0,9–8,9 %)	0,045***
Варианты резистентности за пределами <i>RAS/BRAF p.V600E</i>	10 (7,5 %, 3,7–13,4 %)	11 (9,9 %, 5,1–17 %)	0,65
<i>BRAF</i> (варианты класса II)**	2 (1,5 %, 0,2–5,3 %)	1 (1,2 %, 0,03–6,6 %)	1
<i>PTEN</i> (драйверные варианты)**	3 (2,2 %, 0,5–6,5 %)	2 (2,4 %, 0,3–8,5 %)	1
<i>PIK3CA</i> (драйверные варианты в 21 экзоне)**	1 (0,7 %, 0,0–4,1 %)	2 (2,4 %, 0,3–8,5 %)	1
<i>ERBB2</i> (амплификации)**	2 (1,5 %, 0,2–5,3 %)	3 (3,7 %, 0,76–10,3 %)	1
<i>ERBB2</i> (драйверные варианты)**	5 (3,7 %, 1,2–8,6 %)	0	0,07
MSI**	1 (0,7 %, 0,0–4,1 %)	1 (1,2 %, 0,03–6,6 %)	1
<i>ERBB3</i> (драйверные варианты)**	0	1 (1,2 %, 0,03–6,6 %)	1

*ДИ — доверительный интервал; **среди пациентов, у которых не были выявлены варианты в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF p.V600* (n = 92 и n = 82 для проспективной и ретроспективных выборок соответственно); ***статистически значимые различия (при p < 0,05).

Table 1. Comparison of NGS analysis results for the prospective and retrospective samples. Alterations in other genes not listed in the table were not observed in the cohorts

Biomarker Potentially Associated with Anti-EGFR Resistance	Prospective Cohort Biomarker-Positive, n (%) [95 % CI]	Retrospective Cohort [16] Biomarker-Positive, n (%) [95 % CI*]	p-value
<i>KRAS/NRAS</i> (driver genetic variants)	18 (13.4 %, 8.2–20.5 %)	27 (24.3 %, 16.6–33.4 %)	0.08
<i>KRAS/NRAS</i> (routine genetic variants)	9 (6.7 %, 3.1–12.5 %)	23 (20.7 %, 13.6–29.5 %)	0.008***
<i>KRAS/NRAS</i> (additional genetic variants)	9 (6.7 %, 3.1–12.5 %)	4 (3.6 %, 2.0–11.4 %)	0.39
<i>BRAF</i> (class I genetic variants)	0	4 (3.6 %, 0.9–8.9 %)	0.045***
Resistance genetic variants beyond <i>RAS/BRAF p.V600E</i>	10 (7.5 %, 3.7–13.4 %)	11 (9.9 %, 5.1–17 %)	0.65
<i>BRAF</i> (class II genetic variants)**	2 (1.5 %, 0.2–5.3 %)	1 (1.2 %, 0.03–6.6 %)	1
<i>PTEN</i> (driver genetic variants)**	3 (2.2 %, 0.5–6.5 %)	2 (2.4 %, 0.3–8.5 %)	1
<i>PIK3CA</i> (driver genetic variants in exon 21)**	1 (0.7 %, 0.0–4.1 %)	2 (2.4 %, 0.3–8.5 %)	1
<i>ERBB2</i> (amplification)**	2 (1.5%, 0.2-5.3%)	3 (3.7%, 0.76–10.3%)	1
<i>ERBB2</i> (driver genetic variants)**	5 (3.7 %, 1.2–8.6 %)	0	0.07
MSI**	1 (0.7 %, 0.0–4.1 %)	1 (1.2 %, 0.03–6.6 %)	1
<i>ERBB3</i> (driver genetic variants)**	0	1 (1.2 %, 0.03–6.6 %)	1

*Analyzed in patients without driver *KRAS*, *NRAS*, or *BRAFp.V600* mutations (prospective: n = 92; retrospective: n = 82) genes were not detected, ***Statistically significant difference (p < 0.05).

в то время как в ретроспективной когорте — у 11 (9,9 %, 95 % ДИ, 5,1–17 %) пациентов (p = 0,06).

Обсуждение

На сегодняшний день выбор кандидатов для получения терапии на основе анти-EGFR моноклональных антител (панитумумаба, цетуксимаба) преимущественно основывается на опреде-

лении мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, экспрессии *HER2/neu*, статуса MSI, а также на локализации опухоли [5, 7, 8]. Результаты международных клинических исследований демонстрируют, что подход, основанный на гиперселекции пациентов для получения анти-EGFR терапии по результатам NGS-анализа широкого спектра генов, нарушения в которых потенциально вносят вклад в развитие резистентности, приводит к улучшению клинических

показателей пациентов [19, 20]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в ретроспективной части исследования [13].

В данной статье представлены промежуточные результаты проспективного клинического исследования III фазы (NCT06226857), целью которого являлось изучение эффективности анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним мКРП-раком, касающееся частоты встречаемости альтераций в генах резистентности к анти-EGFR терапии при применении NGS после включения ~ 40 % пациентов. Ключевым критерием включения в исследование являлось отсутствие клинически значимых вариантов в генах *KRAS*, *NRAS*, а также вариантов *BRAF p.V600*. У всех пациентов *RAS/BRAF*-статус был определен согласно результатам рутинного ПЦР-тестирования, выполненного локально. В то же время исследование проспективной когорты показало, что NGS позволяет выявлять дополнительно у 13,5 % пациентов *RAS*-мутации, при этом примерно половина таких случаев связана с добавочными *RAS*-мутациями. При сравнении частоты встречаемости *RAS*-мутаций в проспективной и ретроспективной [13] когортах было отмечено, что в проспективной части исследования частота обнаружения *RAS*-мутаций, а также варианта *BRAF p.V600E* была значительно ниже. Наличие статистически значимой разницы может быть связано с особенностью селекции пациентов для проспективного исследования: всем пациентам проводилось ПЦР-тестирование в центральной лаборатории, в отличие от ретроспективного исследования. Кроме того, поскольку в ретроспективной когорте анализировались образцы пациентов, получавших анти-EGFR терапию, часть обнаруженных *RAS*-мутаций могли быть вторичными [21, 22].

Встречаемость биомаркеров потенциальной резистентности за пределами стандартных составила 5–6 %, что соотносится с литературными данными [23, 24]. Отсутствие в проанализированной выборке альтераций в генах *AKT1*, *AKT2*, *EGFR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *MET*, *RAC1*, *RAF1*, *RIT1*, *POLE* может быть связано с тем, что альтерации в части этих генов (*AKT1*, *EGFR*, *MET*, *FGFR1/2/3/4*) могут являться вторичными событиями, возникшими как механизм приобретенной резистентности к анти-EGFR, либо являются крайне редким мутационным событием в опухоли (например, *POLE* мутации: частота встречаемости в проекте MSK MetTropism 0,2 % среди пациентов с КРП) [22, 23, 25].

К ограничениям текущей работы можно отнести промежуточный характер результатов, а также отсутствие данных по эффективности анти-EGFR терапии для пациентов с частыми и редкими механизмами резистентности. В рам-

ках будущих публикаций планируется привести анализ выживаемости пациентов и предоставить расширенные выводы о целесообразности применения мультигенного NGS для пациентов с левосторонним мКРП.

Заключение

Результаты NGS-анализа материала пациентов с левосторонним мКРП без мутаций *RAS* по результатам рутинного ПЦР, включенных в проспективное исследование, демонстрируют, что у 18 % могут быть выявлены биомаркеры потенциальной первичной резистентности к анти-EGFR терапии. При этом чаще всего резистентность обусловлена наличием мутаций в генах *RAS* за пределами точек, анализируемых рутинным ПЦР (6,8 % от общей популяции), реже — альтерациями за пределами *RAS/BRAF p.V600* (7,6 %).

Конфликт интересов

Лебедева А.А., Кавун А.И., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н., Белова Е.В., Кузнецова О.А., Милейко В.А. являются сотрудниками ООО «ОнкоАтлас». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Lebedeva A.A., Kavun A.I., Koshkina K.D., Taraskina A.N., Belova E.V., Kuznetsova O.A., Mileyko V.A. are employees of OncoAtlas LLC. The remaining authors declare that they have no conflicts of interest.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Московского центра инноваций в здравоохранении (№ 2102–2/23).

Funding

This study was financially supported by a grant from the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare (Grant No. 2102–2/23).

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. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ», протокол № 12 от 22.12.2023. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Health Department (Protocol No. 12, dated December 22, 2023). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Бяхова М.М., Покатаев И.А., Белова Е.В., Милейко В.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Галкин В.Н. — дизайн исследования и контроль результатов исследования;

Бяхова М.М., Покатаев И.А., Антонова Т.Г., Семенова А.Б., Лядова М.А., Кузьмина Е.С., Кузнецова О.А., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н., Макиев Г.Г. — сбор и обработка материалов исследования, проведение исследования;

Лебедева А.А., Бяхова М.М., Кавун А.И., Белова Е.В., Кошкина К.Д., Тараскина А.Н., Федянин М.Ю., Милейко В.А. — написание и редактирование текста.

Все авторы — анализ и интерпретация результатов.

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

Authors' contributions

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria.

Byakhova M.M., Pokataev I.A., Belova E.V., Mileyko V.A., Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Galkin V.N. — study design, and supervision;

Byakhova M.M., Pokataev I.A., Antonova T.G., Semenova A.B., Lyadova M.A., Kuzmina E.S., Kuznetsova O.A., Koshkina K.D., Taraskina A.N., Makiev G.G. — investigation, data acquisition, and curation;

Lebedeva A.A., Byakhova M.M., Kavun A.I., Belova E.V., Koshkina K.D., Taraskina A.N., Fedyanin M.Yu., Mileyko V.A. — manuscript drafting and editing.

All authors — data analysis and interpretation of the results. 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

- Fernández-Medarde A., Santos E. RAS in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer*. 2011; 2(3): 344-358.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1947601911411084>.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417(6892): 949-954.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
- De Roock W., Claes B., Bernasconi D., et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8): 753-762.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70130-3).
- Федянин М.Ю., Эльснукеева 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: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>. [Fedyanin M.Yu., Elhsnukaeva K.M., Demidova I.A., et al. Incidence and prognostic factors in patients (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021; (4S): 52-63.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63> (In Rus)].
- Benson A.B., Venook A.P., Adam M., et al. Colon Cancer. Version 4.2025, June 27, 2025. In: National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2025.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (29.08.2025).
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., et al. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(3s2-1): 425-482.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482>. [Fedyanin M.Y., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant Tumors*. 2023; 13(3s2-1): 425-482.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482> (In Rus)].
- Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34(1): 10-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
- Мамедли З.З., Гордеев С.С., Федянин М.Ю., et al. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного перехода. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. 2025.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/396_4 (29.08.2025). [Mamedli Z.Z., Gordeev S.S., Fedyanin M.Y., et al. Clinical recommendations. Colon cancer and rectosigmoid junction cancer. Clinical guidelines. Clinical recommendations rubricator: Russian Ministry of Health. 2025.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/396_4 (29.08.2025) (In Rus)].
- Morris V.K., Kennedy E.B., Baxter N.N., et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023; 41(3): 678-700.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01690>.
- Morano F., Corallo S., Lonardi S., et al. Negative hyperselection of patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer who received panitumumab-based maintenance therapy. *J Clin Oncol*. 2019; 37(33): 3099-3110.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01254>.
- Watanabe J., Muro K., Shitara K., et al. Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2023; 329(15): 1271-1282.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4428>.
- Bekaii-Saab T.S., Lach K., Hsu L.I., et al. Impact of anti-EGFR therapies on HER2-positive metastatic colorectal cancer: A systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes. *Oncologist*. 2023; 28(10): 885-893.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad200>.
- Лебедева А.А., Бяхова М.М., Покатаев И.А., et al. Биомаркеры резистентности к анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним колоректальным раком: ретроспективный NGS анализ. *Злокачественные опухоли*. 2024; 14(4): 58-69.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-030>. [Lebedeva A.A., Byakhova M.M., Pokataev I.A., et al. Biomarkers of resistance to anti-EGFR therapy in patients with left-sided colorectal cancer: a retrospective NGS analysis. *Malignant Tumours*. 2024; 14(4): 58-69.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-030> (In Rus)].
- Innocenti F., Ou F.S., Qu X., et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol*. 2019; 37(14): 1217-1227.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01798>.
- 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): 730-739.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02791-w>.
- Camidge D.R., Otterson G.A., Clark J.W., et al. Crizotinib in patients with MET-amplified NSCLC. *J Thorac Oncol*.

- 2021; 16(6): 1017-1029.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.02.010>.
17. Rodón J., Damian S., Furqan M., et al. Pemigatinib in previously treated solid tumors with activating FGFR1-FGFR3 alterations: phase 2 FIGHT-207 basket trial. *Nat Med.* 2024; 30(6): 1645-1654.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02934-7>.
 18. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. 2025.-URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>. [State Register of Medical Devices and Organizations (Individual Entrepreneurs) Producing and Manufacturing Medical Devices. Federal Service for Surveillance in Healthcare. 2025.-URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (In Rus)].
 19. Morano F., Corallo S., Lonardi S., et al. Negative hyperselection of patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer who received panitumumab-based maintenance therapy. *J Clin Oncol.* 2019; 37(33): 3099-3110.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01254>.
 20. Pietrantonio F., Bergamo F., Rossini D., et al. Negative hyperselection of elderly patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer receiving initial panitumumab plus FOLFOX or 5-FU/LV. *Eur J Cancer.* 2023; 195: 113396.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113396>.
 21. Misale S., Yaeger R., Hobor S., et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012; 486(7404): 532-536.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11156>.
 22. Van Emburgh B.O., Arena S., Siravegna G., et al. Acquired RAS or EGFR mutations and duration of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nat commun.* 2016; 7: 13665.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms13665>.
 23. Nguyen B., Fong C., Luthra A., et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients. *Cell.* 2022; 185(3): 563-575.e11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.003>.
 24. Lebedeva A.A., Kavun A.I., Belova E.V., et al. Pathway directed mechanisms of anti-EGFR resistance in colorectal cancer (review). *Research Results in Biomedicine.* 2025; 11(1): 5-30.-DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-1>.
 25. Topham J.T., O'Callaghan C.J., Feilotter H., et al. Circulating tumor DNA identifies diverse landscape of acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(3): 485-496.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00364>.

Поступила в редакцию / Received / 12.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 07.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Мария Михайловна Бяхова / Mariya M. Byakhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>.
 Татьяна Галяутдиновна Антонова / Tatiana G. Antonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>.
 Александра Артёмовна Лебедева / Alexandra A. Lebedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>.
 Александра Ивановна Кавун / Alexandra I. Kavun / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>.
 Ксения Дмитриевна Кошкина / Ksenia D. Koshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2109-0025>.
 Анастасия Николаевна Тараскина / Anastasiia N. Taraskina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1952-9783>.
 Екатерина Владимировна Белова / Ekaterina V. Belova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>.
 Олеся Алексеевна Кузнецова / Olesya A. Kuznetsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>.
 Владислав Айкович Милейко / Vladislav A. Mileyko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>.
 Евгения Сергеевна Кузьмина / Evgeniya S. Kuzmina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>.
 Марина Александровна Лядова / Marina A. Lyadova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>.
 Георгий Георгиевич Макиев / Georgii G. Makiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>.
 Анна Борисовна Семенова / Anna B. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>.
 Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>.
 Алексей Александрович Трякин / Alexey A. Tryakin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>.
 Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>.
 Всеволод Николаевич Галкин / Vsevolod N. Galkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.





© К.А. Кашко¹, С.Н. Алексахина¹, А.Г. Иевлева^{1,2}, Г.А. Янус^{1,2},
А.П. Соколенко^{1,2}, Е.А. Отраднова¹, А.С. Никитина¹, М.Г. Бубнов¹, Е.В. Преображенская¹,
Е.Д. Цапулина¹, С.Р. Юсупова¹, Е.Ш. Кулигина¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Анализ встречаемости микросателлитной нестабильности в опухолях предстательной железы у российских пациентов

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Kira A. Kashko¹, Svetlana N. Aleksakhina¹, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Grigoriy A. Yanus^{1,2},
Anna P. Sokolenko^{1,2}, Ekaterina A. Otradnova¹, Alisa S. Nikitina¹, Mikhail G. Bubnov¹,
Elena V. Preobrazhenskaya¹, Ekaterina D. Tsapulina¹, Sofia R. Yusupova¹, Ekaterina Sh. Kuligina¹,
Evgeny N. Imyanitov^{1,2}

Microsatellite instability incidence in prostate tumors of Russian patients

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Микросателлитная нестабильность (Microsatellite Instability, MSI) является признаком дефицита системы репарации неспаренных оснований ДНК. Идентификация MSI в опухоли имеет значение для выбора лечебной тактики, так как MSI-позитивные новообразования отличаются высокой чувствительностью к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Кроме этого, часть опухолей с MSI развивается в контексте наследственного заболевания — синдрома Линча.

Цель. Анализ встречаемости и причин возникновения MSI в злокачественных новообразованиях предстательной железы у российских пациентов.

Материалы и методы. Исследуемую группу составил 1201 случай рака предстательной железы (РПЖ). Для определения статуса MSI использовалась ПЦР-панель из 10 микросателлитных маркеров. В 10 из 13 MSI-позитивных РПЖ при помощи таргетного секвенирования нового поколения был выполнен анализ последовательности генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*.

Результаты. MSI была обнаружена в 13 из 1136 (1,1 %) проанализированных образцов РПЖ. Большинство опухолей с MSI имели признаки агрессивного заболевания: 90 % MSI-позитивных РПЖ были диагностированы на 3–4-й стадии, и 75 % отличались низкой дифференцировкой. Мутации в генах *MSH2* и *MSH6*, предположительно ставшие причиной MSI, были обнаружены в 5/10 (50 %) просеквенированных случаев. В одном из них была подтверждена наследственная природа патогенного варианта, подразумевающая диагноз синдрома Линча, и еще у трех пациентов в опухоли были обнаружены описанные при данном заболевании мутации. Их происхождение не удалось определить в связи с отсутствием образцов неопухолевой ДНК.

Выводы. Встречаемость MSI при опухолях предстательной железы составляет около 1 %. От 10 до 40 % MSI-позитивных РПЖ могут возникать как проявление синдрома Линча.

Introduction. Microsatellite instability (MSI) indicates the presence of DNA mismatch repair deficiency. Identifying MSI in tumors is crucial for selecting therapeutic approaches, since MSI-positive tumors are extremely sensitive to immune checkpoint inhibitors. Furthermore, some tumors with MSI develop as part of such hereditary condition as Lynch syndrome.

Aim. This study aimed to investigate the frequency and etiology of MSI in malignant prostate neoplasms in Russian patients.

Materials and Methods. The study group consisted of 1,201 prostate cancer (PC) cases. MSI status was determined using a PCR panel comprising 10 microsatellite markers. In 10 out of 13 MSI-positive PC cases, targeted next-generation sequencing of *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2* genes was performed.

Results. MSI was detected in 13 out of 1,136 (1.1 %) analyzed prostate cancer samples. The majority of patients with MSI had an aggressive disease: 90 % of MSI-positive PCs were diagnosed at stage 3 or 4, and 75 % had a high Gleason score. Mutations in the *MSH2* and *MSH6* genes, presumably responsible for MSI, were discovered in 5 out of 10 (50 %) sequenced cases. In one case, the germline origin of the pathogenic variant was confirmed, indicating Lynch syndrome. The mutations found in tumor tissues in three additional cases had previously been reported in patients with Lynch syndrome. However, their origin could not be determined due to the lack of non-tumor DNA samples.

Conclusion. The frequency of MSI in prostate tumors is about 1 %. Approximately 10 to 40 % of MSI-positive PCs may arise as a result of hereditary predisposition to cancer in the context of Lynch syndrome.

Ключевые слова: рак предстательной железы; микросателлитная нестабильность; мутация

Для цитирования: Кашко К.А., Алексахина С.Н., Иевлева А.Г., Янус Г.А., Соколенко А.П., Отрадная Е.А., Никитина А.С., Бубнов М.Г., Преображенская Е.В., Цапулина Е.Д., Юсупова С.Р., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Анализ встречаемости микросателлитной нестабильности в опухолях предстательной железы у российских пациентов. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 310-318.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2533>

Keywords: prostate cancer; microsatellite instability; mutation

For Citation: Kira A. Kashko, Svetlana N. Aleksakhina, Aglaya G. Iyevleva, Grigoriy A. Yanus, Anna P. Sokolenko, Ekaterina A. Otradnova, Alisa S. Nikitina, Mikhail G. Bubnov, Elena V. Preobrazhenskaya, Ekaterina D. Tsapulina, Sofia R. Yusupova, Ekaterina Sh. Kuligina, Evgeny N. Imyanitov. Microsatellite instability incidence in prostate tumors of Russian patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 310-318.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2533>

✉ Контакты: Кашко Кира Антоновна, kira.kashko@gmail.com

Введение

Репарация неспаренных оснований ДНК (Mismatch Repair, MMR) является одним из важнейших компонентов системы поддержания геномной стабильности клетки. К ее функциям относится устранение ошибок, возникающих при работе фермента ДНК-полимеразы во время репликации — вставок некомплементарных нуклеотидов или небольших инсерций или делеций [1]. Инактивация любого из белков MMR (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1* или *PMS2*) приводит к нарушению работы всей системы и накоплению большого количества мутаций. Особой уязвимостью к дефициту MMR отличаются микросателлитные геномные последовательности — участки tandemных повторов одного или нескольких нуклеотидов. Изменение количества образующих микросателлитные последовательности повторов в результате инсерций/делеций называется микросателлитной нестабильностью (Microsatellite Instability, MSI) и является характерным признаком нарушений в системе MMR. Микросателлитная нестабильность встречается при разных типах опухолей, наибольшая частота MSI характерна для рака эндометрия (15–25 %), толстой кишки (8–15 %) и желудка (8–15 %) [2–3]. При опухолях предстательной железы MSI менее изучена и, по разным данным, может обнаруживаться в 1–6 % случаев [4–6].

Детекция дефицита MMR (dMMR)/MSI имеет существенное значение для выбора лечебной тактики, поскольку MSI-положительные новообразования отличаются высокой чувствительностью к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ). На основании проспективного исследования ингибитора PD1 пембролизумаба при разных типах неколоректальных опухолей, этот препарат был одобрен к применению при любых нерезектабельных или метастатических dMMR/MSI-положительных новообразованиях, включая метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы [7]. Объективный ответ на иммунотерапию при MSI-положительном раке предстательной железы (РПЖ) составляет около 45 % [8–10]. Помимо предиктивной значимости в отношении

применения ИКТ, идентификация MSI в опухоли может свидетельствовать о наследственном характере заболевания. В большинстве случаев MSI обусловлена соматическими нарушениями в генах MMR, однако до 16–20 % MSI-положительных карцином возникают в контексте наследственного заболевания — синдрома Линча [11–15]. Синдром Линча связан с герминальными мутациями в генах MMR и проявляется в виде повышенной предрасположенности к некоторым типам опухолей, в первую очередь раку толстой кишки и раку эндометрия. Помимо этого, при синдроме Линча могут развиваться опухоли желудка, тонкой кишки, билиарного тракта, яичников, уротелиальные карциномы, а также рак предстательной железы [16]. Герминальные мутации в генах MMR при MSI-положительных опухолях разных локализаций нередко обнаруживаются даже в отсутствие явных клинических признаков наследственного рака [12].

Настоящее исследование направлено на анализ встречаемости микросателлитной нестабильности у российских больных с РПЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены опухолевые образцы 1201 пациента с раком предстательной железы, направленные на молекулярно-генетическое тестирование мутаций в генах репарации по механизму гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2022–2025 гг. Перед выполнением генетического анализа производилась оценка содержания опухоли в материале и микродиссекция опухолевых клеток [17]. Для исследования использовался архивный гистологический материал с содержанием опухолевых клеток не менее 10 %. Для экстракции ДНК использовался набор реагентов ExtractDNA FFPE (Евроген, Россия).

Анализ микросателлитной нестабильности выполнялся методом мультиплексной ПЦР с последующим фрагментным анализом. Для исследования была использована панель из 10 отобранных по литературным данным квазимониторных микросателлитных маркеров:

TBC-22, LNX-15, SMC-17, MTM-16, MAP-17, PTP-16, FAM-17, ABC-16, CAT-25, HT-17. Исследуемые участки хромосом и последовательности праймеров приведены в табл. 1. В состав мультиплексной ПЦР входили 1× GeneAmp ПЦР-буфер I (ThermoFisher Scientific, США), 250 мкМ каждого дНТФ (Biosan, Россия), по 200 нМ каждого праймера, 3,5 мМ MgCl₂, 1 мкл образца опухолевой ДНК и 0,2 мкл полимеразы Taq-М (Алкор Био, Россия). Объем реакции составлял 20 мкл. Программа амплификации включала фазу активации фермента (95 °С, 10 мин) и 38 циклов ПЦР (95 °С, 20 сек; 58 °С, 30 сек; 72 °С, 30 сек). ПЦР-амплификация проводилась на оборудовании CFX96 (Bio-Rad, США). ПЦР-продукты подвергались электрофоретическому разделению с помощью прибора для капиллярного электрофореза Нанофор-05 (Синтол, Россия). Для интерпретации результатов использовалась программа GeneMarker (SoftGenetics LLC, США). Образец считался MSI-позитивным при обнаружении четырех и более нестабильных маркеров (маркеров, имеющих на электрофореграмме дополнительные пики или изменение характерного профиля распределения типичных для конкрет-

ного маркера пиков). Образцы с MSI по трем маркерам подвергались повторному анализу для исключения ложноотрицательных результатов. Примеры электрофореграмм с профилями некоторых маркеров (HT-17, TBC-22, CAT-25) представлены на рис. 1.

В 10 из 13 MSI-позитивных случаев было выполнено таргетное секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) с применением панели, включающей 48 генов, ассоциированных с развитием наследственных опухолей, в том числе локусов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Материалом для NGS послужили парные образцы ДНК из крови и из опухоли в пяти случаях и только опухолевая ДНК в пяти случаях. Пробоподготовка ДНК-библиотек проводилась с помощью набора реактивов KAPA HyperPlus (Roche, США) по протоколу производителя. Таргетное обогащение с использованием биотинилированных зондов было выполнено с применением набора реактивов KAPA HyperCapture Reagent kit (Roche, США). Оценка концентрации и качества получившихся ДНК-библиотек произведена на флуориметре Qubit (Thermo Fisher Scientific, США) и на фрагментном анализаторе Fragment Analyzer

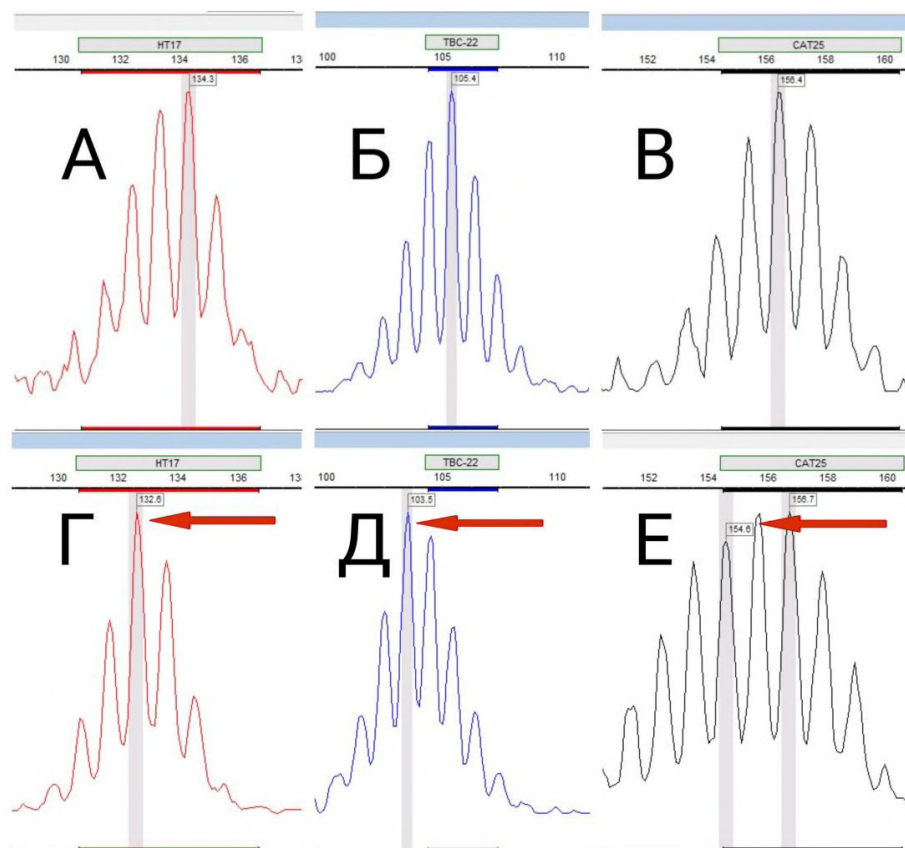


Рис. 1. Пример электрофоретического определения длин маркеров HT-17, TBC-22 и CAT-25 в образце без MSI (А, Б, В) и с MSI (Г, Д, Е). По оси Х отображается длина фрагмента (в парах нуклеотидов), а по оси Y — интенсивность флуоресценции в условных единицах

Fig. 1. Electrophoretograms of microsatellite markers HT-17, TBC-22, and CAT-25. Representative profiles from a microsatellite-stable (MSS; panels A, B, C) and a microsatellite-unstable (MSI; panels D, E, F) tumor sample. The x-axis shows fragment length in base pairs, and the y-axis shows relative fluorescence units

Таблица 1. Последовательности праймеров, использованные для амплификации MSI-маркеров

Маркер	Хромосомная локализация	Прямой праймер	Обратный праймер
TBC-22	chrX:106849221-106849242	ggattgtggttaggtcatcgat	[FAM]ccttgattcttactagtggcat
LNx-15	chr13:27559820-27559834	gctttattgaggtgtgactga	[FAM]caccgtattatagcagaccaa
SMC-17	chr10:110600558-110600574	[FAM]cgcttggaacagtagaaca	ccaagggccacacagactaa
MTM-16	chr1:149929094-149929109	gctgaggctgcaagtga	[FAM]acggaaatggacaccaagaata
MAP-17	chrX:19362858-19362874	[FAM]ctagagttgcccagagaagatt	ccctctctaggctgactctta
PTP-16	chr2:119956826-119956841	[JOE]aacctgtttctgttagttagaa	tattctgaggttaattggcacagg
FAM-17	chr2:61835959-61835975	[JOE]ctgatgatgaagccaacacaa	ctgctatttgaagaggtgtctca
ABC-16	chr4:145110085-145110100	attaattatgttcgctccaacct	[JOE]attcagatccacggaaataagta
CAT-25	chr7:143306250-143306274	[TAMRA]cctagaacctttatccctgctt [FAM]	gagcttgagtgagctgaga
HT-17	chr13:31148484-31148500	ggaagtgtcatgtgctcat	[ROX]atgggtccagatcagaga[FAM]

Table 1. Primer sequences for the amplification of MSI markers

Marker	Chromosomal Locus	Forward Primer Sequence	Reverse Primer Sequence
TBC-22	chrX:106849221-106849242	ggattgtggttaggtcatcgat	[FAM]ccttgattcttactagtggcat
LNx-15	chr13:27559820-27559834	gctttattgaggtgtgactga	[FAM]caccgtattatagcagaccaa
SMC-17	chr10:110600558-110600574	[FAM]cgcttggaacagtagaaca	ccaagggccacacagactaa
MTM-16	chr1:149929094-149929109	gctgaggctgcaagtga	[FAM]acggaaatggacaccaagaata
MAP-17	chrX:19362858-19362874	[FAM]ctagagttgcccagagaagatt	ccctctctaggctgactctta
PTP-16	chr2:119956826-119956841	[JOE]aacctgtttctgttagttagaa	tattctgaggttaattggcacagg
FAM-17	chr2:61835959-61835975	[JOE]ctgatgatgaagccaacacaa	ctgctatttgaagaggtgtctca
ABC-16	chr4:145110085-145110100	attaattatgttcgctccaacct	[JOE]attcagatccacggaaataagta
CAT-25	chr7:143306250-143306274	[TAMRA]cctagaacctttatccctgctt [FAM]	gagcttgagtgagctgaga
HT-17	chr13:31148484-31148500	ggaagtgtcatgtgctcat	[ROX]atgggtccagatcagaga[FAM]

5200 (Agilent, США). Секвенирование готовых ДНК-библиотек выполнялось в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону на оборудовании FastrSeq300 (Genomind, КНР). При анализе результатов секвенирования патогенными/предположительно патогенными считались известные (описанные в медицинской литературе, содержащиеся в базе данных ClinVar) варианты в генах MMR, а также ранее не описанные или редкие (с частотой менее 0,5 % по данным популяционных баз данных gnomAD) варианты в этих генах, оказывающие очевидное влияние на структуру белка (приводящие к сдвигу рамки считывания, образованию стоп-кодона, нарушающие сплайсинг).

Для сравнения клинических характеристик MSI-позитивных и MSI-негативных случаев был использован точный тест Фишера.

Результаты

Анализ микросателлитной нестабильности удалось выполнить в 1136/1201 (94,6 %) РПЖ. Средний возраст пациентов составил 65,5 года. Исследованная группа была обогащена агрессивными формами РПЖ: среди случаев с известными клиническими данными почти половину

составили первично-метастатические опухоли (45 %); в 36 % индекс Глисона был ≥ 8 (табл. 2). Микросателлитная нестабильность была обнаружена в 13/1136 (1,1 %) РПЖ. Во всех образцах с MSI отличия наблюдались по пяти и более маркерам (табл. 3). Чаще всего MSI наблюдалась по маркерам TBC-22 и CAT-25 — в 11 из 13 случаев (84,6 %). Реже всего нестабильность демонстрировал маркер MTM-16 (4/13, 30,8 %).

Большая часть опухолей с MSI имела признаки агрессивного заболевания: 90 % MSI-позитивных РПЖ были диагностированы на 3–4-й стадии и 75 % отличались низкой дифференцировкой (индекс Глисона ≥ 8). Данные характеристики встречались при MSI-позитивном РПЖ чаще, чем при MSI-негативных карциномах ($p = 0,021$ и $p = 0,031$ соответственно). В одном случае MSI сочеталась с наличием в опухоли мутации в гене ATM (табл. 4).

С целью поиска возможных наследственных и соматических причин MSI был произведен анализ генов системы MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Таргетное секвенирование было выполнено в 10 из 13 случаев, в пяти из них материалом для секвенирования послужили образцы опухолевой и нормальной ДНК, а в пяти — только опухолевая ткань (табл. 4).

Таблица 2. Общая характеристика исследованной выборки РПЖ

Показатель	Частота
Средний возраст (диапазон)	65,5 (40–91)
Стадия	
I	156 (38,1 %)
II	43 (10,5 %)
III	25 (6,1 %)
IV	186 (45,4 %)
Нет данных	726
Индекс Глисона	
<8	293 (63,8 %)
>=8	166 (36,2 %)
Нет данных	677
Мутации в генах HRR	
Нет	808 (82,8 %)
Есть	168 (17,2 %)
Нет данных	160

Table 2. Baseline characteristics of the prostate cancer cohort

Characteristic	Frequency
Mean Age (Range)	65.5 (40–91)
Stage	
I	156 (38.1 %)
II	43 (10.5 %)
III	25 (6.1 %)
IV	186 (45.4 %)
No data	726
Gleason Grade	
<8	293 (63.8 %)
>=8	166 (36.2 %)
No data	677
HRR Gene Mutation Status	
Absent	808 (82.8 %)
Present	168 (17.2 %)
No data	160

Таблица 3. Статус 10 микросателлитных маркеров в MSI-позитивных образцах РПЖ

ID/ Название маркера	TBC-22	LNx-15	SMC-17	MTM-16	MAP-17	PTP-16	FAM-17	ABC-16	CAT-25	HT-17	Количество положительных маркеров
РПЖ1	msi	msi	msi	msi	msi	msi	msi	msi	msi	msi	10
РПЖ2	msi	msi	msi	wt	msi	msi	msi	msi	msi	msi	9
РПЖ3	msi	msi	msi	wt	wt	msi	msi	wt	msi	msi	7
РПЖ4	wt	msi	wt	msi	msi	msi	msi	msi	msi	wt	7
РПЖ5	msi	wt	wt	msi	msi	msi	wt	msi	msi	wt	6
РПЖ6	msi	wt	wt	msi	msi	wt	wt	msi	msi	msi	6
РПЖ7	wt	msi	msi	wt	msi	msi	wt	msi	msi	wt	6
РПЖ8	msi	wt	wt	wt	wt	msi	msi	msi	msi	msi	6
РПЖ9	msi	msi	msi	wt	msi	wt	msi	wt	wt	msi	6
РПЖ10	msi	msi	wt	wt	wt	wt	wt	msi	msi	msi	5
РПЖ11	msi	wt	msi	wt	msi	msi	wt	wt	msi	wt	5
РПЖ12	msi	wt	wt	wt	msi	msi	wt	msi	msi	wt	5
РПЖ13	msi	wt	msi	wt	wt	msi	wt	msi	wt	msi	5
Количество образцов с MSI	11	7	7	4	9	10	6	10	11	8	

Table 3. Status of 10 microsatellite markers in MSI-positive prostate cancer tumors

Case ID/ Marker	TBC-22	LNx-15	SMC-17	MTM-16	MAP-17	PTP-16	FAM-17	ABC-16	CAT-25	HT-17	No. of MSI markers
PC1	msi	msi	msi	msi	msi	msi	msi	msi	msi	msi	10
PC2	msi	msi	msi	wt	msi	msi	msi	msi	msi	msi	9
PC 3	msi	msi	msi	wt	wt	msi	msi	wt	msi	msi	7
PC4	wt	msi	wt	msi	msi	msi	msi	msi	msi	wt	7
PC5	msi	wt	wt	msi	msi	msi	wt	msi	msi	wt	6
PC6	msi	wt	wt	msi	msi	wt	wt	msi	msi	msi	6
PC7	wt	msi	msi	wt	msi	msi	wt	msi	msi	wt	6
PC8	msi	wt	wt	wt	wt	msi	msi	msi	msi	msi	6
PC 9	msi	msi	msi	wt	msi	wt	msi	wt	wt	msi	6
PC 10	msi	msi	wt	wt	wt	wt	wt	msi	msi	msi	5
PC 11	msi	wt	msi	wt	msi	msi	wt	wt	msi	wt	5
PC 12	msi	wt	wt	wt	msi	msi	wt	msi	msi	wt	5
PC 13	msi	wt	msi	wt	wt	msi	wt	msi	wt	msi	5
No. of cases with MSI	11	7	7	4	9	10	6	10	11	8	

Таблица 4. Характеристика MSI-позитивных случаев РПЖ

ID	Возраст	TNM (стадия)	Индекс Глисона	Мутации в генах <i>HRR</i>	Исследованный материал*	Мутации в генах <i>MMR</i> **
РПЖ1	63	T4N1M0 (4)	Nd***	Не обнаружены	T, N	Не обнаружены
РПЖ2	59	T4N1M1b (4)	8	Не обнаружены	T, N	<i>MSH2</i> c.2554G>T (p.Glu852Stop) [92,4 %, соматическая]
РПЖ4	66	T4N1M1b (4)	9	Не обнаружены	T, N	Не обнаружены
РПЖ5	63	T3N1M1 (4)	Nd	Не обнаружены	T	<i>MSH2</i> c.806C>T (p.Ser269Leu, rs63750058) [46,5 %, Nd]; <i>MSH2</i> c.687dupA (p.Ala230fs) [34,0 %, вероятно, соматическая]
РПЖ6	68	T4N1M1b (4)	Nd	Не обнаружены	T	<i>MSH6</i> c.3227G>A (p.Arg1076His, rs779617676) [55,3 %, Nd]; <i>MSH6</i> c.3261dupC (p.Phe1088fs) [42,2 %, Nd]
РПЖ7	57	T4N1M1 (4)	Nd	Не обнаружены	T, N	<i>MSH2</i> c.2038C>T (p.Arg680Stop) [наследственная; 64 % в опухоли]
РПЖ9	70	T3aN0M0 (3)	7	Не обнаружены	T, N	<i>MSH6</i> c.3261delC (p.Phe1088fs) [62,4 %, соматическая]
РПЖ10	74	Nd	Nd	Не обнаружены (<i>BRCA1/2</i>)	T	<i>MSH2</i> c.942+3A>T (rs193922376) [50 %, Nd]
РПЖ11	65	T2cN0M0 (2)	9	Nd	T	<i>MSH6</i> c.3261delC (p.Phe1088fs) [27 %, вероятно, соматическая]
РПЖ13	59	Nd	7	<i>RAD50</i> c.2165delA (somatic), <i>BRCA2</i> c.5351delA (somatic)	T	<i>MSH6</i> c.3261dupC (p.Phe1088fs) [13 %, вероятно, соматическая]
РПЖ8	64	Nd	9	Nd	T	Nd
РПЖ12	63	T3aN0M0 (3)	9	<i>ATM</i> p.Arg2034Ter	T	Nd
РПЖ3	60	T4N1M1b (4)	8	Не обнаружены	T	Nd

* T — опухоль, N — норма; ** в квадратных скобках приведены фракция сиквенсных прочтений ДНК с мутацией и тип мутации (наследственная/соматическая/нет данных); *** Nd — нет данных.

Table 4. Characteristics of MSI-positive prostate cancer cases

ID	Age	Stage (TNM)	Gleason Grade	<i>HRR</i> Gene Mutation	Material Analyzed*	<i>MMR</i> Gene Mutation**
PC1	63	T4N1M0 (4)	Nd***	Not detected	T, N	Not detected
PC2	59	T4N1M1b (4)	8	Not detected	T, N	<i>MSH2</i> c.2554G>T (p.Glu852Stop) [92.4 %, somatic]
PC4	66	T4N1M1b (4)	9	Not detected	T, N	Not detected
PC5	63	T3N1M1 (4)	Nd	Not detected	T	<i>MSH2</i> c.806C>T (p.Ser269Leu, rs63750058) [46.5 %, ND]; <i>MSH2</i> c.687dupA (p.Ala230fs) [34.0 %, apparently somatic]
PC6	68	T4N1M1b (4)	Nd	Not detected	T	<i>MSH6</i> c.3227G>A (p.Arg1076His, rs779617676) [55.3 %, ND]; <i>MSH6</i> c.3261dupC (p.Phe1088fs) [42.2 %, ND]
PC7	57	T4N1M1 (4)	Nd	Not detected	T, N	<i>MSH2</i> c.2038C>T (p.Arg680Stop) [hereditary; 64 % in tumor]
PC9	70	T3aN0M0 (3)	7	Not detected	T, N	<i>MSH6</i> c.3261delC (p.Phe1088fs) [62.4 %, somatic]
PC10	74	Nd	Nd	Not detected (<i>BRCA1/2</i>)	T	<i>MSH2</i> c.942+3A>T (rs193922376) [50 %, ND]
PC11	65	T2cN0M0 (2)	9	Nd	T	<i>MSH6</i> c.3261delC (p.Phe1088fs) [27 %, likely somatic]
PC13	59	Nd	7	<i>RAD50</i> c.2165delA (somatic), <i>BRCA2</i> c.5351delA (somatic)	T	<i>MSH6</i> c.3261dupC (p.Phe1088fs) [13 %, likely somatic]
PC8	64	Nd	9	Nd	T	ND
PC12	63	T3aN0M0 (3)	9	<i>ATM</i> p.Arg2034Ter	T	ND
PC3	60	T4N1M1b (4)	8	Not detected	T	ND

* T — tumor tissue, N — normal tissue; ** values in brackets indicate variant allele frequency and inferred origin (germline, somatic, ND); *** ND — no data.

В двух случаях не было обнаружено нарушений в генах MMR. У восьми пациентов были выявлены патогенные или предположительно патогенные варианты в генах *MSH2* и *MSH6*: наследственная мутация *MSH2* — в одном случае, соматические мутации — в двух случаях, и еще в пяти опухолевых образцах присутствовали патогенные варианты, происхождение которых оказалось невозможно достоверно установить из-за отсутствия нормальной ткани. В четырех опухолях обнаружилось инсерции/делеции в моонуклеотидном повторе в гене *MSH6* (p.Phe1088fs), которые, вероятно, имеют вторичный характер, то есть могут быть следствием микросателлитной нестабильности. В трех РПЖ с мутациями генов MMR можно предполагать наличие биаллельных нарушений: в них наблюдались либо потеря (снижение фракции) нормального аллеля в опухоли (РПЖ2, РПЖ7) либо сочетание двух мутаций в одном гене MMR (РПЖ5).

Обсуждение

Частота микросателлитной нестабильности в опухолях предстательной железы в нашей выборке составила 1,1 % и оказалась немного ниже, чем в других крупных исследованиях. Например, в выполненной в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна-Кеттеринга работе MSI была выявлена в 63/2257 (2,8 %) РПЖ, а в масштабном японском исследовании — в 66/2634 (2,5 %) случаев [10; 18]. Одной из причин подобных отличий могут быть разные подходы к детекции MSI/dMMR. В вышеупомянутых работах использовались методики, основанные на секвенировании нового поколения, в то время как в нашем исследовании применялась ПЦР-панель из 10 MSI-маркеров. Наиболее распространенными и широко используемыми на практике методами детекции MSI/dMMR являются стандартная пятимаркерная ПЦР-панель («панель Bethesda») и иммуногистохимическая оценка экспрессии белков MMR. Данные методики были разработаны и валидированы для детекции MSI-позитивного рака толстой кишки и могут быть неоптимальными для поиска MSI/dMMR в опухолях иных локализаций. Например, в исследовании Hempelmann и соавт. (2018) было выполнено сравнение пятимаркерного ПЦР-набора и NGS-панелей (MSIplus, 18 маркеров и Large-Panel NGS, > 60 маркеров) для обнаружения MSI при раке предстательной железы, которое продемонстрировало более низкую чувствительность стандартного ПЦР-набора (72 vs 93–97 %) [19]. Можно отметить, что на данный момент отсутствуют четкие инструкции относительно выявления MSI при РПЖ [11]. В нашем

исследовании была использована расширенная панель из 10 MSI-маркеров, характеризующихся высокой информативностью для детекции MSI в опухолях различных локализаций [2; 20].

Большинство обнаруженных РПЖ с MSI относились к первично-метастатическим и высокозлокачественным опухолям; эти наблюдения согласуются с предыдущими исследованиями [6; 10; 21].

Рак предстательной железы не входит в число основных проявлений синдрома Линча; вместе с тем, у носителей патогенных вариантов в генах MMR, в особенности *MSH2*, существенно повышен риск опухолей данной локализации [22; 22–23]. РПЖ также может быть единственным или первым проявлением синдрома Линча [22]. В нашей работе у одного пациента был обнаружен наследственный патогенный вариант *MSH2* p.Arg680*, сопровождающийся потерей гетерозиготности в опухолевой ткани. Еще как минимум у трех пациентов в опухоли были выявлены варианты (*MSH2* p.Ser269Leu, *MSH6* p.Arg1076His, *MSH2* c.942+3A>T), классифицируемые как патогенные/вероятно, патогенные в отношении синдрома Линча и описанные при этом заболевании. Подтвердить их герминальное происхождение не удалось в связи с отсутствием образцов неопухолевой ткани для анализа. Таким образом, от 10 до 40 % больных с MSI-позитивным РПЖ могут иметь синдром Линча.

В одном случае причиной MSI стала соматическая биаллельная инактивация гена *MSH2*. Можно отметить, что все выявленные мутации в системе MMR затрагивали гены *MSH2* и *MSH6*, инактивация которых, по-видимому, наиболее часто является причиной дефицита MMR при опухолях предстательной железы [23–25].

По результатам NGS-анализа генов MMR, в двух случаях не были идентифицированы генетические нарушения в системе MMR, а в трех опухолях наблюдались только мутации в микросателлитном повторе в гене *MSH6*, вероятно, имеющие вторичный характер и возникшие на фоне дефицита MMR. Причинами микросателлитной нестабильности здесь могут быть эпигенетические механизмы инактивации экспрессии (гиперметилирование) или не детектируемые использованной таргетной панелью, но, по некоторым данным, характерные для РПЖ крупные перестройки в генах *MSH2* и *MSH6* [25].

Заключение

Частота MSI в опухолях предстательной железы составила 1,1 % (13/1136). Мутации в генах системы MMR, предположительно ставшие причиной MSI, были обнаружены в 50 % (5/10)

случаев. Выявление микросателлитной нестабильности является важной частью молекулярной диагностики при РПЖ, так как предоставляет возможность применения иммунотерапии и позволяет выявить лиц с наследственной предрасположенностью к опухолям.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-15-00262.

Funding

This research was funded by the Russian Science Foundation, grant number 23-15-00262.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Работа проведена в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 20/25 от 23.01.2020).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The work was performed in the Laboratory of Molecular Oncology at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, and was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 20/25, dated January 23, 2020).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Кашко К.А., Алексахина С.Н., Иевлева А.Г., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. — идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

Соколенко А.П., Янус Г.А., Преображенская Е.В. — биоинформатическая обработка и анализ данных таргетного секвенирования, интерпретация результатов.

Отраднова Е.А., Никитина А.С., Бубнов М.Г. — пробоподготовка образцов для высокопроизводительного секвенирования, сбор клинических данных.

Цапулина Е.Д., Юсупова С.Р. — сбор и подготовка гистологического материала для молекулярно-генетического исследования.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Kashko K.A., Aleksakhina S.N., Iyevleva A.G., Kuligina E.Sh., Imyanitov E.N.: Conceptualization, study design, data interpretation, and manuscript writing.

Sokolenko A.P., Yanus G.A., Preobrazhenskaya E.V.: Bioinformatics processing, analysis of targeted sequencing data and results interpretation.

Otradnova E.A., Nikitina A.S., Bubnov M.G.: Sample preparation for next-generation sequencing and clinical data collection.

Tsapulina E.D., Yusupova S.R.: Collection and preparation of histological material for molecular genetic study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li G.M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res.* 2008; 18(1): 85-98.-DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2007.115>.
- Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017; 2017: PO.17.00073.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.17.00073>.
- Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1342-1350.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4191>.
- Abida W., Cheng M.L., Armenia J., et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 471-478.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5801>.
- van Dessel L.F., van Riet J., Smits M., et al. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 5251.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13084-7>.
- Zhang H., Yang X., Xie J., et al. Clinicopathological and molecular analysis of microsatellite instability in prostate cancer: a multi-institutional study in China. *Front Oncol.* 2023; 13: 1277233.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1277233>.
- Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
- Lambert N., Moore C., Klavon J., et al. Clinical outcomes of patients with metastatic prostate cancer with microsatellite instability treated with pembrolizumab. *Clinical genitourin cancer.* 2025; 23(5): 102384.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2025.102384>.
- van Wilpe S., Taha T., Rothmann E.C., et al. Efficacy of anti-PD-(L)1 immunotherapy in patients with DNA mismatch repair-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol Oncol.* 2025; 8(4): 1020-1029.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2025.04.016>.
- Lenis A.T., Ravichandran V., Brown S., et al. Microsatellite instability, tumor mutational burden, and response to immune checkpoint blockade in patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(17): 3894-3903.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-3403>.
- Демидова И.А., Филипенко М.Л., Цуканов А.С., Имянитов Е.Н. Микросателлитная нестабильность: нюансы лабораторной диагностики (позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии). *Вопросы онкологии.* 2023; 69(2): 174-179.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-174-179>. [Demidova I.A., Filipenko M.L., Tsukanov A.S., Imyanitov E.N. Microsatellite instability: nuances of laboratory diagnosis (the position of the Russian Association of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 174-179.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-174-179> (In Rus)].
- Latham A., Srinivasan P., Kemel Y., et al. Microsatellite instability is associated with the presence of lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 286-295.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00283>.
- Nourmohammadi Abadchi S., Sena L.A., Antonarakis E.S., et al. MLH1 loss in primary prostate cancer. *JCO Precis*

- Oncol.* 2023; 7: e2200611.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.22.00611>.
14. Papadopoulou E., Rigas G., Fountzilas E., et al. Microsatellite instability is insufficiently used as a biomarker for lynch syndrome testing in clinical practice. *JCO Precis Oncol.* 2024; 8: e2300332.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.23.00332>.
 15. Цуканов А.С., Демидова И.А., Цаур Г.А., et al. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(1): 7-14.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14>. [Tsukanov A.S., Demidova I.A., Tsaur G.A., et al. Diagnosis of Lynch syndrome in cancer patients: the position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(1): 7-14.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14> (In Rus)].
 16. Elze L., van der Post R.S., Vos J.R., et al. Microsatellite instability in noncolorectal and nonendometrial malignancies in patients with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2023; 115(7): 853-860.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djad063>.
 17. Иванцов А.О., Соколенко А.П., Рогачев М.В., et al. Протокол подготовки образцов перед молекулярно-генетическим тестированием: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020; 64.-URL: https://www.niioncologii.ru/education/education/training/training_manuals/pdf. [Ivantsov A.O., Sokolenko A.P., Rogachyov M.V., et al. Probe preparation of samples before molecular-genetic testing: a training manual for students in higher and supplementary professional education systems. St. Petersburg. N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology. 2020; 64.-URL: https://www.niioncologii.ru/education/education/training/training_manuals/pdf (In Rus)].
 18. Tsukahara S., Shiota M., Nagakawa S., et al. Nationwide genomic data analysis of Japanese prostate cancer patients from C-CAT database. *Cancer Med.* 2025; 14(15): e71085.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.71085>.
 19. Hempelmann J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q., et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 29.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0341-y>.
 20. Long D.R., Waalkes A., Panicker V.P., et al. Identifying optimal loci for the molecular diagnosis of microsatellite instability. *Clin Chem.* 2020; 66(10): 1310-1318.-DOI: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa177>.
 21. Dominguez-Valentin M., Joost P., Therkildsen C., et al. Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *BMC Urol.* 2016; 16: 15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0130-1>.
 22. Rosty C., Walsh M.D., Lindor N.M., et al. High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. *Fam Cancer.* 2014; 13(4): 573-82.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9744-1>.
 23. Raymond V.M., Mukherjee B., Wang F., et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14): 1713-8.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1238>.
 24. Fraune C., Simon R., Höflmayer D., et al. High homogeneity of mismatch repair deficiency in advanced prostate cancer. *Virchows Arch.* 2020; 476(5): 745-752.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02701-x>.
 25. Pritchard C.C., Morrissey C., Kumar A., et al. Complex MSH2 and MSH6 mutations in hypermutated microsatellite unstable advanced prostate cancer. *Nat Commun.* 2014; 5: 4988.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5988>.

Поступила в редакцию / Received / 07.11.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 06.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Кира Антоновна Кашко / Kira A. Kashko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9410-9009>.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>.

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

Григорий Аркадьевич Янус / Grigoriy A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Екатерина Андреевна Отраднова / Ekaterina A. Otradnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0158-1820>.

Алиса Сергеевна Никитина / Alisa S. Nikitina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9860-0771>.

Михаил Григорьевич Бубнов / Mikhail G. Bubnov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8329-4519>.

Елена Васильевна Преображенская / Elena V. Preobrazhenskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7800-013X>.

Екатерина Дмитриевна Цапулина / Ekaterina D. Tsapulina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8729-6672>.

Софья Рустемовна Юсупова / Sofia R. Yusupova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7777-7897>.

Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina Sh. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.
SPIN: 1909-7323.





© Н.С. Панамарев¹, Д.В. Черняев^{2,3}, Е.В. Слепов^{2,3}, Р.А. Зуков^{2,3},
 Л.А. Франк¹

Диагностика и мониторинг течения рака мочевого пузыря на основе билюминесцентного иммуноанализа сурвивина (BIRC5) в моче

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Институт биофизики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Красноярск, Российская Федерация

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Российская Федерация

© Nikita S. Panamarev¹, Denis V. Chernyaev^{2,3}, Eugene V. Slepov^{2,3}, Ruslan A. Zukov^{2,3},
 Ludmila A. Frank¹

Bladder Cancer Diagnosis and Monitoring Based on Urine Survivin (BIRC5) Bioluminescence-Based Immunoassay

¹Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS, Institute of Biophysics, Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, the Russian Federation

²Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, the Russian Federation

³Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, the Russian Federation

Цель. Определить содержание сурвивина в моче пациентов с различными стадиями рака мочевого пузыря (РМП) разработанным билюминесцентным иммуноанализом и оценить пригодность этого белка как маркера для диагностики и мониторинга течения РМП.

Материалы и методы. В ходе исследования определено содержание сурвивина в 128 образцах мочи от больных РМП и 60 образцах здоровых добровольцев. Пациенты были обследованы с учетом современных клинических рекомендаций. Оценивали основные клинко-морфологические параметры: стадию, степень дифференцировки, размер и количество новообразований. Сурвивин в моче определяли билюминесцентным иммуноанализом, разработанным ранее (диапазон определения — 15,6–1000 пг/мл; предел обнаружения — 10,6 пг/мл). Взаимосвязь между клинко-морфологическими характеристиками опухоли и концентрацией сурвивина в моче пациентов оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Повышенное содержание сурвивина обнаружено у 79 больных, чувствительность и специфичность сурвивина как онкомаркера для диагностики РМП составили 61,7 и 96,7 % соответственно. В группах с немусечно-инвазивным (Ta, Tis, T1) и мышечно-инвазивным РМП (T2-4) чувствительность составила 51,9 и 76,5 % соответственно. Выявлена взаимосвязь между концентрацией сурвивина в моче пациентов и патоморфологической стадией, размером опухоли, $p < 0,05$.

Заключение. Содержание белка сурвивина в моче не может использоваться в качестве единственного диагностического фактора для выявления РМП. Для повышения чувствительности и специфичности лабораторного анализа на РМП целесообразно применять несколько онкологических маркеров. Интерес представляет использование данного онкомаркера для мониторинга состояния боль-

Aim. To determine survivin content in the urine of patients with different stages of bladder cancer (BC) using the developed bioluminescent immunoassay and to evaluate the suitability of this protein as a marker for BC diagnosis and disease monitoring.

Materials and Methods. Survivin concentration was detected in 128 urine samples from BC patients and 60 samples from healthy volunteers. Patients were examined according to current clinical guidelines. Key clinical and morphological parameters were assessed, including disease stage, grade, tumor size, and number of lesions. Urine survivin levels were quantified using a previously developed bioluminescent immunoassay (detection range: 15.6–1000 pg/ml; limit of detection: 10.6 pg/ml). The relationship between BC clinical and morphological characteristics and urinary survivin concentration was assessed using the Pearson's χ^2 test.

Results. Elevated survivin were detected in 79 patients. The sensitivity and specificity of survivin as a tumor marker for BC diagnosing were 61.7 and 96.7 %, respectively. In the non-muscle-invasive (Ta, Tis, T1) and muscle-invasive (T2-4) BC groups, the sensitivity was 51.9 and 76.5 %, respectively. A statistically significant correlation was found between urinary survivin concentration and the pathological stage and tumor size ($p < 0.05$).

Conclusion. Urinary survivin levels cannot be used as the only diagnostic factor for BC detection. To improve the sensitivity and specificity of laboratory BC testing, it is advisable to use a panel of oncological markers. This tumor marker is of interest for monitoring patients who have completed anti-cancer treatment, as well as for use as a pre-diagnostic indicator for genitourinary diseases. The developed high-throughput

ных, окончивших противоопухолевое лечение, а также в качестве преддиагностического показателя заболеваний мочеполовой системы. Разработанный способ выявления сурвивина в моче с помощью высокопроизводительного иммуноанализа на основе биоломинесцентного репортера обеспечивает быструю высокочувствительную детекцию этого маркера. Все компоненты аналитической системы (антитела, биоломинесцентная метка, субстрат реакции) разработаны в отечественных лабораториях, что делает анализ доступным.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря (РМП); сурвивин (BIRC5); биоломинесцентный иммуноанализ

Для цитирования: Панамарев Н.С., Черняев Д.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. Диагностика и мониторинг течения рака мочевого пузыря на основе биоломинесцентного иммуноанализа сурвивина (BIRC5) в моче. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 319-327.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2510>

✉ Контакты: Франк Людмила Алексеевна, lfrank@yandex.ru

Введение

Сурвивин является наименьшим по массе (мол.м. = 16 кДа), представителем семейства белков-ингибиторов апоптоза (IAP — Inhibitor of Apoptosis Proteins) выполняющим ряд функций, связанных с процессами клеточного деления и подавления апоптоза [1]. Сурвивин присутствует в эмбриональных и активно пролиферирующих тканях; в нормальных, терминально дифференцированных тканях взрослого человека данный белок практически не экспрессируется. Повышенная экспрессия сурвивина наблюдается при многих, если не при всех видах раковых заболеваний. С момента своего открытия в 1997 г. [2], сурвивин привлек внимание онкологов как белок-мишень с многообещающим диагностическим, прогностическим и терапевтическим потенциалом [3].

В частности, сурвивин предлагается использовать для неинвазивной диагностики и мониторинга течения рака мочевого пузыря (РМП), т. к. в литературе есть сообщения о том, что наличие данного белка в моче коррелирует с прогрессированием рака и неблагоприятным прогнозом у пациентов, требующее дополнительных глубоких исследований [4]. Существующие методы диагностики РМП имеют ряд недостатков: цитология клеточного осадка мочи имеет низкую чувствительность и сильно зависит от квалификации проводящего ее специалиста, а цистоскопия является инвазивной и дорогостоящей процедурой, поэтому РМП часто диагностируют при обнаружении гематурии или других симптомов на распространенных и диссеминированных стадиях развития опухоли. В связи с этим существует необходимость в простом лабораторном способе своевременной диагностики данного заболевания, пригодном в том числе при проведении скрининговых обследований лиц группы высокого риска.

bioluminescence-based immunoassay enables rapid and highly sensitive detection of this marker. All components of the analytical system (antibodies, bioluminescent label, reaction substrate) were developed in Russian laboratories, making the assay widely accessible.

Keywords: bladder cancer (BC); surviving (BIRC5); bioluminescent immunoassay

For Citation: Nikita S. Panamarev, Denis V. Chernyayev, Eugene V. Slepov, Ruslan A. Zukov, Ludmila A. Frank. Bladder cancer diagnosis and monitoring based on urine survivin (BIRC5) bioluminescence-based immunoassay. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 319-327.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2510>

Существующие коммерческие наборы для определения концентрации сурвивина в биологических образцах не предназначены для клинического использования, часть из них не обладает достаточной чувствительностью, все они импортного производства. Как правило, в основе этих диагностикумов лежит колориметрический иммуноанализ.

Недавно нами был разработан вариант иммуноанализа сурвивина с биоломинесцентной детекцией, основанный на использовании искусственной люциферазы NanoLuc в качестве репортера [5]. Белок NanoLuc (мол.м. 19,1 кДа) относится к целентеразин-зависимым люциферазам, катализирует реакцию окисления субстрата (фуримазина) молекулярным кислородом, сопровождающуюся излучением синего света. Яркая биоломинесценция, превосходящая таковую других светоизлучающих белков более чем в 150 раз [6], а также уникальная длительность сигнала ($t_{1/2} = 2,5$ ч) обеспечивают низкий предел обнаружения аналита при использовании этой люциферазы в качестве репортерной молекулы. Разработанный нами способ способен выявлять мочевой сурвивин в диагностически значимом диапазоне концентраций от 10 до 250 пг/мл, с пределом обнаружения 10,6 пг/мл. Целью данной работы было определить содержание сурвивина в моче пациентов и здоровых доноров разработанным биоломинесцентным иммуноанализом и исследовать его пригодность как маркера для диагностики и мониторинга течения рака мочевого пузыря.

Материалы и методы

Образцы мочи больных с подозрением на РМП или уже морфологически верифицированным диагнозом забирались в КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского» (далее — КККОД). Образцы мочи здоровых добровольцев представлены КГБУЗ «КГП № 14» г. Красноярск.

Критерии включения в группу исследования:

- наличие добровольного информированного согласия;

- возраст ≥ 18 лет;
- наличие образования в мочевом пузыре, выявленного на основании инструментальных методов диагностики;

- отсутствие злокачественных новообразований других локализаций;
- отсутствие других тяжелых сопутствующих патологий, печеночной и почечной недостаточности.

Критерии включения в группу контроля:

- наличие добровольного информированного согласия;

- возраст ≥ 18 лет;
- отсутствие данных о наличии на момент включения или в анамнезе злокачественных новообразований.

Пациенты группы исследования были обследованы с учетом современных клинических рекомендаций, в группе контроля проводился анализ амбулаторно-поликлинической карты для исключения ЗНО в анамнезе. У больных РМП оценивались основные клиничко-морфологические параметры: стадия, степень дифференцировки, размер и количество новообразований.

В ходе исследования проанализированы 128 образцов мочи от больных РМП и 60 образцов здоровых добровольцев, проходивших плановую диспансеризацию в КГБУЗ «КГП № 14» г. Красноярска (рис. 1).

Число больных с немышечно-инвазивным РМП (НМИРМП) составило 77 (60,1 %). Среди них наблюдались 41 (53,2 %) пациент с низкой степенью злокачественности опухоли (G1 и G2) и 36 (46,8 %) больных с высокой степенью злокачественности (G3).

Среди 51 больного МИРМП низкая степень злокачественности встречалась в 12 (23,5 %) случаях, а высокая — в 39 (76,5 %). Средний возраст группы больных РМП составил $67,7 \pm 9,2$ года; Ме Q1-Q3: 62,75–74; здоровых — $65,7 \pm 9,9$ года; Ме Q1-Q3: 64–71,25. Половой состав группы больных — 99 (77,3 %) мужчин, 29 (23,7 %) женщин; здоровых — 40 (66,7 %) мужчин, 20 (33,3 %) женщин.

Образцы средней порции утренней мочи пациентов собирали, аликвотировали и хранили при -80°C до проведения анализа. После разморозки доводили pH образцов до 7,5 добавлением фосфатного буфера (конечная концентрация — 0,1 М), добавляли 0,05 % Твин-20 и центрифугировали (10 мин, 4000 g, 4°C).

Концентрацию сурвивина в супернатанте определяли разработанным нами биолуминесцентным иммуноанализом [5]. Кратко: в лунки планшета вносили по 100 мкл раствора поли-

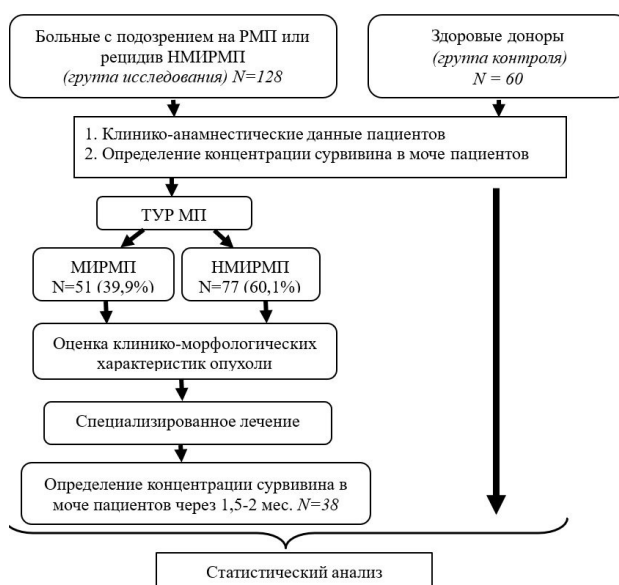


Рис. 1. Дизайн проведенного исследования
Fig. 1. Study design

клональных мышиных анти-сурвивин антител, полученных по [5] (3 мкг/мл, фосфатный-солевой буфер — 0,1 М К-На фосфатный буфер pH 7,5, 0,15 М NaCl — ФБ) и инкубировали в течение ночи при 4°C . Свободную поверхность блокировали 5 % раствором обезжиренного сухого молока в ФБ с 20 mM ЭДТА и 0,05 % Твин-20 в течение одного часа при 25°C . После промывки в лунки вносили 100 мкл аликвоты стандартных растворов рекомбинантного сурвивина (получен по [7]) в стандартной моче или образцы мочи пациентов, инкубировали два часа при 25°C со встряхиванием. В качестве внутреннего контроля во всех экспериментах использовали раствор рекомбинантного сурвивина (120 пг/мл) в моче здорового пациента. После промывки в лунки вносили химический конъюгат поликлональных анти-сурвивин антител и генетически-модифицированной люциферазы NLuc, полученного как описано в [8] (300 нг/мл, ФБ, 0,05 % Твин-20, БСА 0,1 мг/мл), инкубировали в течение часа при 25°C со встряхиванием. После промывки биолуминесценцию сформированных на поверхности комплексов измеряли на планшетном люминометре Mithras LB 940 Multimode Reader (Berthold Technologies, Германия) сразу после впрыска 100 мкл раствора фуримазина (1 мкМ, 20 mM Трис-HCl pH 8,0, 0,15 М NaCl), сигнал интегрировали в течение 5 сек.

Взаимосвязь между клиничко-морфологическими характеристиками опухоли и концентрацией сурвивина в моче пациентов оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel для Windows 10, Sigma Plot

(Systat Software, США), MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и CurveExpert Basic (Hyams Development, Великобритания).

Результаты

Определение сурвивина в моче пациентов биolumинесцентным иммуноанализом

Выявление сурвивина в моче проводили с использованием разработанного нами твердофазного биolumинесцентного иммуноанализа по схеме, представленной на рис. 2, а, сверху.

Зависимость биolumинесцентного сигнала от концентрации сурвивина в контрольной моче человека была близка к линейной и аппроксимировалась полиномиальной функцией ($R^2 = 0,99995$) в диапазоне концентраций от 15,6 до 1000 пг/мл. Предел обнаружения сурвивина составил 10,6 пг/мл, что сравнимо или

превосходит предел обнаружения коммерческими иммунодиагностическими наборами. Например, предел обнаружения набора Human Survivin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, USA) составляет 9,96 пг/мл. А в экспериментальных работах [9, 10] он составил 12,5 и 33 пг/мл соответственно. В параллельном эксперименте результаты разработанного биolumинесцентного анализа сурвивина в 19-и образцах мочи пациентов совпали с таковыми, полученными колориметрическим иммуноанализом с использованием коммерческого набора Human Survivin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, USA): коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,91$, $p < 0,0001$ [5].

Пользуясь полученной кривой как калибровочной, определили содержание сурвивина в моче 128 пациентов с подтвержденным РМП, а также 60 лиц, здоровых относительно заболевания мочевого тракта (рис. 2, б).

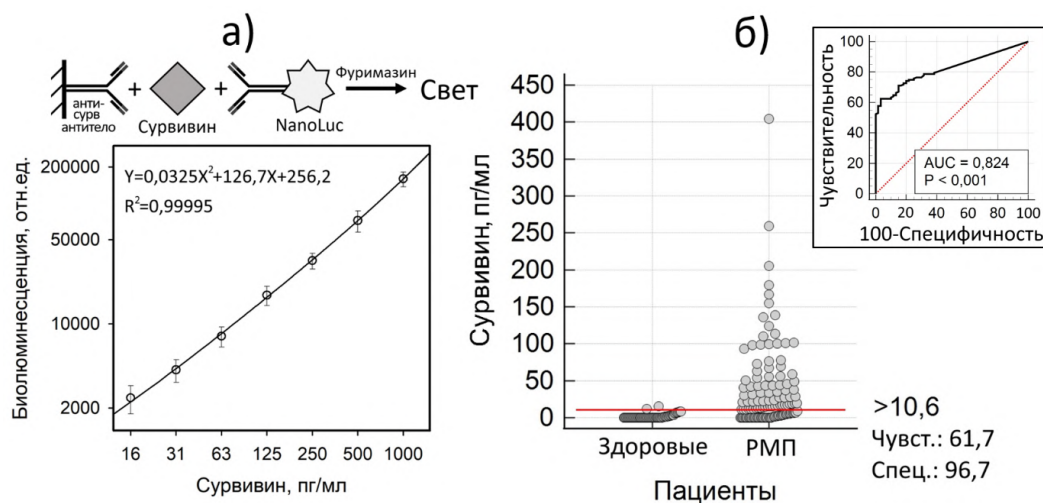


Рис. 2. (а) Биolumинесцентный твердофазный иммуноанализ сурвивина в стандартных образцах мочи; $n = 3$. (б) Концентрация сурвивина в исследованных образцах мочи. Красной линией показан пороговый уровень сурвивина. На врезке изображен ROC-анализ. В группу РМП входят пациенты с НМИРМП и МИРМП

Fig. 2. (a) Bioluminescent solid-phase immunoassay of survivin in standard urine samples; $n = 3$. (b) Survivin concentration in patients (NMIBC and MIBC) urine samples. The red line indicates the (cut-off) concentration of survivin. The inset shows the ROC curve analysis

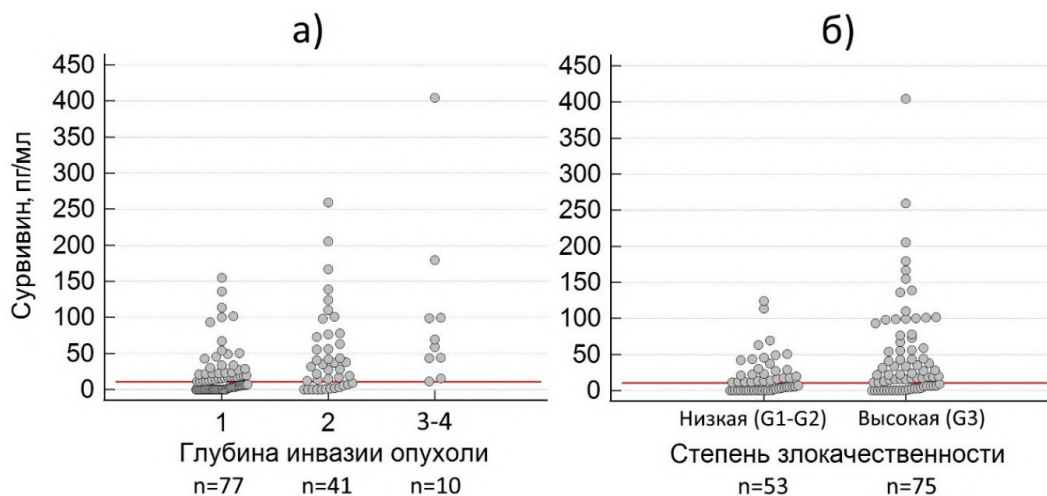


Рис. 3. Уровень мочевого сурвивина в зависимости от глубины инвазии опухоли (а) и степени злокачественности (б)

Fig. 3. Urinary survivin concentration depending on tumor invasion depth (a) and malignancy grade (b)

В качестве порогового использовали значение предела обнаружения сурвивина. Как видно из рис., практически у всех здоровых добровольцев измеренный уровень сурвивина был меньше порогового значения, специфичность анализа составила 96,7 %. При этом чувствительность сурвивина как онкомаркера для диагностики РМП составила 61,7 %. Рассчитанная площадь под кривой (AUC) для ROC-анализа составила 0,824, $p < 0,001$, что означает, что анализ достоверно различает группы больных и здоровых пациентов. Отметим, что по данным метаанализа литературы 2018 г. Z. Liang и соавт., чувствительность сурвивина как мочевого онкомаркера РМП составила 79 % [11]. Таким образом, сурвивин мочи не может служить единственным молекулярным маркером при диагностике РМП и очевидна необходимость его использования в комплексе с другими маркерами.

Сурвивин в моче и клинко-морфологические характеристики РМП

Сурвивин, как белок интенсивно экспрессирующийся при пролиферации клеток, должен быть значительно повышен среди пациентов с высокой стадией заболевания, поскольку на распространенных стадиях уровень дифференциации тканей падает, а скорость клеточного деления увеличивается. Исходя из вышеописанного, концентрация сурвивина должна быть

максимальна в группе МИРМП и при низкодифференцированном (G3) НМИРМП.

Так, при анализе распределения уровня сурвивина среди больных РМП была обнаружена зависимость доли больных с повышенным сурвином от глубины инвазии опухоли мочевого пузыря (распределение на рис. 3, а, количественные данные в табл. 1).

Среди включенных в исследование пациентов у 77 (60,2 %) был установлен диагноз НМИРМП (Ta, Tis, T1) и у 51 (39,8 %) — МИРМП (T2-T4). Процент больных с повышенным сурвином среди группы НМИРМП составил 51,9 %, среди T2 — 70,7 %, а среди T3-T4 — 100 %. Кроме этого, была обнаружена взаимосвязь количества пациентов с сурвином и степенью злокачественности опухоли. При низкой степени злокачественности (G1-G2) повышенный сурвивин встречается у 50,9 %, а при высокой (G3) — у 69,3 % пациентов (рис. 3, б).

Также была обнаружена зависимость от размера опухоли ($p < 0,001$). По всей видимости, при большей площади контакта мочи с опухолью, уровень сурвивина в моче повышается. При этом не было обнаружено взаимосвязи с количеством новообразований ($p = 0,888$).

Таблица 1. Уровень сурвивина в моче пациентов в зависимости от клинко-морфологических характеристик РМП

Характеристика	Категория	Сурвивин			P
		Повышен	Норма	Q1-Q3, пг/мл	
Размер новообразования	≥ 3 см (n = 56)	44 (78,6 %)	12 (21,4 %)	11,9-66,9	<0,001
	< 3 см (n = 61)	28 (45,1 %)	33 (54,1 %)	0-21,8	
Количество новообразований	Множественные (n = 44)	27 (61,4 %)	17 (38,6 %)	0-33,7	0,888
	Единичные (n = 75)	47 (62,7 %)	28 (37,3 %)	3,1-51,2	
Степень злокачественности опухоли	Низкая G1-G2 (n = 53)	27 (50,9 %)	26 (40,1 %)	0-23,4	0,036
	Высокая G3 (n = 75)	52 (69,3 %)	23 (30,7 %)	6,2-69,9	
Распространенность первичной опухоли	НМИРМП (n = 77)	40 (51,9 %)	37 (48,1 %)	0-22,2	0,006
	МИРМП (n = 51)	39 (76,5 %)	12 (23,5 %)	11,6-77,3	

Table 1. Urinary survivin concentration depending on BC pathological stage

Characteristic	Category	Survivin levels			p-value
		Increased	Normal	Q1-Q3, pg / ml	
Tumor Size	≥ 3 cm (n=56)	44 (78.6 %)	12 (21.4 %)	11.9-66.9	<0.001
	< 3 cm (n=61)	28 (45.1 %)	33 (54.1 %)	0-21.8	
Tumor Number	Multiple (n=44)	27 (61.4 %)	17 (38.6 %)	0-33.7	0.888
	Single (n=75)	47 (62.7 %)	28 (37.3 %)	3.1-51.2	
Tumor Grade	Low (G1-G2) (n=53)	27 (50.9 %)	26 (40.1 %)	0-23.4	0.036
	High (G3) (n=75)	52 (69.3 %)	23 (30.7 %)	6.2-69.9	
Pathological Stage	NMIBC (n=77)	40 (51.9 %)	37 (48.1 %)	0-22.2	0.006
	MIBC (n=51)	39 (76.5 %)	12 (23.5 %)	11.6-77.3	

Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что повышенная концентрация сурвивина в моче является крайне умеренным по своей диагностической значимости маркером относительно НМИРМП и может диагностировать опухоль лишь в половине случаев (51,9 %, AUC = 0,771, $p < 0,001$). Это ограничивает использование данного онкомаркера в качестве единственного диагностического фактора для обнаружения НМИРМП. Для случаев МИРМП чувствительность анализа намного выше – 76,5 % (AUC = 0,903, $p < 0,001$).

Мониторинг пролеченных больных РМП по содержанию сурвивина в моче

Разработка способа наблюдения за состоянием больных РМП, прошедших курс лечения, с помощью неинвазивного лабораторного анализа является весьма актуальной задачей. На сегодняшний день оно заключается в ежеквартальном введении цистоскопа в мочевого пузыря с целью оценки наличия или отсутствия рецидива опухоли, а также цитологическое исследование мочи на наличие опухолевых клеток. Нами была исследована возможность использования показателя содержания сурвивина в моче в качестве неинвазивного инструмента мониторинга течения заболевания. Было изучено изменение уровня сурвивина в моче у 38 пациентов до и спустя 1,5–2 мес. после проведенного специализированного лечения (рис. 4).

Среди 38 пациентов с диагнозом РМП до лечения повышенное содержание сурвивина отмечалось у 24 (63,2 %). После проведенного

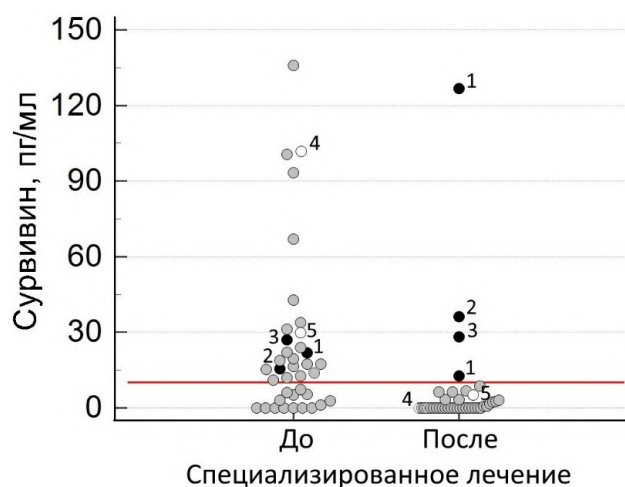


Рис. 4. Содержание сурвивина в моче пациентов РМП до и после специализированного лечения. Случаи: (-●-) — концентрация сурвивина после лечения не упала ниже порогового уровня; (-○-) — концентрация снизилась, без улучшения клинико-морфологических характеристик.

Пояснения по случаям 1–5 даны в тексте

Fig. 4. Survivin in the urine of BC patients before and after specialized treatment. Cases: (-●-) — survivin concentration did not fall below the diagnostic threshold post-treatment; (-○-) — concentration decreased, but without corresponding improvement in clinical or pathological characteristics. Detailed descriptions for cases 1–5 are provided in the text

специализированного лечения сурвивин был обнаружен только у 3 пациентов (7,9 %). Как оказалось, это пациенты с неблагоприятными морфологическими характеристиками опухоли. Ниже рассмотрены указанные случаи.

Клинический случай № 1. Больной 44 лет, в мае 2025 г. направлен в КККОД с подозрением на РМП, концентрация сурвивина в моче составила 24 пг/мл. Больному выполнена ТУР опухоли, подтвержден НМИРМП (pT1G3). На основании патоморфологического заключения согласно клиническим рекомендациям, учитывая высокий риск рецидива, спустя 1,5 мес. (июнь 2025 г.) пациент поступил в отделение онкоурологии для выполнения реТУР, с целью исключения остаточной опухоли в области операции, концентрация сурвивина была повышена и составила 126,7 пг/мл. По результатам патоморфологического исследования резецированного рубца, обнаружен НМИРМП (pT1G3). Согласно клиническим рекомендациям, пациенту выдано направление на очередную реТУР мочевого пузыря. Через 1,5 мес. (в августе 2025 г.) больной поступил в очередной раз в КККОД, при этом концентрация сурвивина в моче была выше нормальных значений — 12,8 пг/мл, что косвенно указывало на обоснованность повторной ТУР рубца. По результатам послеоперационного патоморфологического исследования, в рубце обнаружены злокачественные клетки НМИРМП (pT1G3). В сентябре 2025 г. больному выполнена повторная ТУР послеоперационного рубца, опухолевые клетки по-прежнему сохраняются, однако степень их атипии ниже (pT1G1), больной направлен на внутривезикулярную химиотерапию. Описанный случай демонстрирует высокую чувствительность сурвивина как онкомаркера остаточной опухоли в мочевом пузыре после хирургического лечения и позволяет на догоспитальном этапе подтвердить целесообразность повторного оперативного вмешательства.

Клинический случай № 2. Больной 67 лет, в июне 2024 г. поставлен диагноз МИРМП (pT2G3), проведена системная полихимиотерапия (ПХТ). С подозрением на продолженный рост опухоли в декабре 2024 г. поступил в КККОД. Сурвивин в моче 15,3 пг/мл. Выполнены лапаротомия, цистпростатвезикулэктомия с лимфаденэктомией, уростомия по Брикеру. По результатам послеоперационного патоморфологического исследования, пациент рестадирован: рак мочевого пузыря IV стадии (ypT3bN2G3), инфильтративный тип роста, с плоскоклеточной, железистой метаплазией, без признаков лечебного патоморфоза. Через 1,5 мес. в моче больного концентрация сурвивина составила 36,1 пг/мл. На основании полученного послеоперационного патоморфологического исследования решением

ВК КККОД пациенту была назначена иммунотерапия Ниволумабом, ввиду высокой вероятности генерализации процесса в виде не визуализируемых по инструментальным данным микрометастазов, получил семь введений. При плановом обследовании в августе 2025 г. установлено прогрессирование заболевания — метастазы в кости, забрюшинные лимфатические узлы и лимфатические узлы средостения. Таким образом, сурвивин потенциально может быть использован как предиктивный маркер генерализации опухоли при МИРМП, однако требуется более масштабное исследование в этом направлении.

Клинический случай № 3. Больной 64 лет, в декабре 2024 г. с макрогематурией поступил в КККОД с подозрением на злокачественную опухоль мочевого пузыря. До оперативного лечения концентрация сурвивина в моче — 27,1 пг/мл. Выполнена ТУР опухоли, подтвержден МИРМП (pT2G3), инвазия во внутреннюю половину мышечного слоя, опухоль занимает половину задней стенки, всю правую боковую стенку, с переходом циркулярно на шейку и простатический отдел уретры (суммарно до 7 см). На консилиуме пациент письменно отказался от удаления мочевого пузыря, проинформирован о возможных последствиях. Через 1,5 мес. (февраль 2025 г.) пациент госпитализирован в КККОД с целью проведения самостоятельной дистанционной лучевой терапии по радикальной программе, тримодальная терапия не возможна, ввиду объема опухоли и глубины ее инвазии. Сурвивин до начала облучения 28,3 пг/мл, что говорит о наличии остаточной опухоли в мочевом пузыре, несмотря на удаление макроскопической опухоли в декабре 2024 г. На КТ топометрии до начала дистанционной лучевой терапии визуализируется утолщение стенки мочевого пузыря опухолевым процессом, что может косвенно свидетельствовать об остаточной опухоли после ТУР, которая носила диагностический, а не радикальный характер.

Рассмотренные клинические случаи демонстрируют потенциальную прогностическую и предиктивную значимость определения сурвивина в моче пациентов для принятия решения о дальнейшей тактике ведения больных с различными стадиями РМП. Значения сурвивина не снижались после лечения, поскольку оно было не радикальным, как в случае № 1 и 3 или онкологический процесс был заведомо местнораспространенным, что подтвердилось после удаления мочевого пузыря с опухолью и лимфатических узлов с метастазами — случай № 2.

В нашем исследовании были обнаружены и обратные случаи, когда концентрация мочевого сурвивина после лечения падала, а опухоль тем не менее сохранялась (случаи 4 и 5).

Клинический случай № 4. Больная 74 лет, в январе 2025 г. поступила в онкоурологическое отделение КККОД с подозрением на злокачественное образование в мочевом пузыре. Концентрация сурвивина в моче — 101,7 пг/мл, при ТУР отмечается разрастание крупной инфильтративной опухоли до 4,5 см в диаметре от задней стенки до дна мочевого пузыря с переходом на правую боковую стенку. По результатам патоморфологического исследования, установлен НМИРМП (pT1G3). Через 1,5 мес. (февраль 2025 г.) пациентка поступила на плановую повторную ТУР. При этом сурвивин в моче не обнаружен. При визуальном осмотре в мочевом пузыре обнаружено три образования по 1,5 см, на широком основании, без четко очерченных границ; по результатам послеоперационного морфологического исследования, диагноз тот же — НМИРМП (pT1G3). Описанный случай демонстрирует ложно-отрицательный результат сурвивина как онкомаркера для определения РМП.

Клинический случай № 5. Больной 70 лет, в октябре 2024 г. поставлен диагноз НМИРМП (pT1G3). В мае 2025 г. пациент поступил в КККОД с подозрением на рецидив заболевания, сурвивин в моче — 29,9 пг/мл. При выполнении ТУР по правой стенке пузыря отмечается три опухолевидных ворсинчатых образования до 1,5 см каждое, стелящегося типа. Результат патоморфологического исследования — НМИРМП (pT1G1). Через 1,5 мес. (в июне 2025 г.) пациент повторно госпитализирован в КККОД для плановой повторной ТУР с целью исключения остаточной опухоли. Концентрация сурвивина в моче 3,4 пг/мл, ниже порогового уровня. При проведении ТУР опухолей в мочевом пузыре не отмечается. Проведена электрорезекция стенки мочевого пузыря до мышечного слоя в области послеоперационного рубца, и по результатам морфологического исследования, обнаружены клетки НМИРМП (pT1G1). Уменьшение концентрации сурвивина в моче могло произойти после ТУР благодаря уменьшению общей опухолевой массы при сохранении отдельных злокачественных клеток в зоне резекции. Таким образом, при выявлении единичных опухолевых клеток в послеоперационном рубце после ТУР высококодифференцированных опухолей, мочевого сурвивин может оказаться малоинформативным.

Обсуждение

Сурвивин — белок, участвующий в ингибировании апоптоза и регулировании клеточного деления, сверхэкспрессируется при многих формах онкологических заболеваний и практически отсутствует в здоровых тканях. В связи с этим

исследователями предлагается использовать этот белок как маркер для диагностики и мониторинга онкологических заболеваний [3, 4]. В отечественной литературе публикаций по исследованию сурвивина как онкомаркера немного. В основном они связаны с определением мРНК сурвивина в сыворотке крови и тканях опухолей, а также иммуногистохимическому определению сурвивина в опухолях различных локализаций [12–14], в том числе для отслеживания прогрессии и рецидива РМП предлагается определять содержание мРНК сурвивина в тканях этой опухоли [15].

В зарубежной литературе опубликован ряд исследований по использованию сурвивина, в том числе мочевого, в качестве маркера для диагностики и мониторинга РМП. Однако данные по диагностической чувствительности анализа существенно варьируют: от довольно высокого значения (86,9 % [16]), до крайне низкого (35 % [10]). Очевидно, эти различия объясняются разным подходом к дизайну исследования, а также недостаточной чувствительностью определения сурвивина. Диагностическая чувствительность, полученная в нашем исследовании (61,7 %), является умеренной. Вместе с этим выявленная специфичность сурвивина как онкомаркера была довольно высока — 96,7 %. Однако стоит отметить, что данное значение справедливо только относительно полностью здоровой контрольной группы. Специфичность относительно доброкачественных заболеваний мочевого тракта в данной работе исследована не была. В работе [17] отмечено, что содержание мочевого сурвивина может повышаться у больных с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями. Ранее нами было установлено, что концентрация мочевого сурвивина является хорошим преддиагностическим показателем для выявления патологий мочевого тракта: его повышенное содержание указывает на развитие процессов, сопровождающихся интенсивной пролиферацией клеток: злокачественные (в т. ч. РМП) и доброкачественные гиперплазии, а также воспалительные заболевания уротелиального тракта [18].

Интерес представляет использование данного онкомаркера для неинвазивного мониторинга течения заболевания у пациентов, окончивших противоопухолевое лечение. В большинстве случаев (87,5 % случаев с повышенным сурвивином) после удаления опухоли концентрация мочевого сурвивина упала ниже порогового уровня, т. е. мочевого сурвивина, несмотря на свою ограниченную диагностическую ценность, потенциально может быть использован для неинвазивного мониторинга опухолевого процесса после специализированного лечения.

Заключение

Таким образом, разработанным нами способом была определена концентрация сурвивина в моче пациентов с клинически подтвержденным РМП, а также здоровых добровольцев. Полученные результаты демонстрируют целесообразность использования сурвивина для диагностики РМП в составе панели из нескольких онкомаркеров, на создание которой будут направлены дальнейшие исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено при совместной поддержке Российского научного фонда и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности, проект № 25-15-20021.

Funding

This research was jointly funded by the Russian Science Foundation and the Krasnoyarsk Regional Fund of Science and Technology Support (Project No. 25-15-20021).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом Локальным Этическим комитетом КККОД, протокол заседания № 27 от 02.07.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The protocol was approved by the Local Ethics Committee of the A.I. Kryzhanovsky Regional Clinical Oncology Center (Protocol No. 27, dated July 2, 2020). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

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

Authors' contribution

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen X., Duan N., Zhang C., Zhang W. Survivin and tumorigenesis: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *J Cancer*. 2016; 7(3): 314-323.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.13332>.
2. Wheatley S.P., Altieri D.C. Survivin at a glance. *J Cell Sci*. 2019; 132(7): jcs223826.-DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.223826>.
3. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., et al. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований.

- Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17(2): 58-63. [Slepov Ye.V., Bashmakova Ye.Ye., Panamarev N.S., et al. The Survivin protein as novel anti-cancer diagnosis and treatment marker. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2021; 17(2): 58-63 (In Rus)].
4. Chen D., Xu J., Zhang Q. Detection of survivin expression in bladder cancer and renal cell carcinoma using specific monoclonal antibodies. *Oncol Rep.* 2018; 39(6): 2817-2828.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2018.6359>.
 5. Panamarev N.S., Matveev A.L., Chernyaev D.V., et al. Urine survivin (BIRC5) bioluminescence-based immunoassay. *Anal Methods.* 2025; 17: 4718-4722.-DOI: <https://doi.org/10.1039/D5AY00599J>.
 6. England C.G., Ehlerding E.B., Cai W. NanoLuc: A small luciferase is brightening up the field of bioluminescence. *Bioconj Chem.* 2016; 27(5): 1175-1187.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00112>.
 7. Krasitskaya V.V., Bashmakova E.E., Kudryavtsev A.N., et al. The hybrid protein ZZ-OL as an analytical tool for biotechnology research. *Russ J Bioorgan Chem* 2020; 46(6): 1004-1010.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S106816202006014X>.
 8. Krasitskaya V.V., Efremov M.K., Frank L.A. Luciferase NLuc site-specific conjugation to generate reporters for in vitro assays. *Bioconj Chem.* 2023; 34(7): 1282-1289.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.3c00165>.
 9. Geka G., Kanioura A., Kochylas I., et al. Comparison of survivin determination by surface-enhanced fluorescence and Raman spectroscopy on nanostructured silver substrates. *Biosensors.* 2024; 14(10): 479.-DOI: <https://doi.org/10.3390/bios14100479>.
 10. Gleichenhagen J., Arndt C., Casjens S., et al. Evaluation of a new survivin ELISA and UBC® rapid for the detection of bladder cancer in urine. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(1): 226.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19010226>.
 11. Liang Z., Xin R., Yu Y., et al. Diagnostic value of urinary survivin as a biomarker for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of published studies. *World J Urol.* 2018; 36(9): 1373-1381.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2285-8>.
 12. Абоян И.А., Федотова Е.Н., Лемешко С.И., et al. Тканевая экспрессия антиапоптотического белка сурвивина как потенциальный биомаркер рака предстательной железы. *Онкоурология.* 2022; 18(2): 58-65.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-58-65>. [Aboyan I.A., Fedotova E.N., Lemesheko S.I., et al. Tissue expression of the antiapoptotic protein survivin as a potential biomarker of prostate cancer. *Cancer Urology.* 2022; 18(2): 58-65.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-58-65> (In Rus)].
 13. Орехва А.В., Шляхтунов Е.А., Жильцов И.В., Шаппо Г.М. Клиническое значение экспрессии сурвивина в опухолевой ткани при колоректальном раке. *Евразийский онкологический журнал.* 2023; 11(2): 118-127.-DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.2.017>. [Orehva A., Shliakhtunov Ya., Zhiltsov I., Shappo G. Clinical Significance of survivin expression in tumor tissue in colorectal cancer. *Eurasian Journal of Oncology.* 2023; 11(2): 118-127.-DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.2.017> (In Rus)].
 14. Лясников К.А., Шляхтунов Е.А. Циркулирующие опухолевые клетки, экспрессирующие мРНК сурвивина (BIRC5), как маркер прогноза у радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого I-II стадии. *Евразийский онкологический журнал.* 2024; 12(1): 73-84.-DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.025>. [Liasnikau K., Shliakhtunou Ya. Circulating tumor cells expressing survivin (BIRC5) mRNA as a prognosis marker in radically operated patients with stage I-II non-small cell lung cancer. *Eurasian Journal of Oncology.* 2024; 12(1): 73-84.-DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.025> (In Rus)].
 15. Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Боженко В.К., et al. Ki-67 и Сурвивин (BIRC5) как биомаркеры прогрессии и рецидивирования мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2022; 22(2): 98-114. [Pavlov A.Yu., Dzidzaria A.G., Bozhenko V.K., et al. Ki-67 and Survivin (BIRC5) as biomarkers of progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii.* 2022; 22(2): 98-114. (In Rus)].
 16. Chang Y., Xu J., Zhang Q. Microplate magnetic chemiluminescence immunoassay for detecting urinary survivin in bladder cancer. *Oncol Lett.* 2017; 14(4): 4043-4052.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6675>.
 17. Li Y., Lu W., Yang J., et al. Survivin as a biological biomarker for diagnosis and therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2021; 21(11): 1429-1441.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1918672>.
 18. Панамарев Н.С., Башмакова Е.Е., Кудрявцев А.Н., et al. О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при раке мочевого пузыря. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(2): 308-315.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-308-315> [Panamarev N.S., Bashmakova E.E., Kudryavtsev A.N., et al. On the diagnostic and prognostic significance of the oncomarker survivin (BIRC5) in bladder cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 308-315.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-308-315> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 03.10.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 12.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Никита Сергеевич Панамарев / Nikita S. Panamarev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-7280>; eLibrary SPIN: 7094-6135; Author ID (Scopus): 57443774800.

Денис Владимирович Черняев / Denis V. Chernyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4625-9531>; eLibrary SPIN: 5046-3349; Author ID (Scopus): 57219636428.

Евгений Владимирович Слепов / Eugene V. Slepov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3787-3126>; eLibrary SPIN: 2097-0304; Author ID (Scopus): 8642915300.

Руслан Александрович Зуков / Ruslan A. Zukov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>; eLibrary SPIN: 3632-8415; Researcher ID (WOS): A-8193-2016; Author ID (Scopus): 6508181003.

Людмила Алексеевна Франк / Ludmila A. Frank / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4462-1944>; eLibrary SPIN: 6139-0436; Researcher ID (WOS): P-8560-2015; Author ID (Scopus): 7201908479.





© Е.А. Колесникова¹, Т.В. Городнова¹, Ю.Н. Трифанов¹, М.Г. Яковлева¹,
И.В. Берлев^{1,2}

Эффективность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия промежуточного риска: результаты трехлетних наблюдений

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina A. Kolesnikova¹, Tatiana V. Gorodnova¹, Yuri N. Trifanov¹,
Maria G. Yakovleva¹, Igor V. Berlev^{1,2}

Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Intermediate-Risk Endometrial Cancer: Results of a Three-Year Follow-Up

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) при раке эндометрия (РЭ) промежуточного риска составляет не более 10 %, поэтому объем лимфодиссекции при данном риске является предметом дискуссии, в связи с чем было проведено настоящее исследование.

Цель. Оценить эффективность методики биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) с флуоресцентным трассером ICG для хирургического стадирования РЭ промежуточного риска.

Материалы и методы. В исследование вошло 104 больных РЭ промежуточного риска, проходивших лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за период с января 2022 по сентябрь 2025 г. В две группы были рандомизированы 104 пациентки (1:1). В первую группу вошла 51 пациентка. Данная группа была прооперирована в объеме экстирпации матки с придатками с БСЛУ. Во вторую группу — 53 (51 %) пациентки, которым была выполнена экстирпация матки с придатками с системной лимфаденэктомией (тазовая +/- парааортальная). Сигнальные ЛУ исследованы тотально, методом ультрастадирования. Как этап комбинированного лечения после хирургического лечения пациенткам проводилась адъювантная терапия. Контроль течения заболевания осуществлялся согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ.

Результаты. У восьми (7,7 %) из 104 пациенток после проведенного хирургического лечения выявлены метастазы в регионарные ЛУ, что привело к рестадированию заболевания и расширению адъювантной терапии. За период наблюдения рецидивов в данной когорте не зарегистрировано. Установлено, что у семи (6,7 %) пациенток метастазы подтверждены при БСЛУ, у одной (0,9 %) пациентки метастаз выявлен после системной лимфаденэктомии. У остальных пациенток с pN0-статусом за период наблюдения выявлено пять (4,8 %) случаев рецидива заболевания. В группе БСЛУ рецидив развился у двух из 51 (3,9 %) больной, в группе системной лимфаденэктомии — у трех (5,7 %) пациенток.

Introduction. The incidence of lymph node metastasis in intermediate-risk endometrial cancer (EC) is no more than 10 %. This low rate has made the extent of lymphadenectomy a subject of debate, prompting the present study.

Aim. To evaluate the efficacy of sentinel lymph node biopsy (SLNB) using the fluorescent tracer indocyanine green (ICG) for the surgical staging of intermediate-risk EC.

Materials and Methods. The study included 104 patients with intermediate-risk EC treated at the Department of Oncogynecology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, between January 2022 and September 2025. Patients were randomized 1:1 into two groups: Group 1 (n = 51, 49 %) underwent hysterectomy with adnexectomy plus SLNB; Group 2 (n = 53, 51 %) underwent the same procedure plus systematic lymphadenectomy (pelvic ± para-aortic). Sentinel lymph nodes were examined in total using ultrastaging. Adjuvant therapy was administered as part of combined treatment after surgery, and disease status was monitored in accordance with clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. Metastases to regional lymph nodes were detected in 8 (7.7 %) of 104 patients post-surgery, leading to disease restaging and intensification of adjuvant therapy. No recurrences were recorded in this node-positive cohort during follow-up. Metastases were confirmed by SLNB in 7 (6.7 %) patients and by systematic lymphadenectomy in 1 (0.9 %) patient. Among the remaining pN0 patients, 5 (4.8 %) cases of disease recurrence were observed during follow-up: 2 of 51 (3.9 %) in the SLNB group and 3 of 53 (5.7 %) in the systematic lymphadenectomy group.

Выводы. Развитие рецидива, в первую очередь, связано с наличием факторов риска (лимфоваскулярной инвазией и др.), проведенной адъювантной терапией, молекулярной характеристикой (MMRd, p53abn, NSMP), нежели с объемом лимфодиссекции. В то же время применение БСЛУ позволяет достичь значительного статистически подтвержденного снижения частоты специфических послеоперационных осложнений (лимфокист, лимфедемы) по сравнению с системной лимфаденэктомией.

Ключевые слова: детекция сигнальных лимфатических узлов; рак эндометрия; трехлетняя выживаемость

Для цитирования: Колесникова Е.А., Городнова Т.В., Трифанов Ю.Н., Яковлева М.Г., Берлев И.В. Эффективность биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия промежуточного риска: результаты трехлетних наблюдений. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 328-336.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2611>

✉ Контакты: Колесникова Екатерина Александровна, katemonik@gmail.com

Введение

Россия демонстрирует высокие стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки — от 15,9 до 22 на 100 тыс. женщин. На территории России и СЗФО наблюдается существенный рост заболеваемости за последние 11 лет [1, 2]. Это связано с улучшением диагностики, изменением образа жизни, повышением осведомленности, а также увеличением доли женщин старших возрастных групп [1].

Прогноз при раке эндометрия (РЭ) зависит главным образом от стадии и гистологического типа. С 1988 г. Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) рекомендует проводить хирургическое стадирование, которое при РЭ включает тазовую и, при показаниях, парааортальную лимфаденэктомию. Поражение лимфатических узлов (ЛУ) — ключевой прогностический фактор на ранних стадиях [3].

Хирургическое стадирование РЭ является важным моментом в определении тактики лечения. В настоящее время при решении этого вопроса имеет значение биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ).

Риск метастазирования в ЛУ различается в зависимости от группы риска. При РЭ промежуточного риска — в абсолютных значениях остается невысоким. Например, согласно данным ретроспективного анализа, при промежуточной степени риска метастазы в тазовые ЛУ выявляются не более чем в 8–10,2 % случаев [4–6]. Для этой группы пациенток современные рекомендации допускают деэскалацию объема операции. Альтернативой системной лимфаденэктомии (ЛАЭ), которая сопряжена с риском специфических осложнений (лимфостаз, лимфедема, лимфокисты) более чем в 40 % случаев, является БСЛУ [7]. Использование БСЛУ, например с ICG-картированием, позволяет значительно

Conclusion. The development of recurrence was primarily associated with the presence of risk factors (such as lymphovascular space invasion), the type of adjuvant therapy administered, and molecular profile (MMRd, p53abn, NSMP), rather than with the extent of lymph node dissection. At the same time, the use of SLNB resulted in a significant, statistically confirmed reduction in the incidence of specific postoperative complications (e.g., lymphocyst formation, lymphedema) compared with systematic lymphadenectomy.

Keywords: sentinel lymph node detection; endometrial cancer; three-year survival

For Citation: Ekaterina A. Kolesnikova, Tatiana V. Gorodnova, Yuri N. Trifanov, Maria G. Yakovleva, Igor V. Berlev. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in patients with intermediate-risk endometrial cancer: Results of a three-year follow-up. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 328-336.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2611>

но снизить частоту интра- и послеоперационных осложнений при сопоставимой диагностической точности и эффективности стадирования [8]. Для пациенток с РЭ промежуточного риска БСЛУ, возможно, является обоснованной альтернативой системной лимфаденэктомии в рамках хирургического стадирования [9–15].

В отделении онкогинекологии в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2017 г. внедрена методика БСЛУ с флуоресцентным трассером ICG. Была доказана высокая чувствительность, специфичность, безопасность и эффективность, описаны топографические особенности [16, 17].

В данной работе проведен проспективный анализ эффективности этой методики в группе больных РЭ промежуточного риска. Цель исследования — оценить эффективность методики БСЛУ с флуоресцентным трассером ICG для хирургического стадирования РЭ промежуточного риска.

Материалы и методы

Объектом исследования стала группа из 104 больных РЭ промежуточного риска, проходивших лечение в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за период с января 2022 по сентябрь 2025 г. Этой группе была выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками (ПГЭ) со стадирующим этапом — БСЛУ или системная ЛАЭ. Системная ЛАЭ подразумевает выполнение тазовой ЛАЭ у пациентов с эндометриоидной карциномой высокой степени дифференцировки (low grade) и глубокой инвазией в миометрий (стадия IB). У пациентов с эндометриоидной карциномой низкой степени дифференцировки (high grade) и поверхностной инвазией в миометрий (стадия IA) выполняется, помимо тазовой, парааортальная ЛАЭ до уровня почечных сосудов.

В две группы были рандомизированы 104 пациентки (1:1). В первую группу вошла 51 пациентка. Данная группа была прооперирована в объеме лапароскопической ПГЭ с БСЛУ, и во вторую группу — 53 (51 %) пациентки — лапароскопической ПГЭ с системной ЛАЭ. Во вторую группу также отнесены 6/104 (5,7 %) пациенток, которым была выполнена БСЛУ с последующей системной ЛАЭ.

До операции в группу БСЛУ вошли следующие больные: 5/51 (9,8 %) пациенток с эндометриодной аденокарциномой high grade IA стадии (IA, HG) и 46/51 (90,2 %) пациенток с эндометриодной карциномой low grade и глубокой инвазией в миометрий (IB, LG), в группе системной ЛАЭ: 14/53 (26,4 %) пациенток — IA, HG, и 39/53 (73,6 %) пациенток — IB, LG.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

После хирургического лечения, ввиду выявления метастазов в регионарных ЛУ и рестадирования процесса, изменения в соотношении пациентов можно проследить в табл. 2.

В комплекс дооперационного клинко-диагностического обследования, помимо общеклинических анализов и результатов гистологического исследования соскоба из полости матки, входят МРТ органов малого таза с контрастированием с оценкой глубины инвазии в миометрий, распространения на регионарные ЛУ, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием для исключения отдаленных метастазов.

Медиана периода наблюдения за пациентками после комбинированного лечения составила 26,5 (24,8–28,3) мес. Диапазон наблюдения: 4–49 мес.

Средняя длительность операции при лапароскопической ПГЭ с проведением БСЛУ составляет 80 (60–105) мин, с проведением системной ЛАЭ длительность увеличивается, в среднем, до 105 (90–120) мин.

Интраоперационная кровопотеря в первой группе, в среднем, составила 50 мл, во второй — 80 мл.

Среднее число ЛУ, найденных при выполнении системной ЛАЭ — 17 (7–27), в группе БСЛУ — четыре (3–5) ЛУ на пациентку.

Введение РФП — 25 мг индоцианина зеленого, разведенного в 10 мл растворе для инъекций, осуществлялось в шейку матки на третьем и девятом часах, с последующей установкой маточного манипулятора. Следующим этапом под лапароскопическим контролем рассекалась брюшина над подвздошными сосудами с обеих сторон, с раскрытием параметриев, выделением и визуализацией латеральных пространств малого таза. ЛУ при БСЛУ визуализированы, в

среднем, через три (2–4) мин после введения РФП с помощью оптики с инфракрасным спектром. Визуализируются тазовые ЛУ, отдельно производится диагностический поиск сигнальных ЛУ в парааортальной области. Наиболее частая локализация сигнальных ЛУ — в области бифуркации наружной и внутренней подвздошной артерии. Частота и соотношение локализации сигнальных ЛУ сопоставима с данными работы З.И. Ибрагимова, И.В. Берлева и соавт. [18].

В послеоперационном материале проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) — исследование экспрессии p53 в опухоли эндометрия, оценивалась лимфоваскулярная инвазия (LVSI).

Сигнальные ЛУ подвергались ультрастадированию, данная методика предложена Ким и соавт. в 2013 г. [18]. Методика ультрастадирования проводится в послеоперационном периоде в плановом порядке. Выполняются поперечные серийные срезы через 50 мкм с окрашиванием Н&Е на 2 и 3 уровнях и выполнением ИГХ (панцитокератин AE1/AE3) на каждом уровне.

После проведенного лечения контрольные обследования выполнялись каждые 3 мес. первые два года и далее каждые 6 мес. в объеме УЗИ органов брюшной полости и малого таза, цитологическое исследование микропрепаратов соскобов с тканей культи влагалища, КТ органов грудной клетки с контрастированием выполняется один раз в год. В случае рецидива пациентка подвергалась полному объему обследований: КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ органов малого таза с контрастированием.

Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad Prism (версия 8.0.1). Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках пациентов были использованы линейные методы статистики (тест Манна — Уитни, χ^2 критерий Пирсона). БРВ оценивали методом Каплана — Майера с применением log-rank-теста. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Проведено рандомизированное проспективное исследование 104 пациенток с РЭ промежуточного риска в условиях отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в результате которого 51/104 (49 %) пациентка прооперирована в объеме лапароскопической ПГЭ с БСЛУ и 53/104 (51 %) пациентки — ПГЭ с системной ЛАЭ.

После проведения хирургического лечения по результатам планового гистологического

исследования выявлено 8/104 (7,7 %) пациентов с метастазами в регионарные ЛУ. В группе БСЛУ при патоморфологической оценке послеоперационного материала с ультрастадированием сигнальных ЛУ позволила выявить макрометастазы у 6/51 (11,8 %) пациенток и микрометастаз — у 1/51 (2 %) пациентки. Выявление метастазов привело к рестадированию процесса до IIIA1 стадии и расширению адъювантной терапии у 7/51 пациенток (13,7 % от данной когорты), что демонстрирует важную роль и вы-

сокую эффективность стадирования с помощью БСЛУ. После системной ЛАЭ у 1/53 пациентки выявлен макрометастаз, что составляет 1,9 % от всей категории контрольной группы. Пациентка из этой группы также получила расширенную программу адъювантной терапии согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ [19, 20]. У всех 8/104 пациенток с наличием метастатического поражения регионарного лимфатического коллектора после проведенного комбинированного лечения рецидивов не выявлено (0 %).

Таблица 1. Характеристика групп всех оперированных пациенток с РЭ промежуточного риска (до лечения)

Характеристика	Группа БСЛУ (n = 51) (49 %)	Группа ЛАЭ (n = 53) (51 %)	p-value
Демографические данные			
Возраст, годы, Медиана (IQR)	66 (63–69)	64 (62–67)	0,215
ИМТ, кг/м ² , Медиана (IQR)	33,2 (30,5–36,8)	32,8 (30,1–35,2)	p = 0,412
Хирургические параметры			
Длительность операции, мин, Медиана (IQR)	80 (60–105)	105 (90–120)	< 0,001
Интраоперационная кровопотеря, мл, Медиана (IQR)	50 (20–100)	80 (50–110)	0,012
Число удаленных ЛУ, Медиана (IQR)	4 (3–5)	17 (7–27)	< 0,001
Клинико-патологические данные			
Стадия FIGO (2009) и степень дифференцировки, n (%), эндометриоидная аденокарцинома (до операции)			0,999
• IA (инвазия < 50 %), HG	5 (9,8 %)	14 (26,4 %)	
• IB (инвазия ≥ 50 %), LG	46 (90,2 %)	39 (73,6 %)	
Результаты стадирования лимфатических узлов			
Частота выявления метастазов, n (%)	7 (13,7 %)	1 (1,9 %)	< 0,001
• Макрометастазы (N1)	6 (11,8 %)	1 (1,9 %)	
• Микрометастазы (N1mi)	1 (2 %)	0 (0 %)	
• Изолированные опухолевые клетки (ИТК) N0(i+)	4 (7,8 %)	0 (0 %)	
N0	40 (78,4 %)	52 (98,1 %)	

Table 1. Baseline characteristics of all operated patients with intermediate-risk endometrial cancer (pre-treatment)

Characteristic	SLNB Group (n = 51, 49 %)	LND Group (n = 53, 51 %)	p-value
Demographic Data			
Age, years, Median (IQR)	66 (63–69)	64 (62–67)	0.215
BMI, kg/m ² , Median (IQR)	33.2 (30.5–36.8)	32.8 (30.1–35.2)	p = 0.412
Surgical Parameters			
Operative time, min, Median (IQR)	80 (60–105)	105 (90–120)	< 0.001
Intraoperative blood loss, ml, Median (IQR)	50 (20–100)	80 (50–110)	0.012
Lymph nodes retrieved, n, Median (IQR)	4 (3–5)	17 (7–27)	< 0.001
Clinicopathological Data			
FIGO 2009 Stage & Grade, n (%): Endometrioid Adenocarcinoma (Preoperative)			0.999
• IA (invasion < 50 %), HG	5 (9.8 %)	14 (26.4 %)	
• IB (invasion ≥ 50 %), LG	46 (90.2 %)	39 (73.6 %)	
Lymph Node Staging Results			
Lymph Node Metastasis, n (%)	7 (13.7 %)	1 (1.9 %)	< 0.001
• Macrometastases (N1)	6 (11.8 %)	1 (1.9 %)	
• Micrometastases (N1mi)	1 (2 %)	0 (0 %)	
• Isolated tumor cells (ITC, N0[i+])	4 (7.8 %)	0 (0 %)	
No Metastasis (pN0)	40 (78.4 %)	52 (98.1 %)	

В ходе БСЛУ и применения методики ультразвукового сканирования у 4/51 (7,8 %) пациенток из группы БСЛУ были выявлены изолированные опухолевые клетки. Все четыре пациентки — с эндометриоидной аденокарциномой low grade и глубокой инвазией в миометрий. Данная группа пациентов получила стандартное лечение, как при РЭ промежуточного риска (ВЛТ), с последующим динамическим наблюдением. За период наблюдения у всех четырех пациенток рецидива не зарегистрировано (0 %).

В группе БСЛУ только у 29/51 (56,8 %) пациенток лечение дополнено брахитерапией в адъювантном режиме (табл. 2). Лучевую терапию (ЛТ) провели 1/51 (2 %) пациентке с последующей внутриполостной лучевой терапией (ВЛТ), 6/51 (11,7 %) пациенткам из этой же группы провели химиотерапию с ЛТ ввиду выявления метастазов в сигнальных ЛУ. В то же время 8/51 (16,3 %) пациенток из этой же группы не получила ВЛТ. Пациенты объясняют это либо личным отказом от дальнейшего лечения,

Таблица 2. Характеристика групп всех оперированных пациенток с РЭ промежуточного риска (после лечения)

Характеристика	Группа БСЛУ (n = 51) (49 %)	Группа ЛАЭ (n = 53) (51 %)	p-value
Стадия FIGO (2009) и степень дифференцировки, n (%), эндометриоидная аденокарцинома (после операции)			0,999
IA (инвазия <50%), HG	5 (9,8 %)	14 (26,4 %)	
IB (инвазия ≥50%), LG	39 (76,5 %)	38 (71,7 %)	
IIIC1 ст, LG	7 (13,7 %)	1 (1,9 %)	
IIIC1 ст, HG	0	0	
Лимфоваскулярная инвазия (LVSI), n (%)			0,999
Отсутствует/минимальная (менее 5 сосудов)	41 (80,4 %)	51 (96,1 %)	
Выраженная	10 (19,6 %)	2 (3,9 %)	
Адъювантная терапия, n (%)			
Внутриполостная лучевая терапия (ВЛТ)/	29 (56,8 %)	40 (75,5 %)	
ЛТ + ВЛТ	1 (2 %)	1 (1,9 %)	
Химиотерапия + ЛТ	6 (11,7 %)	0 (0 %)	
Без адъювантной терапии	8 (15,6 %)	12 (22,6 %)	
Периоперационные осложнения (Clavien-Dindo I-III), n (%)			
Симптоматические лимфоциты/лимфорея	1 (1,9 %)	7 (13,2 %)	0,236
Лимфедема нижних конечностей (через 12 мес.)	0 (0 %)	5 (9,4 %)	0,150
Другие (инфекция, тромбоз и др.)	0 (0 %)	2 (3,7 %)	0,999

Table 2. Post-treatment characteristics of all operated patients with intermediate-risk endometrial cancer

Characteristic	SLNB Group (n = 51, 49 %)	LND Group (n = 53, 51 %)	p-value
FIGO stage (2009) and degree of differentiation, n (%), endometrioid adenocarcinoma (after surgery)			0.999
FIGO 2009 Stage & Grade, n (%): Endometrioid Adenocarcinoma (Postoperative)			
IA (invasion < 50 %), HG	5 (9.8 %)	14 (26.4 %)	
IB (invasion ≥ 50 %), LG	39 (76.5 %)	38 (71.7 %)	
IIIC1 st, LG	7 (13.7 %)	1 (1.9 %)	
IIIC1 st, HG	0	0	
Lymphovascular Space Invasion (LVSI), n (%)			0.999
Absent/Minimal (< 5 vessels)	41 (80.4 %)	51 (96.1 %)	
Substantial	10 (19.6 %)	2 (3.9 %)	
Adjuvant Therapy, n (%)			
Intracavitary radiation therapy (IRT)	29 (56.8 %)	40 (75.5%)	
RT+ IRT	1 (2 %)	1 (1.9 %)	
Chemotherapy + RT	6 (11.7 %)	0 (0 %)	
No adjuvant therapy	8 (15.6 %)	12 (22.6 %)	
Postoperative Complications (Clavien-Dindo I-III), n (%)			
Symptomatic lymphocysts/lymphorrhea	1 (1.9 %)	7 (13.2 %)	0.236
Lower limb lymphedema (at 12 months)	0 (0 %)	5 (9.4 %)	0.150
Others (infection, thrombosis, etc.)	0 (0 %)	2 (3.7 %)	0.999

либо поздним обращением за консультацией к радиотерапевту (позднее 60 дней). В сравнении с контрольной группой: 40/53 (75,5 %) пациенток получили ВЛТ, 1/53 (1,9 %) пациентки получила ЛТ + ВЛТ, 12/53 (22,6 %) пациенток адъювантную терапию не получили по тем же причинам.

Общая частота послеоперационных осложнений составила 14,4 % (15/104). Выявлены статистически значимые и клинически важные различия между группами БСЛУ и системной ЛАЭ (табл. 2). В группе БСЛУ общая частота осложнений составила 1,9 % (1/51 случай лимфоциты). Лимфедема не зарегистрирована (0 %). В группе системной ЛАЭ частота осложнений была достоверно выше 22,6 % (12/53) в сравнении с группой БСЛУ, из них 13,2 % (7/53 случаев) — симптоматические лимфоциты, и 9,4 % (5/53 случаев) — лимфедема ($p = 0,236$ и $p = 0,150$ соответственно по точному критерию Фишера; для всех специфических осложнений ЛАЭ $p < 0,001$ при сравнении долей).

За период медианы наблюдения 26,5 мес. в исследуемой когорте зарегистрировано 5/104 (4,8 %) случаев рецидива заболевания (табл. 3). Распределение рецидивов между группами было статистически сопоставимым: в группе БСЛУ рецидив развился у 2/51 (3,9 %) пациентки, в группе системной ЛАЭ — у 3/53 (5,7 %) пациенток ($p = 1,000$, точный критерий Фишера).

Ключевыми прогностическими факторами развития рецидива в исследовании явились: отказ от адъювантной ВЛТ: три из пяти рецидивов (60 %) произошли у пациенток, не получивших ВЛТ. При этом среди пациенток, получивших стандартную ВЛТ, частота рецидивов была минимальной и сопоставимой между группами (3,3 % в группе БСЛУ — 1/(29+1) vs 2,4 % в группе ЛАЭ — 2/(40+1)).

В группе БСЛУ: у 1/2 (50 %) — изолированный влагалищный рецидив, и у 1/2 (50 %) — регионарный рецидив с поражением тазовых и парааортальных ЛУ.

Таблица 3. Клинико-патологические характеристики пациенток с рецидивами

Пациент	Группа	Время до рецидива (мес.)	Локализация	FIGO2009	Гистологическая градация	LVSI	ВЛТ
1	БСЛУ	10	Тазовые+парааорт. ЛУ	IA	высокая	+	+
2	БСЛУ	9	Влагалище	IA	высокая	+	-
3	ЛАЭ	11	Влагалище	IB	низкая	-	+
4	ЛАЭ	31	Влагалище	IA	высокая	-	-
5	ЛАЭ	31	Влагалище	IB	низкая	-	+

Table 3. Clinicopathological characteristics of patients with disease recurrence

Patient	Group	Time to Recurrence (months)	Site of Recurrence	FIGO 2009 Stage	Histologic Grade	LVSI	IRT
1	SLNB	10	Pelvic & Para-aortic LNs	IA	High	+	+
2	SLNB	9	Vagina	IA	High	+	-
3	LND	11	Vagina	IB	Low	-	+
4	LND	31	Vagina	IA	High	-	-
5	LND	31	Vagina	IB	Low	-	+

Таблица 4. Клиническая характеристика пациенток с раком эндометрия (РЭ), вошедших в исследование (n = 59)

Промежуточный риск	БСЛУ (n = 22 (37,3 %))	ЛАЭ (n = 37 (62,7 %))
Низкая, IB	18 (81,8 %)	30 (81,1 %)
Высокая, IA	4 (18,2 %)	7 (18,9 %)

Table 4. Baseline clinical characteristics of endometrial cancer patients included in the study (n = 59)

Intermediate Risk	SLNB (n = 22, 37.3 %)	LND (n = 37, 62.7 %)
Low grade, IB	18 (81.8 %)	30 (81.1 %)
High grade, IA	4 (18.2 %)	7 (18.9 %)

В группе ЛАЭ: все три (100 %) рецидива были изолированными влагалищными.

Наличие лимфоваскулярной инвазии (LVSI): две из трех (66,7 %) пациенток с рецидивом имели выраженную лимфоваскулярную инвазию.

Для анализа безрецидивной выживаемости в экспериментальной группе БСЛУ против группы системной ЛАЭ была отдельно выделена «идеальная модель» пациентов. В этой группе были отобраны только те больные, которые завершили полную программу комбинированного лечения 59/104 (56,7 %), подходящие под критерии промежуточного риска, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с января 2022 по сентябрь 2025 г. Из этой группы исключены пациенты с дополнительными факторами риска, такие как мутация p53, выраженная LVSI. Всем пациентам данной категории проведена ВЛТ (100 %). Возраст и ИМТ сопоставимы с данными общей табл. 1.

Подходящие под «идеальную модель» пациентки с РЭ промежуточного риска в группе БСЛУ — 22/51 (37,3 %) больных, в контрольной группе системной ЛАЭ — 37/53 (62,7 %) пациентов. Соотношение пациентов по степени дифференцировки и глубины инвазии представлено в табл. 4.

У данной категории пациентов зарегистрирован 1/37 рецидивов после ПГЭ, системной ЛАЭ через 31 мес. после первичной операции, что составляет 2,7 против 0 % после БСЛУ (0/22).

Медиана времени до рецидива составила 25,7 мес. (диапазон: 9–31 мес.), в группе БСЛУ — в среднем, через 9,5 мес., группе ЛАЭ — через 24,3 мес.

Обсуждение

Точная хирургическая верификация состояния регионарных ЛУ с помощью флуоресцентного трассера ICG с методикой ультрастадирования (выявлен один микрометастаз) послужила изменению программы адъювантной терапии. Можно предположить, что расширение программы послеоперационной терапии привело к увеличению безрецидивного периода у пациенток с IIIc1 стадией (FIGO 2009) [11]. С учетом нашего исследования, показатель безрецидивной выживаемости при БСЛУ сохраняется такой же, как и после системной ЛАЭ.

Анализ рецидивов также подтвердил первостепенное значение биологических характеристик опухоли и проведение адъювантной терапии. Все рецидивы развились в подгруппе p53-дикого типа, а наличие LVSI и высокой градации (G3) стало ключевым фактором риска,

особенно при отказе от адъювантной ВЛТ. Наличие LVSI является важным прогностическим фактором и по новой классификации FIGO 2023 этот показатель влияет на стратификацию пациенток по группам риска и стадиям заболевания [6]. Это подчеркивает необходимость персонализированного назначения адъювантной терапии на основе комплекса патологоанатомических и ИГХ характеристик, а в последующем и молекулярных характеристик (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn) согласно новой классификации FIGO 2023 [6].

Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациенток с РЭ промежуточного риска после БСЛУ с ультрастадированием статистически не отличается от таковой после системной ЛАЭ (96,1 vs 94,3 %, $p > 0,05$), несмотря на то, что в группе БСЛУ было достоверно больше пациенток с неблагоприятными прогностическими факторами (выраженная LVSI: 19,6 vs 3,9 %; $p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что БСЛУ в сочетании с ультрастадированием позволяет корректно выявить пациенток, нуждающихся в интенсификации лечения.

Можно сделать вывод, что системная ЛАЭ не предотвращает локальные рецидивы даже у пациенток с p53-диким типом и без LVSI. 3/3 (100 %) изолированных влагалищных рецидива — в группе системной ЛАЭ у пациенток с наиболее благоприятным профилем (p53wt, LVSI-). И у 2/3 (66,7 %) пациенток из группы ЛАЭ проведена адъювантная терапия ВЛТ. Данный результат наглядно демонстрирует, что расширение объема операции не компенсирует адекватность адъювантной терапии и не влияет на риск локального прогрессирования.

В то же время применение БСЛУ позволяет достичь значительного, статистически подтвержденного снижения частоты специфических послеоперационных осложнений (лимфокист, лимфедем) по сравнению с системной ЛАЭ (1,9 vs 22,6 %).

Проведенный анализ демонстрирует прямую корреляцию между объемом лимфодиссекции и риском развития специфических осложнений. Системная ЛАЭ, характеризующаяся удалением большего числа ЛУ (медиана 17 против 4 в группе БСЛУ, $p < 0,001$), ассоциирована с 7-кратным увеличением риска лимфокист и значительным ростом риска развития хронической лимфедемы, что согласуется с данными международных исследований (ASTECS, SEPAL, SHREC-trial) [14].

Выводы

Метод БСЛУ с использованием флуоресцентного трассера ICG обеспечивает значительные периперационные преимущества, включая

сокращение времени операции и снижение интраоперационной кровопотери. Наиболее весомым преимуществом методики БСЛУ является существенное снижение риска лимфедемы нижних конечностей и образования симптоматических лимфокист.

Хотелось бы отметить, что наличие факторов риска, таких как LVSI, p53, отсутствие проведения ВЛТ в адьювантном режиме играют не менее важную роль в появлении рецидива заболевания, нежели объем лимфодиссекции. В данном случае ЛАЭ «играет» стадирующую, а не лечебную роль. И при правильной технике выполнения БСЛУ может заменить системную ЛАЭ при РЭ промежуточного риска.

Таким образом, внедрение БСЛУ в клиническую практику для пациенток с РЭ промежуточного риска представляется обоснованным решением, позволяющим сохранить высокую точность стадирования при одновременном сохранении показателей безрецидивной и общей выживаемости и улучшении качества жизни пациенток.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локально-этическим комитетом.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). Written informed consent was obtained from all participants. This type of research is exempt from review by a local ethics committee.

Участие авторов

Берлев И.В. — разработка дизайна исследования;
Колесникова Е.А. — обзор публикаций, написание текста, научное редактирование статьи;
Городнова Т.В. — научное редактирование статьи;
Трифанов Ю.Н., Яковлева М.Г. — обзор публикаций.
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

Berlev I.V. — study design;
Kolesnikova E.A. — literature review, manuscript drafting, and scientific editing;
Gorodnova T.V. — scientific editing;
Trifanov Yu.N., Yakovleva M.G. — literature review.

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. Мерабишвили В.М., Урманчеева А.Ф., Бахидзе Е.В., et al. Злокачественные новообразования тела матки (C54): заболеваемость, смертность и выживаемость больных в Северо-Западном федеральном округе России (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2025; (1): 72-84.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-72-84>. [Merabishvili V.M., Urmancheeva A.F., Bakhidze E.V., et al. Malignant neoplasms of the uterine body (C54): morbidity, mortality and survival of patients in the Northwestern Federal District of Russia (population study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; (1): 72-84.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-72-84>. (In Rus)].
2. Ибрагимов З.Н., Микая Н.А., Трифанов Ю.Н., et al. Детекция сигнальных лимфатических узлов индоцианином зеленым (ICG) у больных раком эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2020; (1): 105-111.-DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.105-111>. [Ibragimov Z.N., Mikaya N.A., Trifanov Yu.N., et al. Detection of sentinel lymph nodes using indocyanine green (ICG) in patients with endometrial cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (1): 105-111.-DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.105-111>. (In Rus)].
3. Capozzi V.A., Rosati A., Maglietta G., et al. Long-term survival outcomes in high-risk endometrial cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone versus lymphadenectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2023; 33(7): 1013-1020.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004314>.
4. Persson J., Salehi S., Bollino M., et al. Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer*. 2019; 116:77-85.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.025>.
5. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 77-85.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.025>.
6. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.14923> (27.01.2026).
7. Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023; 162(2): 383-394.-DOI: <https://doi.org/10.1097/or.2022.8427>.
8. National Cancer Institute. Endometrial Cancer Treatment - General Information about Endometrial Cancer. 2019.-URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>.
9. Peters E.E.M., León-Castillo A., Smit V.T.H.B.M., et al. Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2022; 41(3): 220-226.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000806>.
10. Zhu L., Sun X., Bai W. Nomograms for predicting cancer-specific and overall survival among patients with endometrial carcinoma: A SEER based study. *Front Oncol*. 2020; 10: 269.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00269>.

11. Jaafar E., Gaultier V., Wohrer H., et al. Impact of sentinel lymph node mapping on survival in patients with high-risk endometrial cancer in the early stage: A matched cohort study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024; 165(2): 677-684.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15315>.
12. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med.* 2016; 375(8): 794-798.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1606602>.
13. Cao S., Fan Y., Zhang Y., et al. Recurrence and survival of patients with stage III endometrial cancer after radical surgery followed by adjuvant chemo- or chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023; 23: 31.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10482-x>.
14. Nasioudis D., Byrne M., Ko E.M., et al. The impact of sentinel lymph node sampling versus traditional lymphadenectomy on the survival of patients with stage IIIC endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(6): 840-845.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002450>.
15. Perelli F., Fera E.A., Giusti M., et al. Pelvic sentinel lymph node biopsy for endometrial cancer with multi-modal infrared signal technology: A video article. *Healthcare (Basel).* 2024; 12(17): 1752.-DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare12171752>.
16. Shi J., Shi Z., Chen Q., Bian C. The progress and prospect of sentinel lymph node mapping in endometrial carcinoma. *Front Med.* 2023; 10: 1306343.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1306343>.
17. Tientong K., Klumnak C. The 3 years overall survival rate in the women with stage III endometrial cancer across different sequences of adjuvant chemotherapy or radiation therapy. *Thai J Obstet Gynaecol.* 2023; 31: 447-455.-URL: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/tjog/article/download/260990/180285/1072437>.
18. Zhang S., Zheng J., Zhu D. Long-term outcomes in patients with endometrial cancer after sentinel lymph node biopsy versus lymphadenectomy alone: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2025; 15: 1584447.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1584447>.
19. Клинические рекомендации. Рак тела матки и саркомы матки. MedElement. 2024-2026.-URL: <https://diseases.medelement.com/disease/рак-тела-матки-и-саркомы-матки-кр-рф-2024/18537> (27.01.2026). [Clinical recommendations. Uterine cancer and uterine sarcomas. MedElement. 2024-2026.-URL: <https://diseases.medelement.com/disease/рак-тела-матки-и-саркомы-матки-кр-рф-2024/18537> (27.01.2026) (In Rus)].
20. Zhu M., Jia N., Huang F., et al. Whether intermediate-risk stage 1A, grade 1/2, endometrioid endometrial cancer patients with lesions larger than 2 cm warrant lymph node dissection? *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 696.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3671-0>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061125/>.

Поступила в редакцию / Received / 10.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Екатерина Александровна Колесникова / Ekaterina A. Kolesnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5166-5671>.

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

Татьяна Васильевна Городнова / Tatiana V. Gorodnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>.

Юрий Николаевич Трифанов / Yuri N. Trifanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3530-887X>.

Мария Георгиевна Яковлева / Maria G. Yakovleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1593-6771>.





© К.О. Кондратьева^{1,4}, А.А. Джалилова¹, И.Г. Каргальская, Г.А. Ткаченко³,
 А.В. Салпагарова¹, Е.Н. Потравко¹, К.А. Макарова¹, Т.Ю. Семглазова^{1,2}, Б.С. Каспаров¹

Особенности сексуального функционирования женщин после лечения онкогинекологических заболеваний

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Kristina O. Kondrateva^{1,4}, Anastasia A. Dzhaliilova¹, Irina G. Kargalskaja, Galina A. Tkachenko³,
 Arina V. Salpagarova¹, Ekaterina N. Potravko¹, Kristina A. Makarova¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2},
 Boris S. Kasparov¹

Features of Women's Sexual Functioning After Treatment for Gynecological Cancers

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

³Federal State Budgetary Institution "Central Clinical Hospital with Polyclinic" of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В статье представлены результаты исследования особенностей сексуального функционирования пациенток после комплексного лечения онкогинекологических заболеваний (рака тела матки, рака шейки матки, рака яичников). В настоящее время, по мере роста показателей излечиваемости этих видов рака, все более актуальной становится проблема качества жизни, возвращения к нормальному функционированию, интимные отношения в котором играют важную роль.

Цель. Определение клиничко-психологических факторов, оказывающих влияние на сексуальную функцию у женщин, завершивших противоопухолевое лечение.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 83 пациентки основной группы со средним возрастом $48,3 \pm 9,1$ года, завершившие лечение по поводу ранних стадий онкогинекологических заболеваний (I–II стадии), и 50 женщин контрольной группы, сопоставимых по возрасту ($46,2 \pm 8,4$ года) и семейному положению. Все пациентки основной группы находились в состоянии ремиссии от 6 до 60 мес. после окончания лечения. Использовался комплекс валидированных методик: Индекс женского сексуального функционирования (FSFI), Шкала образа тела (BIS), Шкала близости в отношениях (PAIR), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Опросник оценки утомляемости FACIT-F, а также авторская анкета для оценки клиничко-демографических параметров.

Результаты. Анализ данных выявил статистически значимое снижение показателей сексуальной функции у пациенток основной группы по сравнению с контрольной (общий балл FSFI — $17,2 \pm 5,8$ против $28,5 \pm 4,1$; $p < 0,001$).

Introduction. The article presents the results of a study on the features of sexual functioning in patients after comprehensive treatment for gynecological cancers (uterine body, cervical, and ovarian cancers). As cure rates for these cancers improve, the quality of life and the return to normal functioning, where intimate relationships play a crucial role, have become increasingly important issues.

Aim. The aim of the study was to identify the clinical and psychological factors affecting sexual function in women who have completed anticancer treatment.

Materials and Methods. A prospective study included 83 patients in the main group (mean age 48.3 ± 9.1 years) who completed treatment for early-stage (I–II) gynecological cancers, and 50 women in a control group, matched for age (46.2 ± 8.4 years) and marital status. All patients in the main group were in remission for 6 to 60 months post-treatment. A set of validated instruments was used: the Female Sexual Function Index (FSFI), Body Image Scale (BIS), Personal Assessment of Intimacy in Relationships (PAIR) questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), FACIT-Fatigue scale, and a custom clinical and demographic questionnaire.

Results. Data analysis revealed a statistically significant decrease in sexual function parameters in the main group compared to the control group (total FSFI score: 17.2 ± 5.8 vs 28.5 ± 4.1 ; $p < 0.001$). The impairments were generalized, affecting all domains of sexual function: desire (2.4 ± 1.1 vs 4.3 ± 0.9), arousal (3.1 ± 1.4 vs 5.2 ± 0.7), lubrication (3.3 ± 1.6 vs 5.5 ± 0.5), orgasm (3.0 ± 1.7 vs 5.1 ± 0.8),

Нарушения носили генерализованный характер, затрагивая все домены сексуальной функции: желание ($2,4 \pm 1,1$ против $4,3 \pm 0,9$), возбуждение ($3,1 \pm 1,4$ против $5,2 \pm 0,7$), смазку ($3,3 \pm 1,6$ против $5,5 \pm 0,5$), оргазм ($3,0 \pm 1,7$ против $5,1 \pm 0,8$), удовлетворенность ($4,0 \pm 1,8$ против $5,4 \pm 0,6$) и боль ($3,4 \pm 1,9$ против $5,0 \pm 0,7$). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил значимое влияние двух групп факторов: физических — наличия хронической тазовой боли ($\beta = -2,85$; $p < 0,001$), состояния ятрогенной менопаузы ($\beta = -2,41$; $p < 0,001$), перенесенной лучевой терапии ($\beta = -2,10$; $p < 0,001$), выраженной утомляемости ($\beta = -1,92$; $p = 0,001$); и социально-психологических — нарушения образа тела ($\beta = -3,15$; $p < 0,001$), симптомов депрессии ($\beta = -2,68$; $p < 0,001$), низкого качества коммуникации с партнером ($\beta = -1,75$; $p = 0,001$).

Заключение. Полученные данные убедительно демонстрируют необходимость разработки комплексных программ психосексуальной реабилитации.

Ключевые слова: онкогинекология; рак шейки матки; рак тела матки; рак яичников; сексуальное функционирование; качество жизни; психосексуальная реабилитация

Для цитирования: Кондратьева К.О., Джалилова А.А., Каргальская И.Г., Ткаченко Г.А., Салпагарова А.В., Потравко Е.Н., Макарова К.А., Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С. Особенности сексуального функционирования женщин после лечения онкогинекологических заболеваний. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 337-347.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2536>

✉ Контакты: Кондратьева Кристина Орхановна, cris.condratiewa@yandex.ru

Введение

Онкогинекологические заболевания (рак шейки матки, тела матки, яичников, вульвы и влагалища) представляют собой значимую медико-социальную проблему, оказывающую комплексное и многогранное влияние на все аспекты жизни женщины [1]. В фокусе клинической практики традиционно находятся вопросы диагностики, эффективного лечения и выживаемости, что, безусловно, является приоритетом. Однако по мере роста показателей излечиваемости этих видов рака все более актуальной становится проблема качества жизни, возвращения к нормальному функционированию, интимные отношения в котором играют важную роль [2, 3].

В отличие от рака молочной железы, где вопросы телесного образа и сексуальности стали предметом активного изучения, специфические проблемы онкогинекологических пациенток долгое время оставались в тени. Это представляется серьезным упущением, поскольку органы репродуктивной системы неразрывно связаны с женской идентичностью, сексуальностью и психоэмоциональным благополучием. Все основные виды противоопухолевого лечения — радикальная хирургия, лучевая терапия и химиотерапия — оказывают прямое повреждающее воздействие на анатомические структуры и физиологические процессы, обеспечивающие сексуальную функцию [4].

Сatisfaction ($4,0 \pm 1,8$ vs $5,4 \pm 0,6$), and pain ($3,4 \pm 1,9$ vs $5,0 \pm 0,7$). Multivariate regression analysis confirmed the significant independent impact of two groups of factors: physical — presence of chronic pelvic pain ($\beta = -2,85$; $p < 0,001$), iatrogenic menopause ($\beta = -2,41$; $p < 0,001$), previous radiotherapy ($\beta = -2,10$; $p < 0,001$), and severe fatigue ($\beta = -1,92$; $p = 0,001$); and 2) Psychosocial factors — body image disturbance ($\beta = -3,15$; $p < 0,001$), depressive symptoms ($\beta = -2,68$; $p < 0,001$), and poor communication with the partner ($\beta = -1,75$; $p = 0,001$).

Conclusion. The findings strongly demonstrate the necessity of developing comprehensive psychosexual rehabilitation programs.

Keywords: gynecologic oncology; cervical cancer; uterine corpus cancer; ovarian cancer; sexual functioning; quality of life; psychosexual rehabilitation

For Citation: Kristina O. Kondratieva, Anastasia A. Dzhalilova, Irina G. Kargalskaja, Galina A. Tkachenko, Arina V. Salpagarova, Ekaterina N. Potravko, Kristina A. Makarova, Tatiana Yu. Semiglazova, Boris S. Kasparov. Features of women's sexual functioning after treatment for gynecological cancers. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 337-347.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2536>

Хирургическое лечение может приводить к сокращению длины влагалища, нарушению иннервации и кровоснабжения тазовой области, изменению анатомии вульвы, а также к преждевременной менопаузе при удалении яичников [5]. Лучевая терапия, особенно на область малого таза, вызывает фиброз тканей, снижение эластичности влагалища, стеноз и нарушение вагинальной смазки вследствие повреждения слизистых оболочек и железистой ткани [6]. Химиотерапевтические агенты, индуцируя яичниковую недостаточность, приводят к резкому дефициту половых гормонов, что проявляется в атрофических вагинитах, диспареунии и снижении либидо [7].

В результате распространенность сексуальной дисфункции в данной популяции достигает критически высоких показателей, превышающих 50–70 % в зависимости от нозологии и вида лечения [8]. Структура нарушений носит комплексный характер и включает такие симптомы, как диспареуния (болезненный половой акт), вагинальная сухость и атрофия, снижение или потеря либидо, трудности достижения оргазма или аноргазмия, сокращение длины и емкости влагалища, делающее половой акт невозможным [9].

Важно подчеркнуть, что нарушения сексуального функционирования носят не только физиологический, но и глубоко психологический характер. Онкологический диагноз и агрессивное лечение становятся источником тяжелой

психологической травмы, провоцируя развитие депрессивных и тревожных расстройств, изменение телесного образа, снижение самооценки и чувства женственности. Страх рецидива, ощущение утраты здоровья и изменение динамики взаимоотношений в паре создают дополнительные барьеры для возобновления интимной жизни [10].

Таким образом, сексуальная дисфункция у онкогинекологических пациенток представляет собой биопсихосоциальную проблему, возникающую на стыке соматических последствий лечения, психоэмоционального реагирования и социально-ролевых изменений. Несмотря на очевидную значимость, данная тема по-прежнему недостаточно интегрирована в стандартные алгоритмы реабилитационной помощи. В связи с этим целью настоящего исследования является определение факторов, влияющих на изменение сексуального функционирования пациенток, перенесших лечение по поводу рака органов репродуктивной системы.

Материалы и методы

В 2022–2025 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было проведено одномоментное (поперечное) исследование особенностей сексуального функционирования женщин после комплексного противоопухолевого лечения опухолей репродуктивной системы. Основную группу составили 83 женщины, прошедшие радикальное лечение по поводу онкогинекологических заболеваний (рака шейки матки, тела матки, яичников, вульвы) не менее 6 мес. и не более пяти лет назад на момент включения в исследование. Контрольная группа была сформирована методом подбора пар (*matched controls*) и включала 50 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и семейному положению. Критерии не включения для основной группы: рецидив заболевания, тяжелые психические расстройства, препятствующие заполнению опросников, и отсутствие постоянного полового партнера в течение года до постановки диагноза. Критерии исключения из контрольной группы: наличие диагностированных хронических заболеваний в стадии декомпенсации, которые могут вызывать сексуальную дисфункцию (тяжелого сахарного диабета с нейропатией, декомпенсированных заболеваний щитовидной железы, сердечной недостаточности и пр.); наличие психических расстройств; беременность или период лактации на момент исследования; прием лекарственных препаратов, существенно влияющих на сексуальную функцию (например, антидепрессантов (СИОЗС), антипсихотиков, гормональных контрацептивов и т.д.).

Характеристики исследуемой выборки

Социально-демографические и клинические характеристики пациенток основной и контрольной групп представлены в табл. 1. Основная ($n = 83$) и контрольная группа ($n = 50$) были сопоставимы по возрасту ($p = 0,215$) и семейному положению ($p = 0,184$), что исключает влияние этих факторов на межгрупповые различия в показателях сексуальной функции.

Как видно из табл. 1, в основной группе преобладали пациентки с раком шейки матки (42,2 %) и раком тела матки (33,7 %). Среднее время, прошедшее с момента окончания лечения, составило $24,5 \pm 15,8$ мес. Ключевым различием между группами был менопаузальный статус: в основной группе 61,4 % пациенток находились в состоянии ятрогенной менопаузы, индуцированной лечением, в то время как в контрольной группе большинство женщин (84,0 %) были репродуктивного возраста ($p < 0,001$), что отражает одно из основных последствий противоопухолевой терапии — преждевременное наступление менопаузы.

Методы сбора данных и инструменты

Для сбора данных использовался комплекс валидированных опросников:

1. Индекс женского сексуального функционирования (Female Sexual Function Index — FSFI): 19 вопросов, оценивающих шесть доменов сексуальной функции (желание, возбуждение, смазка, оргазм, удовлетворение, боль) и общий балл. Общий балл $\leq 26,55$ считается диагностическим критерием сексуальной дисфункции [17].
2. Шкала образа тела (Body Image Scale — BIS): 10 вопросов, оценивающих восприятие пациенткой изменений в своем теле и внешности после лечения.
3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): использовалась субшкала депрессии (HADS-D). Балл ≥ 8 указывал на клинически значимые симптомы депрессии.
4. Шкала оценки утомляемости (FACIT-Fatigue).
5. Авторская анкета, включающая социально-демографические и клинические данные (вид лечения, время с момента окончания лечения, менопаузальный статус, наличие хронической боли).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0. Уровень статистической значимости (p -value) был установлен на уровне $p < 0,05$.

Описательная статистика

Для описания количественных показателей, распределение которых соответствовало нормальному по критерию Шапиро – Уилка,

Таблица 1. Социально-демографические и клинические характеристики участниц исследования

Характеристика	Основная группа (n = 83)	Контрольная группа (n = 50)	p-value
Возраст, лет (M ± SD)	48,3 ± 9,1	46,2 ± 8,4	0,215*
Семейное положение (n, %)			0,184**
Состоит в браке/партнерстве	55 (66,3 %)	38 (76,0 %)	
Не состоит в отношениях	28 (33,7 %)	12 (24,0 %)	
Образование (n, %)			0,452**
Высшее	45 (54,2 %)	30 (60,0 %)	
Среднее специальное	38 (45,8 %)	20 (40,0 %)	
Время с окончания лечения, мес. (M ± SD)	24,5 ± 15,8	—	—
Нозологическая форма (n, %)			—
Рак шейки матки	35 (42,2 %)	—	—
Рак тела матки	28 (33,7 %)	—	—
Рак яичников	15 (18,1 %)	—	—
Рак вульвы	5 (6,0 %)	—	—
Вид лечения (n, %)			—
Только хирургическое	30 (36,1 %)	—	—
Хирургическое + лучевая терапия	28 (33,7 %)	—	—
Хирургическое + химиотерапия	25 (30,1 %)	—	—
Менопаузальный статус (n, %)			< 0,001**
Ятрогенная менопауза	51 (61,4 %)	0 (0 %)	
Естественная менопауза	12 (14,5 %)	8 (16,0 %)	
Репродуктивный возраст	20 (24,1 %)	42 (84,0 %)	

Примечание: M ± SD — среднее арифметическое ± стандартное отклонение; * t-критерий Стьюдента для независимых выборок; ** критерий хи-квадрат (χ^2).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of study participants

Characteristic	Main (Patient) Group (n = 83)	Control Group (n = 50)	p-value
Age, years (M ± SD)	48.3 ± 9.1	46.2 ± 8.4	0.215*
Marital status (n, %)			0.184**
Married / in a partnership	55 (66.3 %)	38 (76.0 %)	
Not in a relationship	28 (33.7 %)	12 (24.0 %)	
Education (n, %)			0.452**
University Degree	45 (54.2 %)	30 (60.0 %)	
Vocational/Secondary Education	38 (45.8 %)	20 (40.0 %)	
Time since treatment end, months (M ± SD)	24.5 ± 15.8	—	—
Cancer type (n, %)			—
Cervical cancer	35 (42.2 %)	—	—
Uterine body cancer	28 (33.7 %)	—	—
Ovarian cancer	15 (18.1 %)	—	—
Vulvar cancer	5 (6.0 %)	—	—
Treatment (n, %)			—
Surgery Only	30 (36.1 %)	—	—
Surgical + radiotherapy	28 (33.7 %)	—	—
Surgical + chemotherapy	25 (30.1 %)	—	—
Menopausal status (n, %)			< 0.001**
Iatrogenic menopause	51 (61.4 %)	0 (0 %)	
Natural menopause	12 (14.5 %)	8 (16.0 %)	
Reproductive age	20 (24.1 %)	42 (84.0 %)	

Note: M ± SD, Arithmetic mean ± standard deviation; *Student's t-test for independent samples; **Chi-square test (χ^2).

использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные и порядковые переменные описывались с помощью абсолютных частот и процентов (n, %).

Сравнительный анализ

Для сравнения средних показателей FSFI и других количественных параметров между основной и контрольной группами использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении и U-критерий Манна — Уитни — при его нарушении. Для сравнения более чем двух подгрупп (например, в зависимости от вида лечения) применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим пост-хок тестом Тьюки для множественных сравнений. Сравнение частот категориальных переменных между группами проводилось с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера, если более 20 % ожидаемых частот были меньше 5.

Анализ связей

Для оценки взаимосвязи между количественными показателями (например, между баллами BIS и общим баллом FSFI) вычислялся коэффициент корреляции Пирсона (r).

Многофакторный анализ

Для выявления независимых факторов, ассоциированных с сексуальной дисфункцией, был построен множественный линейный регрессионный анализ по методу ENTER (одновременного включения переменных). В качестве зависимой переменной использовался общий балл FSFI.

Таблица 2. Сравнение показателей FSFI между основной и контрольной группами

Домен FSFI	Основная группа (n = 83) M ± SD	Контрольная группа (n = 50) M ± SD	t-критерий Стьюдента	p-value
Желание	2,4 ± 1,1	4,3 ± 0,9	t(131) = 10,45	< 0,001
Возбуждение	3,1 ± 1,4	5,2 ± 0,7	t(131) = 10,89	< 0,001
Смазка	3,3 ± 1,6	5,5 ± 0,5	t(131) = 10,33	< 0,001
Оргазм	3,0 ± 1,7	5,1 ± 0,8	t(131) = 9,12	< 0,001
Удовлетворение	4,0 ± 1,8	5,4 ± 0,6	t(131) = 5,78	< 0,001
Боль	3,4 ± 1,9	5,0 ± 0,7	t(131) = 6,15	< 0,001
Общий балл	17,2 ± 5,8	28,5 ± 4,1	t(131) = 12,94	< 0,001

Table 2. Comparison of Female Sexual Function Index (FSFI) scores between patient and control groups

FSFI domain	Patient group (n = 83) M ± SD	Control group (n = 50) M ± SD	Student's t-test	p-value
Desire	2.4 ± 1.1	4.3 ± 0.9	t(131) = 10.45	< 0.001
Arousal	3.1 ± 1.4	5.2 ± 0.7	t(131) = 10.89	< 0.001
Lubrication	3.3 ± 1.6	5.5 ± 0.5	t(131) = 10.33	< 0.001
Orgasm	3.0 ± 1.7	5.1 ± 0.8	t(131) = 9.12	< 0.001
Satisfaction	4.0 ± 1.8	5.4 ± 0.6	t(131) = 5.78	< 0.001
Pain	3.4 ± 1.9	5.0 ± 0.7	t(131) = 6.15	< 0.001
Total score	17.2 ± 5.8	28.5 ± 4.1	t(131) = 12.94	< 0.001

Таблица 3. Корреляции между общим баллом FSFI и другими показателями (n = 83)

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p-value
Нарушение образа тела (BIS)	–0,72	< 0,001
Симптомы депрессии (HADS-D)	–0,65	< 0,001
Уровень утомляемости (FACIT-F)	0,58	< 0,001
Качество коммуникации с партнером	0,51	< 0,001

Table 3. Correlations between FSFI total score and other measures (n = 83)

Indicator	Pearson correlation coefficient (r)	p-value
Body Image Disturbance (BIS)	–0.72	< 0.001
Depressive Symptoms (HADS-D)	–0.65	< 0.001
Fatigue Level (FACIT-F)	0.58	< 0.001
Quality of Communication with Partner (PAIR)	0.51	< 0.001

В модель включались переменные, показавшие значимую связь в однофакторном анализе ($p < 0,1$). Для оценки мультиколлинеарности использовался коэффициент инфляции дисперсии (VIF); значения $VIF < 3,0$ свидетельствовали об отсутствии значимой мультиколлинеарности между предикторами.

Оценка мощности исследования

При объеме выборки $n = 83$, уровне значимости $\alpha = 0,05$ и ожидаемом размере эффекта $f^2 = 0,15$ (средний эффект) расчетная мощность анализа множественной регрессии с восьмью предикторами составляла 0,82, что является удовлетворительным значением ($> 0,8$).

Результаты

Общая характеристика сексуальной дисфункции

Анализ данных с использованием опросника Female Sexual Function Index (FSFI) выявил статистически значимое снижение показателей сексуальной функции у онкогинекологических пациенток ($n = 83$) по сравнению с контрольной группой здоровых женщин ($n = 50$). Общий средний балл FSFI в исследуемой группе составил $17,2 \pm 5,8$, что достоверно ниже показателя контрольной группы ($28,5 \pm 4,1$; $t(131) = 12,94$, $p < 0,001$) и свидетельствует о клинически выраженной сексуальной дисфункции (пороговое

значение $\leq 26,55$) [17]. Сравнение показателей по отдельным доменам FSFI продемонстрировало генерализованный характер нарушений.

Корреляционный анализ выявил значимые отрицательные связи между общим баллом FSFI и ключевыми психологическими параметрами. Наблюдались сильная отрицательная корреляция с нарушениями образа тела ($r = -0,72$, $p < 0,001$) и симптомы депрессии ($r = -0,68$, $p < 0,001$), а также умеренная отрицательная корреляция с уровнем утомляемости ($r = -0,51$, $p < 0,001$).

Влияние вида лечения на образ тела и сексуальную функцию

Сравнение подгрупп пациенток в зависимости от вида полученного лечения выявило значимые различия. Распределение пациенток по группам лечения: «только хирургия» ($n = 25$), «хирургия + ЛТ» ($n = 30$), «только ХТ» ($n = 28$).

Нарушения образа тела, оцененные с помощью опросника Body Image Scale (BIS), были статистически более выражены у пациенток, перенесших радикальные хирургические вмешательства и лучевую терапию (ЛТ) ($F(2, 80) = 7,84$, $p = 0,001$).

По шкале BIS группа «Хирургия + ЛТ» значимо отличалась от групп «Только хирургия» ($p = 0,012$) и «Только ХТ» ($p < 0,001$). По домену «Боль» группа «Хирургия + ЛТ» значимо отличалась от группы «Только ХТ» ($p = 0,025$).

Таблица 4. Влияние вида лечения на образ тела и отдельные домены FSFI

Показатель	Только хирургия ($n = 25$) $M \pm SD$	Хирургия + ЛТ ($n = 30$) $M \pm SD$	Только ХТ ($n = 28$) $M \pm SD$	p-value (ANOVA)	F-критерий / p-value	Пост-хок тест (Тьюки)
BIS	$12,8 \pm 5,1$	$18,5 \pm 6,2$	$10,2 \pm 4,3$	0,001	$F(2,80) = 8,74$, $p < 0,001$	Хирургия + ЛТ > Хирургия*, Хирургия + ЛТ > Только ХТ**
FSFI: Боль	$3,9 \pm 1,8$	$2,8 \pm 1,5$	$3,8 \pm 1,7$	0,018	$F(2,80) = 4,12$, $p = 0,020$	Хирургия + ЛТ < Только ХТ*
FSFI: Смазка	$3,8 \pm 1,5$	$2,5 \pm 1,3$	$3,6 \pm 1,6$	0,005	$F(2,80) = 7,65$, $p = 0,001$	Хирургия + ЛТ < Только ХТ**, Хирургия + ЛТ < Хирургия

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия.

Table 4. Impact of treatment modality on body image disturbance and specific FSFI domains

Indicator	Surgery only ($n = 25$) $M \pm SD$	Surgery + RT ($n = 30$) $M \pm SD$	CT only ($n = 28$) $M \pm SD$	p-value (ANOVA)	F-test / p-value	Post-hoc Test (Tukey)
BIS	12.8 ± 5.1	18.5 ± 6.2	10.2 ± 4.3	0,001	$F(2,80) = 8.74$, $p < 0.001$	Surgery + RT > Surgery*, Surgery + RT > CT only**
FSFI: Pain	3.9 ± 1.8	2.8 ± 1.5	3.8 ± 1.7	0,018	$F(2,80) = 4.12$, $p = 0.020$	Surgery + RT < CT only*
FSFI: Lubrication	3.8 ± 1.5	2.5 ± 1.3	3.6 ± 1.6	0,005	$F(2,80) = 7.65$, $p = 0.001$	Surgery + RT < CT only**, Surgery + RT < Surgery

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, BIS, Body Image Scale; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy.

Результаты многофакторного регрессионного анализа

Для определения независимых предикторов сексуальной дисфункции был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ (метод ENTER), где зависимой переменной выступал общий балл FSFI. В модель были включены переменные, показавшие значимую связь в однофакторном анализе. Модель в целом оказалась статистически значимой ($F(8, 74) = 16,42$, $p < 0,001$) и объясняла 64 % дисперсии зависимой переменной ($R^2 = 0,64$, скорректированный $R^2 = 0,60$). Анализ мультиколлинеарности показал, что все значения VIF

находились в диапазоне от 1,1 до 2,3, что указывает на ее отсутствие.

Анализ подтвердил, что нарушение образа тела являлось наиболее мощным независимым предиктором сексуальной дисфункции (стандартизованный $\beta = -0,34$, $p < 0,001$). Среди физических факторов наибольший негативный вклад вносили хроническая тазовая боль (стандартизованный $\beta = -0,28$, $p < 0,001$) и менопаузальный статус (стандартизованный $\beta = -0,25$, $p < 0,001$). Симптомы депрессии (стандартизованный $\beta = -0,30$, $p < 0,001$) и проблемы в отношениях с партнером также достоверно и независимо ассоциировались со снижением общего балла FSFI.

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с сексуальной дисфункцией (многофакторный линейный регрессионный анализ)

Фактор	В-коэффициент	Стандартизованный β -коэффициент	Стандартная ошибка	p-value	95 %-ный доверительный интервал для β
Физические факторы					
Наличие хронической тазовой боли	-2,85	-0,28	0,71	< 0,001	[-4,26; -1,44]
Состояние ятрогенной менопаузы	-2,41	-0,25	0,63	< 0,001	[-3,66; -1,16]
Перенесенная лучевая терапия	-2,10	-0,22	0,58	< 0,001	[-3,25; -0,95]
Выраженная утомляемость	-1,92	-0,19	0,55	0,001	[-3,01; -0,83]
Психосоциальные факторы					
Нарушение образа тела (BIS)	-3,15	-0,34	0,69	< 0,001	[-4,52; -1,78]
Симптомы депрессии (HADS-D ≥ 8)	-2,68	-0,30	0,65	< 0,001	[-3,97; -1,39]
Низкое качество коммуникации с партнером	-1,75	-0,18	0,49	0,001	[-2,72; -0,78]
Отсутствие сексуальной активности > 6 мес.	-1,60	-0,14	0,52	0,003	[-2,63; -0,57]

Примечание: β -коэффициент показывает, на сколько баллов снижается общий показатель FSFI при наличии/увеличении данного фактора. Стандартизованный β -коэффициент позволяет сравнить силу влияния факторов.

Table 5. Factors associated with sexual dysfunction (multivariate linear regression analysis)

Factor	B-coefficient (unstandardized)	Standardized β -coefficient	Standard error	p-value	95 % confidence interval for β
Physical factors					
Presence of chronic pelvic pain	-2.85	-0.28	0.71	< 0.001	[-4.26; -1.44]
Iatrogenic menopause	-2.41	-0.25	0.63	< 0.001	[-3.66; -1.16]
History of radiotherapy	-2.10	-0.22	0.58	< 0.001	[-3.25; -0.95]
Severe fatigue	-1.92	-0.19	0.55	0.001	[-3.01; -0.83]
Psychosocial factors					
Body Image Disturbance (BIS)	-3.15	-0.34	0.69	< 0.001	[-4.52; -1.78]
Depressive symptoms (HADS-D ≥ 8)	-2.68	-0.30	0.65	< 0.001	[-3.97; -1.39]
Poor partner communication	-1.75	-0.18	0.49	0.001	[-2.72; -0.78]
Sexual inactivity (>6 months)	-1.60	-0.14	0.52	0.003	[-2.63; -0.57]

Note: The β -coefficient indicates the magnitude of decrease (in points) in the total Female Sexual Function Index (FSFI) score associated with the presence or increase of a given factor. The standardized β -coefficient allows for comparison of the relative strength of influence among different factors.

Таким образом, полученные данные убедительно демонстрируют, что сексуальная дисфункция у онкогинекологических пациенток является мультифакторным состоянием, в формировании которого в равной степени участвуют как органические последствия лечения, так и глубокие психосоциальные нарушения.

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует высокую распространенность и мультифакторную природу сексуальной дисфункции у пациенток, перенесших лечение по поводу онкогинекологических заболеваний. Полученные данные находятся в полном соответствии с результатами международных исследований, которые единодушно констатируют, что проблемы в интимной сфере являются одним из наиболее тяжелых и стойких последствий противоопухолевой терапии, существенно снижая качество ремиссии [11].

Генерализованный характер сексуальной дисфункции

Выявленное статистически значимое снижение общего балла FSFI (17,2 против 28,5 в контроле) и всех его доменов подтверждает, что нарушения носят не изолированный, а системный характер. Особенно выраженное снижение либидо (2,4) согласуется с работами, указывающими на центральную роль психологических и гормональных факторов в регуляции полового влечения. Метаанализ Е. Gilbert и J.M. Ussher (2011) подчеркивает, что снижение либидо является краеугольным камнем сексуальной дисфункции у онкогинекологических пациенток, поскольку затрагивает мотивационный компонент сексуальности [12]. Высокая частота и выраженность диспареунии и вагинальной сухости, особенно в группе лучевой терапии, напрямую коррелируют с данными о прямом повреждающем действии радиации на слизистую влагалища, приводящем к фиброзу, гиповаскуляризации и разрушению железистой ткани. Исследование Т. Miles и N. Johnson (2014) демонстрирует, что использование вагинальных дилататоров в сочетании с местными эстрогенами значительно снижает риск развития тяжелого вагинального стеноза [6].

Влияние вида лечения: ключевая роль комплексного подхода

Наши данные наглядно показывают, что наиболее тяжелые нарушения образа тела и специфические сексуальные проблемы возникают при комбинированном лечении, особенно с включением лучевой терапии. Это согласуется с исследованиями, где пациентки после сочетанной хирургии и ЛТ сообщали о наибольшем

чувстве утраты женственности и изменении телесной целостности. Радикальные операции, такие как вульвэктомия, напрямую затрагивают зоны, связанные с сексуальным *response*, что в сочетании с видимыми рубцами создает двойной — функциональный и эстетический — удар по самооценке и сексуальности. Исследование С.М. Wilson и соавт. (2021) выявило, что нарушения образа тела после радикальных операций напрямую коррелируют с показателями избегания интимной близости [9].

Биопсихосоциальная модель как основа для понимания проблемы

Многофакторный регрессионный анализ подтвердил комплексную природу сексуальной дисфункции. Наиболее мощным предиктором оказалось нарушение образа тела ($\beta = -3,15$), что перекликается с современными концепциями, рассматривающими телесное «Я» как центральный элемент женской сексуальности. Онкологическое заболевание и его лечение нарушают целостность этого образа, вызывая чувство стыда, отвержения собственного тела и потери привлекательности, что закономерно подавляет сексуальное желание и мотивацию. Систематический обзор А.К. Yoder и соавт. (2023) подтверждает, что нарушения образа тела опосредуют связь между объективными последствиями лечения и субъективным переживанием сексуальной дисфункции [13].

Среди физических факторов ключевая роль хронической тазовой боли и ятрогенной менопаузы ожидаема и документирована в литературе. Однако наше исследование добавляет весомости тезису о том, что эти факторы не действуют изолированно. Боль во время полового акта (диспареуния) быстро приводит к формированию «синдрома избегания» — страху перед сексуальной активностью, что в свою очередь усугубляет вагинальную атрофию и ухудшает коммуникацию с партнером, создавая порочный круг.

Выявленная сильная связь с симптомами депрессии и качеством коммуникации с партнером подчеркивает социально-психологический контекст проблемы. Депрессия сама по себе является известной причиной снижения либидо и аноргазмии, а в контексте онкологического заболевания она усугубляет чувство безнадежности и изоляции. Открытое обсуждение проблем в паре напротив является протективным фактором и предиктором успешной сексуальной адаптации.

Клинические и организационные выводы

Полученные результаты позволяют сформулировать ряд практических рекомендаций:

1. *Рутинный скрининг:* оценка сексуальной функции с помощью валидизированных опросников (например, FSFI) должна стать обяза-

тельным компонентом регулярного наблюдения за онкогинекологическими пациентками.

2. *Проактивное информирование*: необходимо до начала лечения открыто информировать пациенток о потенциальном влиянии терапии на сексуальную функцию, развеивая мифы и предлагая реалистичные ожидания.

3. *Интеграция помощи*: создание алгоритмов направления к смежным специалистам является насущной необходимостью. Врач-онкогинеколог должен выступать координатором, при необходимости направляя пациентку к сексологу, онкопсихологу и гинекологу-эндокринологу.

Ограничения исследования

К ограничениям работы можно отнести ее перекрестный дизайн, который не позволяет установить причинно-следственные связи, а лишь ассоциации. Кроме того, выборка была сформирована из пациенток одного медицинского учреждения, что может ограничивать генерализацию результатов. Для получения более надежных данных необходим проспективный лонгитюдный анализ, подобный масштабному когортному исследованию J. Carter и соавт. (2023), которое отслеживает динамику сексуальной функции в течение пяти лет после лечения [1].

Заключение

Проведенное исследование убедительно демонстрирует, что проблемы сексуального здоровья у пациенток, перенесших лечение онкогинекологических заболеваний, носят системный и стойкий характер. Полученные данные выявили не только высокую распространенность сексуальной дисфункции, но и ее сложный мультифакторный генез, где органические последствия лечения тесно переплетаются с глубокими психосоциальными изменениями. Особую значимость имеет установление того факта, что нарушения образа тела становятся центральным звеном в патогенезе сексуальных расстройств, превосходя по своему вкладу даже такие значимые физические факторы, как хроническая тазовая боль и менопаузальные нарушения.

Клиническая значимость работы определяется возможностью выделить на основе полученных результатов группы риска по развитию тяжелых форм сексуальной дисфункции. К ним относятся пациентки, получившие комбинированное лечение с включением лучевой терапии, женщины с сохраняющимся болевым синдромом, а также пациентки с выявленными признаками депрессии и нарушениями партнерских отношений. Для этих категорий больных особенно актуально

своевременное назначение комплексной реабилитации, включающей как медицинскую, так и психологическую помощь.

Перспективы дальнейших исследований видятся в нескольких направлениях. Во-первых, необходимо проведение лонгитюдных исследований для изучения динамики сексуальных нарушений на различных этапах онкологического заболевания — от момента постановки диагноза до отдаленных периодов ремиссии. Во-вторых, представляет интерес разработка и валидация интервенций, направленных на коррекцию конкретных видов сексуальной дисфункции с учетом типа проведенного противоопухолевого лечения. Особого внимания заслуживает изучение эффективности различных моделей психологической помощи, включая когнитивно-поведенческую терапию, ориентированную на телесный образ, и парное консультирование.

Организационные выводы исследования подчеркивают необходимость создания многоуровневой системы помощи, где координация между онкологом, гинекологом, психотерапевтом и сексологом будет осуществляться в рамках единого реабилитационного маршрута. Важнейшим элементом такой системы должно стать образование медицинских работников, направленное на преодоление табуированности темы сексуальности в общении с онкологическими больными и формирование навыков деликатного обсуждения интимных проблем.

В более широком контексте полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих парадигм онкологической помощи, где традиционный акцент на выживаемости должен быть дополнен не менее важным фокусом на качество жизни. Реабилитация сексуального здоровья должна рассматриваться не как факультативная услуга, а как неотъемлемая часть комплексной помощи онкогинекологическим пациенткам. Такой целостный подход, учитывающий не только медицинские, но и психосоциальные аспекты, может обеспечить полноценную реинтеграцию женщины в нормальную жизнь после перенесенного онкологического заболевания.

Особую значимость приобретает разработка персонализированных программ реабилитации, учитывающих тип проведенного лечения, возраст пациентки, особенности ее сексуального анамнеза и качество партнерских отношений. Современная онкогинекология должна стремиться к созданию условий, при которых излечение от рака не будет сопровождаться утратой возможности для полноценной интимной жизни и сохранения женской идентичности. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят не только увеличить продолжительность

жизни пациенток, но и обеспечить ее достойное качество на всех этапах онкологического заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Одобрение Локального этического комитета (ЛЭК) не получали по причине пилотного и поискового характера исследования. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

Formal approval from the Local Ethics Committee (LEC) was not sought for this pilot, exploratory study. All participants provided written informed consent to partake in the research.

Участие авторов

Кондратьева К.О. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста;

Джалилова А.А. — сбор материала, написание текста, редактирование;

Каргальская И.Г., Ткаченко Г.А. — сбор материала, редактирование;

Салпагарова А.В., Потравко Е.Н., Макарова К.А. — сбор материала;

Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С. — 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

Kondrateva K.O.: study conception and design, data collection, and manuscript drafting;

Dzhalilova A.A.: data collection, manuscript drafting, and editing;

Kargalskaja I.G., Tkachenko G.A.: data collection and editing;

Salpagarova A.V., Potravko E.N., Makarova K.A.: data collection;

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Carter J., Rowland K., Chi D., et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecologic Oncology*. 2005; 97(1): 90-95.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.12.019>.
2. Ткаченко Г.А., Степанова А.М. Комплексная реабилитация сексуальных нарушений у женщин после радикального лечения рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2021; 40(4): 63-67.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-108-114>. [Tkachenko G.A., Stepanova A.M. Comprehensive rehabilitation of sexual dysfunctions in women after radical treatment of breast cancer. *Oncogynecology*. 2021; 40(4): 63-67.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-108-114> (In Rus)].
3. Кондратьева К.О., Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С. Особенности сексуальности женщин после лечения рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(1): 108-14.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-108-114>. [Kondrateva K.O., Semiglazova T.Yu., Kasparov B.S. Features of sexuality among breast cancer women after comprehensive treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(1): 108-14.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-108-114> (In Rus)].
4. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. Под ред. А.М. Беляева, В.А. Чулковой, Т.Ю. Семиглазовой, М.В. Рогачева. СПб: Любавич. 2017: 352. [Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Management. Ed. by Belyaev A.M., Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Rogachev M.V. St. Petersburg: Lyubavich. 2017: 352 (In Rus)].
5. Asakitogum D.A., Nutor J.J., Pozzar R., et al. Systematic review of the literature on multiple co-occurring symptoms in patients receiving treatment for gynecologic cancers. *Semin Oncol Nurs*. 2024; 40(1): 151572.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151572>.
6. Miles T., Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(9): CD007291.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007291.pub3>.
7. Shylasree T.S., Ranade R., Kattepur A.K., et al. Quality of life in long term survivors of cervical cancer: A cross sectional study. *Indian J Cancer*. 2021; 58(2): 171-178.-DOI: https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_712_18.
8. Chang C.P., Wilson C.M., Rowe K., et al. Sexual dysfunction among gynecologic cancer survivors in a population-based cohort study. *Support Care Cancer*. 2022; 31(1): 51.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07469-6>.
9. Wilson C.M., McGuire D.B., Rodgers B.L., et al. Body image, sexuality, and sexual functioning in women with gynecologic cancer: An integrative review of the literature and implications for research. *Cancer Nurs*. 2021; 44(5): E252-E286.-DOI: <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000818>.
10. Shams M., Coman C., Fatone F., et al. The impact of gynecologic cancer on female sexuality in Europe and MENA (Middle East and North Africa): a literature review. *Sex Med Rev*. 2024; 12(4): 587-599.-DOI: <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qeae039>.
11. Aykol A.S., Dissiz M. The impact of gynecological cancers on women's marital satisfaction, spousal support, and quality of life: a cross-sectional comparative study. *BMC Women's Health*. 2025; 25(1): 456.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-025-04027-0>.
12. Gilbert E., Ussher J.M., Perz J. Sexuality after gynaecological cancer: a review of the material, intrapsychic, and discursive aspects of treatment on women's sexual-wellbeing. *Maturitas*. 2011; 70(1): 42-57.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.06.013>.
13. Yoder A.K., Dong E., Yu X., et al. Effect of quality of life on radiation adherence for patients with cervical cancer in an urban safety net health system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023; 116(1): 182-190.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.10.013>.

Поступила в редакцию / Received / 12.11.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 08.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Кристина Орхановна Кондратьева / Kristina O. Kondrateva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-1703>; eLibrary SPIN: 8095-9896.

Анастасия Андреевна Джалилова / Anastasia A. Dzhaililova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3465-8896>; eLibrary SPIN: 4547-7287.

Ирина Геннадьевна Каргальская / Irina G. Kargalskaja / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-6261-0607>; eLibrary SPIN: 6285-7304.

Галина Андреевна Ткаченко / Galina A. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>; eLibrary SPIN: 1790-3626.

Арина Владимировна Салпагарова / Arina V. Salpagarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2954-9505>.

Екатерина Николаевна Потравко / Ekaterina N. Potravko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8090-5866>.

Кристина Андреевна Макарова / Kristina A. Makarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4816-2070>.

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

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>; eLibrary SPIN: 1789-1260.





© В.К. Лядов¹⁻³, М.Р. Гарипов¹, А.Н. Москаленко¹, А.С. Невров²

Сравнительная оценка эффективности флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в стандартной (15 мг) и редуцированной (5 мг) дозировке в хирургии рака левой половины толстой кишки: рандомизированное клиническое исследование

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Российская Федерация

© Vladimir K. Lyadov¹⁻³, Marat R. Garipov¹, Alexey N. Moskalenko¹, Andrey S. Nevrov²

Comparative Efficacy of Standard-Dose (15 mg) versus Reduced-Dose (5 mg) Indocyanine Green Fluorescence Angiography in Left-Sided Colon Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial

¹City Clinical Hospital named S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician I.A. Savitsky, Moscow, the Russian Federation

³Novokuznetsk State Medical Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, the Russian Federation

Введение. Несостоятельность колоректального анастомоза остается серьезным осложнением после резекций толстой кишки, приводя к увеличению летальности, повторным операциям и ухудшению качества жизни пациентов. Хотя интраоперационная флюоресцентная ангиография с индоцианином зеленым (ICG) улучшает оценку перфузии кишечной стенки и показала уменьшение частоты данного осложнения в предыдущих исследованиях, ее широкое применение ограничено высокой стоимостью препарата и отсутствием стандартизированных дозировок. Впервые в мировой клинической практике будет проведено исследование с целью сравнить эффективность стандартной (15 мг) и редуцированной (5 мг) доз ICG в хирургии рака левой половины толстой кишки.

Материалы и методы. Исследование представляет собой проспективное двойное слепое рандомизированное испытание (исследование отсутствия различий по дизайну), в которое планируется включить 60 пациентов (по 30 в каждую группу). Критерии включения: возраст 18–85 лет, гистологически подтвержденный рак левой половины толстой кишки (cT1-4bN0-2bM0-1), плановая резекция с формированием первичного анастомоза. Основные конечные точки включают: 1. Качество интраоперационной флюоресценции ICG по пятибалльной шкале Likert; 2. Частоту изменения хода операции (высоты пересечения ободочной кишки). 3. Частоту несостоятельности анастомоза (в т. ч. клинически незначимой), диагностируемую по уровню С-реактивного белка (на вторые и четвертые сутки) и данным КТ с контрастированием (на пятые сутки или по мере клинической необходимости). Вмешательство заключает-

Introduction. Colorectal anastomotic leakage remains a severe complication following colon resections, leading to increased mortality, reoperations, and diminished patient quality of life. Although intraoperative fluorescence angiography with indocyanine green (ICG) enhances intestinal wall perfusion assessment and has demonstrated reduced complication rates in prior studies, its widespread adoption is limited by high drug costs and the absence of standardized dosing regimens. This study represents the first global clinical investigation to compare the efficacy of standard (15 mg) versus reduced (5 mg) ICG doses in left-sided colon cancer surgery.

Materials and methods. This is a prospective, double-blind, randomized non-inferiority trial planned to enroll 60 patients (30 per group). Inclusion criteria: age 18–85 years, histologically confirmed left-sided colon cancer (cT1-4bN0-2bM0-1), scheduled resection with primary anastomosis. Primary endpoints include: 1. Intraoperative ICG fluorescence quality assessed via a 5-point Likert scale; 2. Frequency of surgical plan modifications (resection height) based on perfusion assessment; 3. Incidence of anastomotic leakage (including clinically insignificant), diagnosed by C-reactive protein levels (days 2 and 4) and contrast-enhanced CT findings (day 5 or as clinically indicated). The intervention involves bolus administration of ICG at 15 mg or 5 mg following bowel mobilization. The hypothesis posits that the reduced dose (5 mg) is non-inferior to the standard dose (15 mg) for perfusion visualization efficiency. As a pilot study, power calculations

ся в болюсном введении ICG в дозе 15 или 5 мг после мобилизации кишки. Гипотеза исследования предполагает, что редуцированная доза (5 мг) не уступает стандартной (15 мг) по эффективности визуализации перфузии. Из-за пилотного характера исследования расчет мощности не проводился, а объем обоснован практической целесообразностью.

Выводы. Подтверждение эквивалентности редуцированной дозы ICG (5 мг) стандартной (15 мг) позволит сократить стоимость методики в пять раз, что сделает ее более доступной для широкого клинического применения. Это может привести к снижению частоты послеоперационных осложнений при снижении затрат ресурсов здравоохранения. В перспективе работа может способствовать оптимизации хирургического лечения колоректального рака, сочетая клиническую эффективность с экономической выгодой.

Ключевые слова: рак толстой кишки; колоректальный рак; индоцианин зеленый; интраоперационная флюоресцентная ангиография

Для цитирования: Лядов В.К., Гарипов М.Р., Москаленко А.Н., Невров А.С. Сравнительная оценка эффективности флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым в стандартной (15 мг) и редуцированной (5 мг) дозировке в хирургии рака левой половины толстой кишки: рандомизированное клиническое исследование. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 348-354.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2418>

✉ Контакты: Невров Андрей Сергеевич, andynerv@mail.ru

Введение

Колоректальный рак занимает третье место по частоте и второе — по смертности среди злокачественных новообразований [1]. В России ежегодно диагностируется около 40 тыс. новых случаев колоректального рака, при этом более 40 % пациентов требуют хирургического лечения [2]. Несостоятельность колоректального анастомоза развивается после 1,5–23 % плановых резекций толстой кишки в зависимости от локализации опухоли, состояния пациента, оснащенности и опыта операционной бригады [3–5]. Несостоятельность анастомоза является важной причиной послеоперационной летальности, повышает частоту повторных операций, продолжительность госпитализации, ухудшает последующее качество жизни пациентов из-за необходимости формирования колостомы.

Среди причин возникновения несостоятельности кишечного анастомоза важнейшее значение имеет дефицит кровоснабжения соединяемых участков кишечной трубки. Субъективные методы оценки кровоснабжения стенки кишки (по окраске или наличию пульсирующего кровотока в краевом сосуде) не позволяют уверенно прогнозировать последующее развитие ишемии. В связи с этим в последние годы был разработан и внедрен в мировую клиническую практику метод интраоперационной флюоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (далее — ICG) для объективной оценки перфузии кишечной стенки. Наиболее крупный на сегодняшний день систематический обзор литературы и мета-

were not performed, with sample size justified by practical feasibility.

Conclusion. Confirmation of equivalence between the reduced ICG dose (5 mg) and the standard dose (15 mg) would reduce the procedural cost fivefold, enhancing accessibility for widespread clinical use. This approach could potentially decrease postoperative complication rates while optimizing healthcare resource utilization. Ultimately, this work may contribute to refining colorectal cancer surgical protocols by balancing clinical efficacy with economic efficiency.

Keywords: colon cancer; colorectal cancer; indocyanine green; intraoperative fluorescence angiography

For Citation: Vladimir K. Lyadov, Marat R. Garipov, Alexey N. Moskalenko, Andrey S. Nevrov. Comparative efficacy of standard-dose (15 mg) versus reduced-dose (5 mg) indocyanine green fluorescence angiography in left-sided colon cancer surgery: A randomized clinical trial. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 348-354.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2418>

анализ обобщает результаты 32 исследований, в т. ч. три проспективных рандомизированных, и включает результаты лечения более 11 тыс. пациентов [6]. Применение ICG в рамках рандомизированных исследований показало снижение частоты несостоятельности анастомоза с 12,1 до 8,1 % ($p = 0,04$), что позволяет рекомендовать данную методику для рутинной клинической практики [6].

В то же время широкое внедрение ICG в практику хирургической колопроктологии затруднено высокой стоимостью препарата и отсутствием общепризнанной методологии его применения, а также некоторым сохраняющимся субъективизмом при оценке интенсивности флуоресценции. Так, в инструкции к применению препарата Индоцианин зеленый (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия) указано, что препарат применяется в диагностических целях для диагностики нарушений кровоснабжения, в т. ч. микроциркуляции, вводится внутривенно, болюсно, в дозировке 0,1–0,3 мг/кг массы тела при циркуляторной диагностике (7–21 мг на пациента с массой тела 70 кг). С клинической точки зрения нужно отметить, что в наиболее крупных рандомизированных исследованиях PILLAR-II [7] и FLAG [8] использовались различные дозировки: 0,05–0,01 (3,75–7,5) и 0,2 мг/кг (14 мг для пациента массой 70 кг) соответственно. При этом в обоих исследованиях приемлемая с точки зрения хирургов флуоресценция отмечена во всех наблюдениях.

С нашей точки зрения, проспективное сравнение клинической эффективности вышеприве-

денных дозировок ICG (15 против 5 мг) является важным этапом на пути к более широкому распространению методики благодаря стандартизации методологии и снижению стоимости.

Материалы и методы

Планируемое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование инициировано специалистами отделения онкологии № 4 Онкологического центра № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы. Дизайн клинического исследования одобрен на заседании Проблемной комиссии учреждения, протокол № 1 от 24.12.2025 — локальным этическим комитетом, протокол № 1.2025 от 17.01.2025. Исследование является частично спонсируемым — индоцианин зеленый предоставляется ООО «Лайф Сайнсес ОХФК» в рамках договора пожертвования. Обследование и лечение пациентов соответствует актуальным клиническим рекомендациям [9] и проводится в рамках ОМС.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Рандомизация выполняется централизованно с сокрытием последовательности, по схеме переменного-блочной рандомизации со случайным выбором размеров блоков 4 и 6. В качестве единственного стратификационного фактора используется высота анастомоза: 1) ≤ 6 см от зубчатой линии (низкий/колоанальный анастомоз); 2) > 6 см (высокий колоректальный или другие анастомозы).

Списки распределения генерируются заранее и хранятся в защищенном доступе; назначение группы раскрывается только после фиксации страты для конкретного пациента. Аллокация пациентов производится последовательно в пределах соответствующей страты. В связи с отсутствием различий по субъективной оценке флуоресценции хирургами в ранее опубликованных

работах выбран дизайн исследования — отсутствия различий (*non-inferiority trial*).

Цель исследования: оптимизация метода интраоперационной флуоресцентной ангиографии с ICG для оценки перфузии низводимого участка ободочной кишки при радикальных вмешательствах по поводу опухолей левой половины толстой кишки.

Конечные точки исследования: 1. Качество интраоперационной флуоресценции ICG по пятибалльной шкале Likert (рис. 2); 2. Частота изменения хода операции (высоты пересечения ободочной кишки); 3. Частота несостоятельности анастомоза.

Критерии включения: возраст от 18 до 85 лет, гистологически подтвержденный рак левой половины толстой кишки, в т. ч. прямой, cT1-4bN0-2bM0-1, плановая резекция участка левой половины толстой кишки (резекция левых отделов ободочной кишки, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, передняя резекция прямой кишки) с формированием первичного анастомоза. Критерии не включения: наличие в анамнезе аллергической реакции на йодсодержащие препараты, а также ранее выполненная резекция левой половины толстой кишки; отказ от участия в исследовании.

Таким образом, исследуемая популяция — операбельные пациенты со злокачественными опухолями левой половины толстой кишки, которым планируется резекция с формированием первичного анастомоза. Исследование будет проводиться в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации, положениями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006 г., Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Личные данные пациентов третьим лицам не передаются. Все проспективно набранные

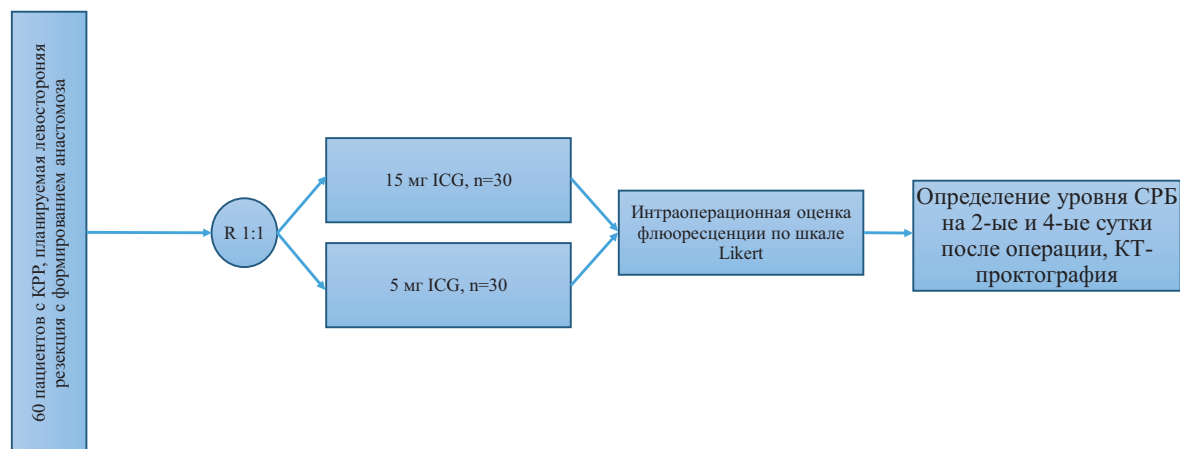


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Шкала Likert, оценка удовлетворённости хирурга визуализацией перфузии толстой кишки при использовании индоцианина зеленого

ФИО пациента: _____

№ истории болезни: _____

Эндохирургическая система: Karl Storz Rubina/Da Vinci Xi



Рис. 2. Шкала Likert, оценка удовлетворённости хирурга визуализацией перфузии толстой кишки при использовании индоцианина зеленого

Fig. 2. Surgeon-rated Likert scale for assessing intraoperative colon perfusion visualization quality with indocyanine green (ICG)

пациенты перед оперативным вмешательством будут информированы о проводимом исследовании, и им после ознакомления будет предложено подписать информированное согласие.

Оперативное вмешательство будет проведено тремя опытными хирургами (ВКЛ, МРГ, АНМ), выполнившими самостоятельно более 100 подобных колоректальных операций по поводу рака. В исследовании допускаются открытые, лапароскопические и робот-ассистированные вмешательства. Флуоресценция будет оценена при помощи систем визуализации Karl Storz IMAGE1 S™ Rubina или Da Vinci Xi.

Учитывая пилотный характер исследования, статистический расчет мощности исследования не проводился, поэтому в исследование планируется включить 60 пациентов — 30 человек в группу со стандартной дозировкой ICG (15 мг) и 30 в группу с редуцированной дозой (5 мг).

Введение препарата внутривенно болюсно будет осуществляться после пересечения кишки на уровне дистальной границы резекции, мобилизации низводимого участка толстой кишки, перед пересечением на уровне проксимальной границы резекции. Вскрытие конверта и введение препарата осуществляется независимым специалистом (процедурная медсестра отделения онкологии № 4). Хирурги и пациенты не осведомлены об используемой дозировке препарата. Далее оперирующим хирургом будет субъективно оцениваться качество флуоресценции

стенки низводимого участка толстой кишки при помощи пятибалльной шкалы Likert.

Для изучения частоты несостоятельности анастомоза, в т. ч. клинически незначимой, на вторые и четвертые сутки после оперативного вмешательства каждому больному, включенному в исследование, будет проводится оценка уровня С-реактивного белка. На пятые сутки послеоперационного периода либо по мере клинической необходимости всем пациентам будет проводиться компьютерная томография с внутривенным и внутрисосудистым контрастированием.

Расслепление и статистический анализ планируются по завершении набора всех участников. Для выявления различий между двумя группами по качеству флуоресценции каждой процедуре будет присвоена ранговая оценка от 1 до 5 согласно шкале Likert, далее каждому показателю по шкале будет присвоена бинарная оценка (Likert ≥ 4 или < 4) со стратифицированной оценкой разницы долей. Порог «отсутствия различий» — 10 %. Снижение доли пациентов с хорошей/отличной визуализацией не более чем на 10 % считается клинически допустимым. Для выявления статистических различий между группами будет использоваться непараметрический тест Манна — Уитни. Кроме того, планируется провести количественный анализ флуоресценции, используя параметры T0 (время от инъекции раствора ICG до начала флуоресценции региона интереса), Fmax (максимальное

значение флуоресценции ICG), Tmax (время от начала флуоресценции в регионе интереса до достижения максимального значения флуоресценции), S (отношение Fmax/Tmax, что означает скорость достижения пикового значения флуоресценции) [10]. Расчет и анализ данных параметров будет осуществляться в программной среде ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, США, доступна по адресу <https://imagej.net/ij/>).

Обсуждение

В настоящее время оценка кровоснабжения анастомозируемых участков кишечника у одного пациента требует применения 25 мг ICG, поскольку в одном флаконе содержится 25 мг препарата, а приготовленный раствор хранению после разведения не подлежит и должен быть использован немедленно. При подтверждении равной эффективности дозровок 15 и 5 мг возможно использование одного флакона, содержащего 5 мг препарата, что позволит снизить цену исследования в пять раз. Кроме того, медико-социальная значимость исследования заключается в том, что более широкое внедрение в практику вышеописанной методики будет способствовать повышению безопасности резекций толстой кишки и снижению их стоимости благодаря уменьшению числа тяжелых осложнений.

Критерии включения пациентов разработаны с учетом ранее проведенных исследований и сформулированы максимально широко, чтобы избежать возможной ошибки отбора. Однако включение пациентов только с диагнозом колоректального рака представляет некоторые ограничения, т. к. формирование первичного колоректального анастомоза является этапом различных вмешательств, выполняемых не только по поводу рака толстой кишки. Также следует отметить, что методика оценки флуоресценции остается субъективной и зависит только от хирурга, оценивающего интенсивность свечения и другие сопутствующие факторы. На данный момент на рынке присутствует отечественная система, позволяющая количественно оценить интенсивность кровотока по степени флуоресценции (ICG-система MAPC, ОАО «ИИАИ», Россия), однако она недоступна в нашем учреждении. Исходя из проблемы субъективности оценки флуоресценции, критерий «ослепления» хирургов кажется нам критически важным при инициации исследования. Двойное ослепление позволит избежать предвзятости при оценке флуоресценции. Кроме того, недостатком исследования является сравнительно небольшой объем выборки пациентов. Поскольку на момент публикации нам не удалось об-

наружить в мировой литературе проспективные исследования или другие работы, сравнивающие применение стандартной и редуцированной дозировки ICG в клинической практике, мы считаем данную работу гипотезообразующей для будущих аналогичных испытаний. В литературе существуют немногочисленные данные в отношении предиктивной способности качества перфузии кишечной стенки, количественными параметрами (T0, Tmax, Fmax и S (Fmax/Tmax)) при операциях на левой половине толстой кишки [10]. В первой подобной работе исследователи определили пороговое значение Fmax (52 условные единицы (UE)), ниже которого у всех пациентов в их когорте наблюдалась несостоятельность колоректального анастомоза в раннем послеоперационном периоде. В свою очередь, отхождение стула после операции на вторые сутки и ранее чаще наблюдалось у пациентов с Tmax = 27,7 сек, когда значение 38,5 сек ассоциировалось с отсутствием стула в первые двое суток [11].

В работе Iwamoto и соавт. [12] значение T0, равное $37,5 \pm 17,1$ сек, ассоциировалось с несостоятельностью колоректального анастомоза, в то время как в группе без данного осложнения среднее значение находилось в диапазоне $11 \pm 13,1$ сек.

Критерии оценки по шкале Likert сфокусированы на интерпретируемости изображения, а не на абсолютных параметрах сигнала, что нивелирует вариабельность, связанную с техническими и физиологическими факторами. Ранее подобный вариант оценки эффективности флуоресценции был апробирован Bourdel и соавт. в ходе оценки кровоснабжения прямой кишки в хирургии эндометриоза [13]. Низкие баллы (1–2) соответствуют непригодности данных для клинического использования, средний балл (3) указывает на необходимость интеграции с клиническим опытом, и использовании данного метода как «дополнительного» в принятии решения. Высокие баллы (4–5) отражают высокую диагностическую уверенность и четкую визуализацию зоны демаркации. Шкала Likert, по нашему мнению, позволит эффективно стратифицировать пациентов в ходе операции и объективно оценить различия качества флуоресценции между стандартной и редуцированной дозировкой ICG.

Отсутствие стандартизации дозы препарата, программного обеспечения, методики регистрации флуоресценции накладывает очевидные ограничения на интеграцию данного подхода в клиническую практику. Мы убеждены, что накопление опыта количественного анализа флуоресценции является важным шагом к большей объективизации оценки перфузии анастомозируемого участка толстой кишки.

Заключение

Впервые в мировой клинической практике будет проведено сравнительное исследование по оценке эффективности интраоперационной флюоресцентной ангиографии с ICG в стандартной (15 мг) и редуцированной (5 мг) дозировке. Подтверждение равной эффективности дозировок 5 и 15 мг позволит сократить расходы на проведение данного исследования в пять раз, что сделает методику более доступной для широкого внедрения в клиническую практику. Кроме того, снижение количества используемого препарата без потери эффективности позволит улучшить результаты лечения, снизив его стоимость.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование является частично спонсируемым — индоцианин зеленый предоставляется ООО «Лайф Сайнесс ОХФК» в рамках договора пожертвования.

Funding

This study received partial sponsorship. The diagnostic agent indocyanine green was provided as a material grant by Life Science OHFK LLC under a donation agreement.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы. Протокол № 1.2025 от 17.01.2025.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Protocol No. 1.2025, dated January 17, 2025).

Участие авторов

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

Authors' contributions

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.-URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/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.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute — Branch of NMRC for Radiology, Ministry of Health of Russia. 2024: 276.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (In Rus)].

3. Heuvelings D.J., Mollema O., van Kuijk S.M., et al. Quality of reporting on anastomotic leaks in colorectal cancer trials: A systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2024; 67(11): 1383-401.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000003475>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11477855>.
4. Gielen A.H., Heuvelings D.J., Sylla P., et al. Impact of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery on quality of life: A systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2025; 68(2): 154-70.-DOI: <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000003478>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39440840>.
5. Meyer J., Joshi H., Buchs N.C., et al. Fluorescence angiography likely protects against anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Surg Endosc.* 2022; 36(10): 7775-80.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09255-1>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35508666>.
6. Safiejko K., Tarkowski R., Kozłowski T.P., et al. Safety and efficacy of indocyanine green in colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of 11,047 patients. *Cancers.* 2022; 14(4): 1036.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14041036>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8869881>.
7. Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E., et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PIL-LAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015; 220(1): 82-92.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25451666>.
8. Alekseev M., Rybakov E., Shelygin Y., et al. A study investigating the perfusion of colorectal anastomoses using fluorescence angiography: results of the FLAG randomized trial. *Colorectal Dis.* 2020; 22(9): 1147-53.-DOI: <https://doi.org/10.1111/codi.15037>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189424>.
9. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., et al. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s21): 263-322.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.-URL: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Colon, rectosigmoid junction and rectal cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1.1. *Malignant Tumours.* 2024; 14(3s21): 263-322.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.-URL: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14> (In Rus)].
10. Kong W., Wang B., Niu Q., et al. Quantitative evaluation of anastomotic perfusion during colorectal surgery via indocyanine green fluorescence angiography: a narrative re-

- view. *Ann Transl Med.* 2022; 10(24): 1402.-DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-22-5312>.-URL: <https://atm.amegroups.org/article/view/106306/html>.
11. Wada T., Kawada K., Takahashi R., et al. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2017; 31: 4184-93.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5475-3>.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00464-017-5475-3>.
 12. Iwamoto H., Matsuda K., Hayami S., et al. Quantitative indocyanine green fluorescence imaging used to predict anastomotic leakage focused on rectal stump during laparoscopic anterior resection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2020; 30(5): 542-6.-DOI: <https://doi.org/10.1089/lap.2019.0788>.-URL: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/lap.2019.0788>.
 13. Bourdel N., Jaillet L., Bar-Shavit Y., et al. Indocyanine green in deep infiltrating endometriosis: a preliminary feasibility study to examine vascularization after rectal shaving. *Fertil Steril.* 2020; 114(2): 367-373.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.042>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028220303290>.

Поступила в редакцию / Received / 25.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 03.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Владимир Константинович Лядов / Vladimir K. Lyadov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>; eLibrary SPIN: 5385-7889.

Марат Русланович Гарипов / Marat R. Garipov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9282-5509>; eLibrary SPIN: 6371-9606.

Алексей Николаевич Москаленко / Alexey N. Moskalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2499-6637>; eLibrary SPIN: 8087-1930.

Андрей Сергеевич Невров / Andrey S. Nevrov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7054-9440>; eLibrary SPIN: 9220-3697.





© А.С. Мартьянов^{1,2}, Е.Ш. Кулигина¹, А.А. Романько¹, Г.А. Янус^{1,2},
А.В. Тумакова², М.В. Семина¹, А.П. Попова¹, Е.Н. Суспицин^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

Ассоциация наследственных вариантов генов иммунного ответа с возрастом манифестации *BRCA1*-обусловленного рака молочной железы*

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Aleksandr S. Martianov^{1,2}, Ekaterina S. Kuligina¹, Aleksandr A. Romanko¹, Grigoriy A. Yanus^{1,2},
Anastasia V. Tumakova², Maria V. Semina¹, Anastasia P. Popova¹, Evgeny N. Suspitsin^{1,2},
Evgeny N. Imyanitov^{1,2,3}

Association of Germline Variants in Immune Response Genes with Age at Onset of *BRCA1*-Driven Breast Cancer**

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Наследственные дефекты *BRCA1/2* — наиболее частая причина наследственного рака молочной железы (РМЖ), однако не все носительницы мутаций в этих генах заболевают раком в течение жизни. Для *BRCA1*-ассоциированных опухолей характерна хромосомная нестабильность и, как следствие, повышенная антигенная нагрузка, что делает эти неоплазмы достаточно иммуногенными. Мы предположили, что наследственные особенности иммунной системы могут модифицировать риск развития РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1*, способствуя или отдалая дебют заболевания.

Цель. Поиск наследственных вариантов генов иммунного ответа, влияющих на возраст манифестации *BRCA1*-ассоциированного РМЖ.

Материалы и методы. Поиск наследственных риск-модифицирующих вариантов производился посредством таргетного секвенирования 353 генов иммунного ответа у 42 пациенток с ранним (< 39 лет) и 35 с поздним (> 57 лет) началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Молекулярно-эпидемиологическая валидация кандидатных вариантов проводилась на «пилотной» выборке (90 «ранних» и 90 «поздних» случаев) с помощью HRM-ПЦР (*high-resolution melting*) и секвенирования по Сэнгеру. Анализ мутации *PRF1* p.Ala91Val в когортах раннего (n = 164) и позднего (n = 218) начала производился с помощью аллель-специфической ПЦР.

Результаты. Методом таргетного секвенирования было выявлено 22 потенциально значимых варианта, предположительно ассоциированных с необычно ранним или поздним дебютом РМЖ. Кандидатные мутации затем были проанализированы в расширенных когортах. Вариант *PRF1*

Introduction. Hereditary defects in *BRCA1/2* are the most common cause of inherited breast cancer (BC). However, not all carriers of pathogenic variants in these genes develop cancer during their lifetime. *BRCA1*-associated tumors are characterized by chromosomal instability and a consequent high neoantigen load, rendering them highly immunogenic. We hypothesized that germline genetic variation in immune response pathways may modify BC risk in *BRCA1* mutation carriers, potentially accelerating or delaying disease onset.

Aim. To identify germline variants in immune response genes that influence the age at onset of *BRCA1*-associated BC.

Materials and Methods. The search for hereditary risk-modifying variants was performed via targeted sequencing of 353 immune response genes in 42 patients with young-onset (<39 years) and 35 patients with late-onset (> 57 years) *BRCA1*-associated BC. Molecular epidemiological validation of candidate variants was subsequently performed on a pilot cohort consisting of 90 young-onset and 90 late-onset cases, utilizing high-resolution melting PCR (*HRM-PCR*) and Sanger sequencing. The *PRF1* p.Ala91Val missense variant was analyzed in expanded cohorts (young-onset, n = 164; late-onset, n = 218) using allele-specific PCR (AS-PCR).

Results. Targeted sequencing identified 22 potentially significant variants associated with unusually young or late disease onset. Among these, the *PRF1* p.Ala91Val variant was detected in 9.6 % of young-onset patients but was absent in the late-onset group (7/73 vs. 0/78, p = 0.005). This association

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

p.Ala91Val обнаружен у 9,6 % пациентов с ранним началом, в группе пациентов старшего возраста этот аллель не встречался (7/73 против 0/78, $p = 0,005$). Значимость данной мутации была подтверждена в дополнительной группе российских больных молодого и зрелого возраста (5/50 против 2/117, $p = 0,026$). Данная тенденция сохранилась и при объединенном анализе российских и польских пациентов (15/164 против 9/218, $p = 0,055$).

Выводы. Варианты генов иммунного ответа, такие как *PRF1 p.Ala91Val*, могут влиять на возраст-зависимую пенетрантность мутаций *BRCA1*. Экзомный скрининг онкологически здоровых и больных носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2*, а также больных *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ с ранним и поздним дебютом заболевания может способствовать выявлению новых генетических модификаторов риска РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; *BRCA1*; наследственные мутации; возраст манифестации; пенетрантность; противоопухолевый иммунитет; *PRF1*

Для цитирования: Мартянов А.С., Кулигина Е.Ш., Романько А.А., Янус Г.А., Тумакова А.В., Семина М.В., Попова А.П., Суспицин Е.Н., Имянитов Е.Н. Ассоциация наследственных вариантов генов иммунного ответа с возрастом манифестации *BRCA1*-обусловленного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 355-363.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2541>

was confirmed in an independent cohort of Russian patients (5/50 vs. 2/117, $p = 0.026$). A pooled analysis of Russian and Polish patients showed a consistent trend (15/164 vs. 9/218, $p = 0.055$).

Conclusion. Germline variants in immune response genes, such as *PRF1 p.Ala91Val*, may modulate the age-dependent penetrance of *BRCA1* mutations. Exome-wide screening of cancer-free carriers and affected individuals with *BRCA1/2* pathogenic variants, as well as *BRCA1/2*-associated BC patients with young and late onset, could reveal novel genetic modifiers of BC risk.

Keywords: breast cancer; *BRCA1*; germline mutation; age at onset; penetrance; antitumor immunity; *PRF1*

For Citation: Aleksandr S. Martianov, Ekaterina S. Kuligina, Aleksandr A. Romanko, Grigoriy A. Yanus, Anastasia V. Tumakova, Maria V. Semina, Anastasia P. Popova, Evgeny N. Suspitsin, Evgeny N. Imyaninov. Association of Germline Variants in Immune Response Genes with Age at Onset of *BRCA1*-Driven Breast Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 355-363.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2541>

✉ Контакты: Мартянов Александр Сергеевич, aleksandr.s.martianov@gmail.com

Введение

Вклад наследственных инактивирующих мутаций генов *BRCA1/2* в заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) и яичника (РЯ) составляет не менее 10 % [1]. Носительство патогенных вариантов *BRCA1* практически неизбежно приводит к развитию онкологической патологии. Тем не менее, пенетрантность мутаций *BRCA1* не достигает 100 %, а возраст возникновения *BRCA1*-ассоциированных опухолей варьирует в широких пределах [2]. Большие усилия международных консорциумов (CIMBA), направленные на идентификацию полиморфизмов, модифицирующих риск онкологического заболевания у носителей мутаций *BRCA1*, пока не принесли ожидаемых результатов и не позволили в полной мере объяснить вариабельность клинических проявлений *BRCA1*-зависимого РМЖ [3]. К числу подтвержденных генетических модификаторов риска относят несколько десятков частых однонуклеотидных замен (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) в онкологически релевантных локусах — *CASP8* rs1045485, *TERT* rs10069690, *EMBP1* rs11249433 и аббераций копияности (например, делеции *SULT1A1* или *GTF2H2*). Некоторые из этих полиморфизмов включены в предиктивные модели оценки риска, однако их предсказательная значимость весьма умеренна [4]. Что же касается возраста манифестации заболевания, он до сих пор остается малопредсказуемым, что сильно затрудняет своевременное

проведение профилактических мероприятий, в том числе и хирургических.

Мы предположили, что врожденные особенности иммунной системы организма могут быть ответственны за модификацию риска и характера проявления онкологических заболеваний у носительниц мутаций в гене *BRCA1*. Сама по себе мысль о роли индивидуальных особенностей иммунной системы в предрасположенности к раку и эффективности его терапии кажется достаточно логичной [5]. Иммуноопосредованные механизмы развития опухолей могут иметь особое значение для неоплазий, обусловленных мутациями в генах *BRCA1/2*, поскольку инактивация этих генов связана с дефицитом репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, хромосомной нестабильностью и, как следствие, повышенной антигенностью опухоли [6, 7]. Существует несколько сотен генов, инактивация которых ассоциирована с врожденными нарушениями иммунитета (IEI, *inborn errors of immunity*) и которые теоретически могут выступать в роли модификаторов пенетрантности «главного гена рака», в частности *BRCA1*. Мы выдвинули гипотезу о том, что врожденные дефекты функционирования некоторых генов иммунного ответа могут проявляться в виде субклинических вариаций иммунодефицита (включая противоопухолевый) и влиять на пенетрантность патогенных аллелей генов *BRCA1/2*.

При разработке дизайна исследования мы учли низкую частоту герминальных мутаций

BRCA2 среди жительниц Северо-Запада РФ, а также клинико-патологические различия между *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированными опухолями [8] и намеренно ограничили данное исследование геном *BRCA1*. Известно, что распределение патогенных аллелей *BRCA1* подвержено межэтническим вариациям [9], поэтому для валидации полученных данных секвенирования генов иммунного ответа мы привлекли выборки пациентов из двух неродственных славянских популяций — российской и польской. Во-вторых, хотя мутации *BRCA1* предрасполагают к развитию как РМЖ, так и РЯ, случаи РМЖ встречаются значительно чаще [10], поэтому мы сосредоточились только на данной категории пациентов. В-третьих, корректная оценка пенетрантности мутаций *BRCA1* требует сравнения групп больных раком и «контрольных» здоровых индивидов. Сбор достаточного количества носителей мутаций *BRCA1* без онкопатологии затруднен, поскольку эти дефекты связаны с исключительно высоким риском заболеть раком в течение жизни, и, таким образом, статус «истинно свободного от рака» можно присвоить индивиду только после достижения им определенного возрастного порога. В нашем предыдущем исследовании мы реализовали альтернативный подход к анализу пенетрантности мутаций *BRCA1* [11]. Мы предположили, что носители патогенных вариантов *BRCA1* с неблагоприятным генетическим фоном с большей вероятностью заболевают раком в более раннем возрасте по сравнению с женщинами, обладающими «протективными» аллельными комбинациями. Следовательно, сопоставление генотипов пациентов с ранней и поздней манифестацией РМЖ потенциально позволяет выявить модификаторы пенетрантности мутаций *BRCA1*. В данной работе представлены результаты исследования предположительно патогенных вариантов генов иммунного ответа в этих группах пациентов.

Материалы и методы

Для определения возрастных границ для отбора случаев «ранней» и необычно «поздней» манифестации РМЖ было проанализировано распределение по возрасту проявления РМЖ в группе 1200 носительниц патогенных вариантов *BRCA1*, прошедших молекулярно-генетическое тестирование в период с 2008 по 2022 гг. Пациенткам проводилось лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия) в период 2008–2022 гг. В итоге в качестве пороговых значений был принят возраст, ограничивающий 1-й и 3-й квартили распределения: < 39 лет для раннего и > 57 лет для позднего дебюта.

Секвенирование нового поколения (NGS, *next-generation sequencing*) генов иммунного ответа проведено для 42 пациенток с ранним (< 39 лет) и 35 с поздним (> 57 лет) *BRCA1*-ассоциированным РМЖ. Клинико-патологические параметры, а также спектр патогенных вариантов *BRCA1* представлены в табл. 1 в дополнительных материалах.

Для тестирования использовалась геномная ДНК, выделенная из крови. Рабочая схема представлена на рис. 1.

Таргетная NGS-панель включала 353 гена, мутации которых связаны с врожденными нарушениями иммунитета согласно классификации IUIS (International Union of Immunological Societies) [12]. Наборы зондов для приготовления библиотек были разработаны при помощи инструмента NimbleDesign [13]. Перечень генов, вошедших в панель NGS, представлен в табл. 2 в дополнительных материалах. Библиотеки ДНК готовились с использованием набора Кара HyperPlus Kit (Roche). Гибридизационное обогащение выполнялось системой SeqCapEZ (Roche). Секвенирование проводилось на платформе Illumina MiSeq с покрытием 70–90×. Считывания выравнивались на референсный геном GRCh37 (hg19) с помощью BWA 0.7.15. Фильтрация качества проводилась с помощью программного обеспечения BCFtools 1.2. Коллинг вариантов осуществлялся инструментом GATK 3.6. Мультисемпловый файл аннотировался программой snpEff v.4.3t [14]. Для дальнейшего анализа отбирались варианты с предполагаемым высоким или умеренным влиянием на функцию белка. Клиническая интерпретация проводилась согласно руководству ACMG/AMP [15]. Потенциально значимые варианты проверялись вручную в геномном браузере IGV [<http://www.broadinstitute.org/igv/home>] и при необходимости подтверждались секвенированием по Сэнгеру.

Выявленные кандидатные варианты проходили двухэтапную молекулярно-эпидемиологическую валидацию на выборках из 254 пациенток с ранним (< 39 лет) и 308 с поздним (> 57 лет) началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Группа «раннего дебюта» (медиана возраста — 33 года; диапазон — 25–38) включала 140 россиянок («СПб», НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия) и 114 пациенток из Польши («PUM», Поморский медицинский университет, Щецин, Польша). Группа «позднего дебюта» (медиана — 61 год; диапазон — 58–80) состояла из 207 российских и 101 польской пациентки.

На первом этапе наиболее перспективные варианты, отобранные по результатам NGS, анализировались методом ПЦР с высокоточным ана-

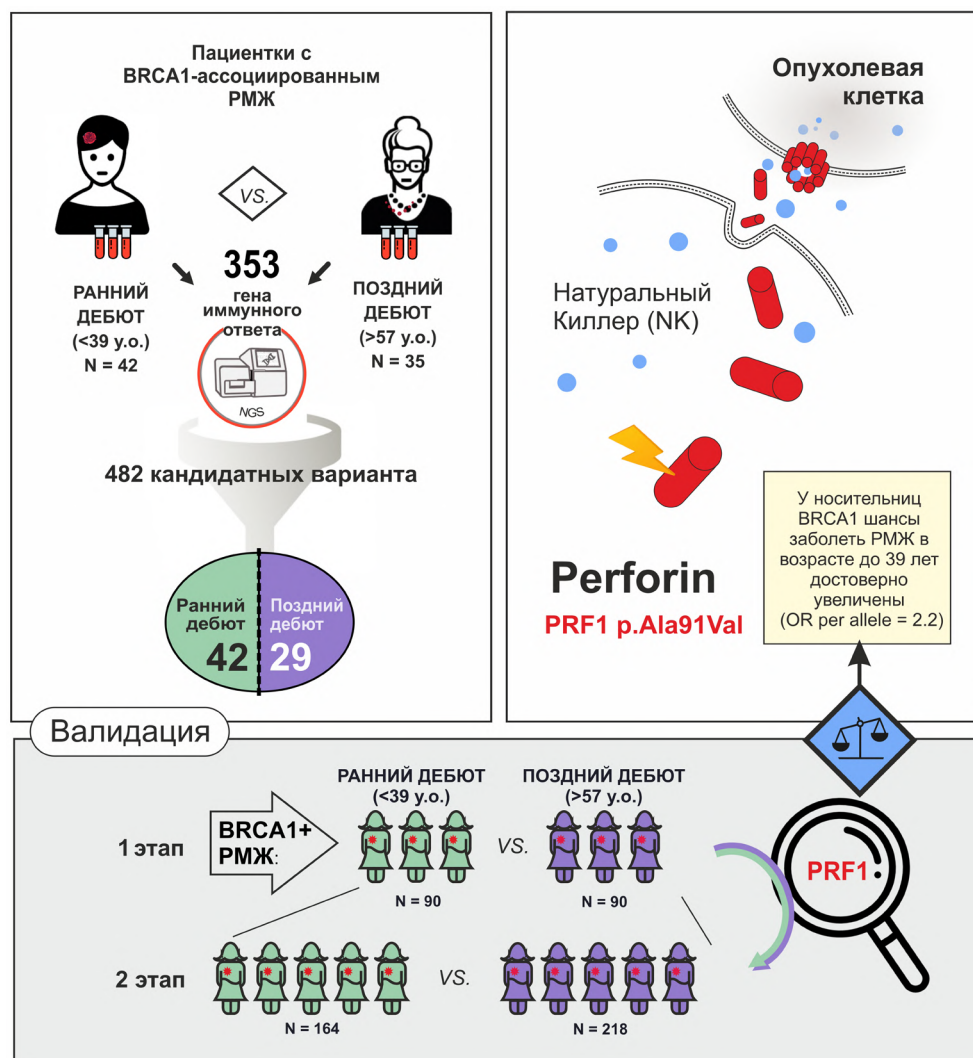


Рис. 1. Схема исследования: NGS-анализ генов иммунного ответа и молекулярно-эпидемиологическая валидация выбранных кандидатных вариантов *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы

Fig. 1. Study design: NGS analysis of immune response genes and molecular epidemiological validation of selected candidate variants of *BRCA1*-associated breast cancer

лизом кривых плавления (HRM, *high resolution melting*) с последующим секвенированием по Сэнгеру («пилотная» выборка составила 90 ранних и 90 поздних случаев). Частота кандидатной мутации *PRF1 p.Ala91Val* анализировалась дополнительно в когортах 164 раннего и 218 позднего начала (СПб и РМ). Статистическая обработка частот проводилась в SPSS Statistics v22 с использованием двусторонних критериев Фишера, χ^2 или Мантэля — Хензеля. Для корректировки множественных сравнений был применен метод Бонферрони — Холма.

Результаты

Всего было выявлено 2054 несинонимичных кодирующих варианта у 42 пациенток с ранним и 35 пациенток с поздним началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ, этапы фильтрации представлены на рис. 2.

В окончательный анализ вошли редкие (gnomAD MAF < 5 %) инактивирующие варианты (n = 80) и миссенс-мутации с показателями патогенности CADD ≥ 25 (n = 105). Затем отбирались мутации, встретившиеся исключительно в одной из возрастных групп. Согласно нашей гипотезе, аллели, ассоциированные с ранним началом, повышают пенетрантность мутаций *BRCA1*, тогда как варианты, характерные для позднего начала, обладают защитным эффектом. Приоритет присваивался мутациям с признаками патогенности: i) статус «патогенная/вероятно патогенная» по системе INVERVAR; ii) повышенная частота в исследуемой когорте по сравнению с популяцией (данные gnomAD v2), отношение шансов (ОШ) > 2 при $p < 0,05$ [16]; iii) повторяющиеся в нашей когорте редкие варианты; iv) затронутый ген имел выраженные онкологически значимые функции (ответ на повреждение ДНК, пролиферация, апоптоз и др.).

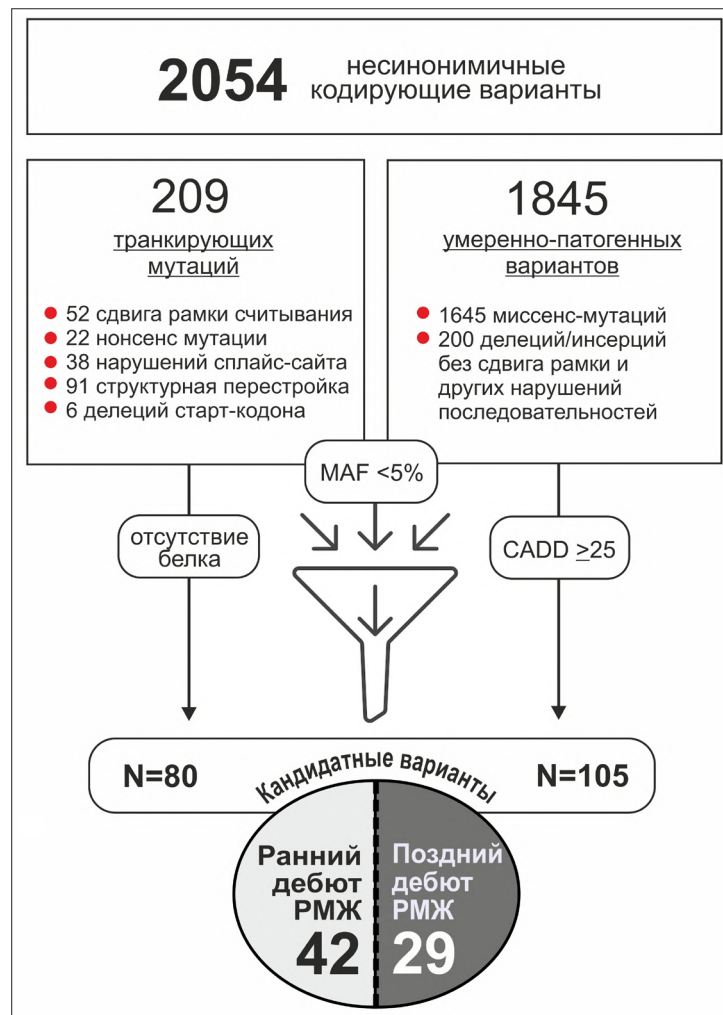


Рис. 2. Результаты таргетного секвенирования 353 генов иммунного ответа: отбор кандидатных вариантов для дальнейшего анализа
Fig. 2. Results of targeted sequencing of 353 immune response genes: selection of candidate variants for further analysis

Согласно этим критериям, в список кандидатов попало 29 потенциально «защитных» вариантов и 42 варианта, увеличивающих пенетрантность мутаций *BRCA1*. Частота 22 наиболее «перспективных» кандидатных вариантов оценена в «пилотном» исследовании случай-контроль (90 «ранних» vs 90 «поздних» случаев, СПб). Подробные результаты «пилотного» исследования представлены в табл. 3 в дополнительных материалах.

12 мутаций не были выявлены ни в одной группе; девять встречались с низкой частотой (1–5 %) без различий между группами. Только один вариант — *PRF1 p.Ala91Val (rs35947132)* — встречался исключительно у пациенток с ранним дебютом (7/73 [9,6 %] против 0/78 [0 %], $p = 0,005$, после поправки на множественное сравнение — $p = 0,055$). Он был включен в расширенный анализ на независимых выборках больных (164 ранних, 218 поздних случаев, Польша + Россия; табл. 4).

По результатам этого исследования, в российской когорте («СПб») *PRF1 p.Ala91Val* выявлялся

достоверно чаще у пациенток с ранним началом [5/50 (10 %) против 2/117 (1,7 %), $p = 0,026$]. При объединенном анализе частота носительства также была выше в группе раннего начала [6/100 (6 %) против 2/234 (1,6 %), $p = 0,01$]. В польской выборке («PUM») аналогичная тенденция наблюдалась, но без статистической значимости. В объединенном анализе обеих когорт связь аллеля *p.Ala91Val* с более ранним возрастом манифестации сохранялась [15/164 (9,1 %) против 9/218 (4,1 %), $p = 0,055$]; скорректированное ОШ на носителя = 2,0 [95 % ДИ: 0,86–4,62], ОШ на аллель = 2,2 [95 % ДИ: 1,00–5,02], $p = 0,162$ и $p = 0,085$ (тест Мантэля — Хензеля).

Обсуждение

Ген *PRF1* кодирует перфорин — один из ключевых эффекторных белков цитотоксических лимфоцитов (цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток). Совместно с сериновыми протеазами — гранзимами, он участвует в уничтожении инфицированных или опухолевых клеток. Пер-

Таблица 4. Частота мутаций PRF1 p.Ala91Val в группах с ранним и поздним дебютом BRCA1-ассоциированного РМЖ: результаты расширенного исследования

Группа	Возраст дебюта	PRF1 p.Ala91Val носители (%)	N пациентов	p*	ОШ (95 % ДИ) (для носителей)	PRF1 p.Ala91Val mut/ mut (%)	N пациентов	p*	ОШ (95% ДИ) (для гомозигот)	PRF1 p.Ala91Val аллелей (%)	N аллелей	p*	ОШ (95% ДИ) (для аллелей)
СПб	< 39 лет ранний	5 (10 %)	50	0,026	6,4 [1,20–34,13] p = 0,030	1** (2 %)	50	0,303	7,1 [0,28–177,85] p = 0,232	6 (6 %)	100	0,01	7,4 [1,47–37,35] p = 0,015
	> 57 лет поздний	2 (1,7 %)	117										
PUM	< 39 лет ранний	10 (8,8 %)	114	0,800	1,3 [0,47–3,52] p = 0,618	1** (0,9 %)	114	1,000	2,7 [0,11–66,60] p = 0,540	11 (4,8 %)	228	0,630	1,4 [0,54–3,71] p = 0,484
	> 57 лет поздний	7 (7,6 %)	101										
СПб + PUM	< 39 лет ранний	15 (9,1 %)	164	0,055	2,3 [0,99–5,48] p = 0,051	2** (1,2 %)	164	0,184	6,7 [0,32–140,99] p = 0,220	17 (5,1 %)	328	0,025	2,6 [1,14–5,89] p = 0,023
	> 57 лет поздний	9 (4,0 %)	218										

* Точный критерий Фишера; ** у носительниц гомозиготного генотипа PRF1 p.Ala91Val РМЖ манифестировал в возрасте 27 и 36 лет.

Table 4. Frequency of PRF1 p.Ala91Val mutations in young- and late-onset BRCA1-associated breast cancer groups: results of an expanded study

Groups	Age at onset	PRF1 p.Ala91Val carriers (%)	N patients	p-value*	OR (95% CI) (for carriers)	PRF1 p.Ala91Val mut/ mut (%)	N patients	p-value*	OR (95% CI) (for homozygotes)	PRF1 p.Ala91Val alleles (%)	N alleles	p-value*	OR (95% CI) (for alleles)
SPb	< 39 y.o. youngonset	5 (10 %)	50	0.026	6.4 [1.20–34.13] p = 0.030	1** (2 %)	50	0.303	7.1 [0.28–177.85] p = 0.232	6 (6 %)	100	0.01	7.4 [1.47–37.35] p = 0.015
	> 57 y.o. lateonset	2 (1.7 %)	117										
PUM	< 39 y.o. youngonset	10 (8.8 %)	114	0.800	1.3 [0.47–3.52] p = 0.618	1** (0.9 %)	114	1.000	2.7 [0.11–66.60] p = 0.540	11 (4.8 %)	228	0.630	1.4 [0.54–3.71] p = 0.484
	> 57 y.o. lateonset	7 (7.6 %)	101										
SPb + PUM	< 39 y.o. youngonset	15 (9.1 %)	164	0.055	2.3 [0.99–5.48] p = 0.051	2** (1.2 %)	164	0.184	6.7 [0.32–140.99] p = 0.220	17 (5.1 %)	328	0.025	2.6 [1.14–5.89] p = 0.023
	> 57 y.o. lateonset	9 (4.0 %)	218										

*Fisher's exact test; ** among carriers of the homozygous PRF1 p.Ala91Val genotype, breast cancer manifested at ages 27 and 36 years.

форин формирует поры в мембране клетки-мишени, позволяя проникнуть внутрь гранзимам, запускающим каспаза-зависимый апоптоз [28]. Биаллельная инактивация *PRF1* (10q22.1) приводит к развитию семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза типа 2 (FHL2) — наследственного гиперовоспалительного синдрома, связанного с дефицитом цитотоксической функции NK и CD8⁺ Т-клеток. Это нарушение приводит к неконтролируемой пролиферации Т-клеток, цитокиновому шторму и чрезмерной активации макрофагов [17]. Частичный дефицит перфорина у гетерозиготных носителей дефектных аллелей может способствовать развитию атипичной формы FHL или иных воспалительных/неопластических заболеваний [17].

В нашем исследовании частота варианта *PRF1 p.Ala91Val* у пациенток с ранним началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ была почти вдвое выше, чем у пациенток с поздним (9,1 против 4,1 %). Аллель *p.Ala91Val* (rs35947132) — наиболее распространенный в европеоидной популяции (MAF 7–9 %). Хотя изначально данный вариант считался нейтральным, в дальнейшем его функциональная значимость была подтверждена: моноаллельная замена снижает цитолитическую активность перфорина в 2–10 раз вследствие нарушения укладки белка, что приводит к уменьшению цитотоксической активности NK-клеток [18, 19]. Гомозиготное и компаунд-гетерозиготное (*p.Ala91Val* со второй мутацией *PRF1*) носительство данного варианта ассоциировано с FHL2 с неполной пенетрантностью [17, 20], в то время как у гетерозиготных носителей могут наблюдаться признаки субклинического иммунодефицита [21]. Кроме того, *PRF1 p.Ala91Val* связан с повышенным риском развития гематологических опухолей — В- и Т-клеточных лимфом, острого лимфобластного лейкоза [22, 23]. Наличие одной копии аллеля не вызывает рак напрямую, но может ослаблять противоопухолевый иммунный ответ, способствуя более ранней манифестации иммунозависимых опухолей, включая *BRCA1*-ассоциированный РМЖ.

Ограничения исследования

Статистически значимый эффект мутации *PRF1 p.Ala91Val* выявлен, главным образом, у российских, но не у польских пациенток, что может отражать как случайные колебания частот аллелей, так и этнические особенности генетической архитектуры системы модификаторов *BRCA1*-ассоциированного риска в двух неродственных славянских популяциях. Влияние географических и этнических факторов на пенетрантность мутаций *BRCA1/2* изучено недостаточно [2, 24]. Хотя в нашей работе распреде-

ление *p.Ala91Val* достоверно различалось между когортами раннего и позднего дебюта РМЖ, модифицирующую роль этого варианта еще предстоит подтвердить в серии дополнительных молекулярно-эпидемиологических исследований.

Заключение

Исследование подчеркивает необходимость анализа редких вариантов генов с разнообразными функциями при оценке рисков, ассоциированного с носительством мутаций *BRCA1/2*. Ранее показано, что патогенные варианты низкопенетрантных генов могут способствовать развитию РМЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* [25]. Настоящая работа впервые указывает на роль вариантов генов, связанных с первичными иммунодефицитами, в модификации возраст-зависимого риска РМЖ. Систематический сравнительный экзомный скрининг онкологически здоровых и больных носителей мутаций *BRCA1/2*, а также групп пациенток с ранней и поздней манифестацией *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ позволит выявить новые модификаторы пенетрантности этих генов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра наследственных раковых заболеваний Поморского медицинского университета в Щецине (Польша, PUM) Dr. Aniruddh Kashyap, Prof. Cezary Cybulski, Prof. Jan Lubiński за предоставление коллекции образцов ДНК от носительниц мутаций *BRCA1* разного возраста.

Acknowledgments

The authors are grateful to Dr. Aniruddh Kashyap, Prof. Cezary Cybulski, and Prof. Jan Lubiński from the Center for Hereditary Cancer at the Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland, for providing the DNA sample collection from female *BRCA1* mutation carriers of different ages.

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 № 22-15-00278.

Funding

This research was supported by the Russian Science Foundation (Grant No 22-15-00278).

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 36/302 от 22.10.2021). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The

study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 36/302, dated October 22, 2021). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Кулигина Е.Ш., Янус Г.А., Суспицин Е.Н., Семина М.В. — разработка концепции научной работы, написание текста статьи, статистический анализ и интерпретация данных; Романько А.А., Тумакова А.В., Попова А.П., Мартянов А.С. — сбор материала исследования, разработка дизайна и проведение молекулярно-генетического исследования;

Имянитов Е.Н., Кулигина Е.Ш., Мартянов А.С. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the ICMJE authorship criteria.

Kuligina E.S., Yanus G.A., Suspitsin E.N., Semina M.V.: study conception and design, manuscript drafting, data analysis and interpretation.

Romanko A.A., Tumakova A.V., Popova A.P., Martianov A.S.: sample collection, study design, and execution of molecular-genetic analyses.

Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Martianov A.S.: critical review and revision of the manuscript, providing substantial intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang K.L., Mashl R.J., Wu Y., et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell*. 2018; 173(2): 355-370.e14.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.039>.
- Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11): 1329-1333.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
- Chenevix-Trench G., Milne R.L., Antoniou A.C., et al. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast Cancer Res*. 2007; 9(2): 104.-DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr1670>.
- Mavaddat N., Ficorella L., Carver T., et al. Incorporating alternative polygenic risk scores into the BOADICEA breast cancer risk prediction model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023; 32(3): 422-427.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0756>. Erratum in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2025; 34(1): 205.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-24-1661>.
- Chao B.N., Carrick D.M., Filipinski K.K., Nelson S.A. Overview of research on germline genetic variation in immune genes and cancer outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022; 31(3): 495-506.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0583>.
- Lee E.C.Y., Kok J.S.T., Teh B.T., Lim K.S. Interplay between the DNA damage response and immunotherapy response in cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(21): 13356.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113356>.
- Wu B., Qi L., Chiang H.C., et al. BRCA1 deficiency in mature CD8+ T lymphocytes impairs antitumor immunity. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(2): e005852.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005852>.
- 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: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07135-3>.
- Wang S.M. A global perspective on the ethnic-specific BRCA variation and its implication in clinical application. *J Natl Cancer Cent*. 2022; 3(1): 14-20.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.12.001>.
- 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- Kuligina E.S., Romanko A.A., Jankevicius T., et al. HLA gene polymorphism is a modifier of age-related breast cancer penetrance in carriers of BRCA1 pathogenic alleles. *Breast Cancer Res Treat*. 2025; 209(2): 341-354.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07497-2>.
- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 66-81.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>.
- Suspitsin E.N., Guseva M.N., Kostik M.M., et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin Genet*. 2020; 98(3): 231-239.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13789>.
- Cingolani P., Platts A., Wang le L., et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)*. 2012; 6(2): 80-92.-DOI: <https://doi.org/10.4161/fly.19695>.
- Richardson M.E., Bishop M.F.H., Holdren M.A., et al. Specifications of the ACMG/AMP variant curation guidelines for the analysis of germline PALB2 sequence variants. *Am J Hum Genet*. 2025; 112(10): 2266-2280.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2025.08.020>.
- Gudmundsson S., Singer-Berk M., Watts N.A., et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat*. 2022; 43(8): 1012-1030.-DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.24309>.
- Voskoboinik I., Whisstock J.C., Trapani J.A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(6): 388-400.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3839>.
- Voskoboinik I., Sutton V.R., Ciccone A., et al. Perforin activity and immune homeostasis: the common A91V polymorphism in perforin results in both pre-synaptic and postsynaptic defects in function. *Blood*. 2007; 110(4): 1184-1190.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-072850>.
- House I.G., Thia K., Brennan A.J., et al. Heterozygosity for the common perforin mutation, p.A91V, impairs the cytotoxicity of primary natural killer cells from healthy individuals. *Immunol Cell Biol*. 2015; 93(6): 575-580.-DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2015.1>.
- Sidore C., Orrù V., Cocco E., et al. PRF1 mutation alters immune system activation, inflammation, and risk of autoimmunity. *Mult Scler*. 2021; 27(9): 1332-1340.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458520963937>.
- Brennan A.J., Chia J., Trapani J.A., Voskoboinik I. Perforin deficiency and susceptibility to cancer. *Cell Death Differ*. 2010; 17(4): 607-615.-DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.212>.

22. Clementi R., Locatelli F., Dupré L., et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene. *Blood*. 2005; 105(11): 4424-4428.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1477>.
23. Chaudhry M.S., Gilmour K.C., House I.G., et al. Missense mutations in the perforin (PRF1) gene as a cause of hereditary cancer predisposition. *Oncoimmunology*. 2016; 5(7): e1179415.-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1179415>.
24. Ho W.K., Hassan N.T., Yoon S.Y., et al. Age-specific breast and ovarian cancer risks associated with germline BRCA1 or BRCA2 pathogenic variants — an Asian study of 572 families. *Lancet Reg Health West Pac*. 2024; 44: 101017.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101017>.
25. Sokolenko A.P., Bogdanova N., Kluzniak W., et al. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145(2): 553-562.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2971-1>.

Поступила в редакцию / Received / 21.11.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.12.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Сергеевич Мартянов / Aleksandr S. Martianov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-8328>.
 Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina S. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.
 Александр Андреевич Романько / Aleksandr A. Romanko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6549-8378>.
 Григорий Аркадьевич Янус / Grigoriy A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.
 Анастасия Валерьевна Тумакова / Anastasia V. Tumakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>.
 Мария Вячеславовна Семина / Maria V. Semina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3206-2871>.
 Анастасия Павловна Попова / Anastasia P. Popova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4563-7347>.
 Евгений Николаевич Суспицин / Evgeny N. Suspitsin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.





© Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, Н.А. Ефремова, А.О. Данилов, Е.С. Зуй,
 И.А. Балдуева

Прогностическая роль клеточных моделей в оценке эффективности дендритно-клеточных вакцин*

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

© Tatyana L. Nekhaeva, Anna B. Danilova, Natalya A. Efremova, Aleksei O. Danilov,
 Ekaterina S. Zuy, Irina A. Baldueva

The Prognostic Role of Cellular Models in Evaluating the Efficacy of Dendritic Cell Vaccines**

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

Введение. Противоопухолевые вакцины на основе аутологичных дендритных клеток (АДКВ) в настоящее время вызывают значительный интерес. Конструирование и использование клеточных моделей, воспроизводящих иммунологические реакции, представляется весьма перспективным инструментом мониторинга такой терапии и предсказания исхода заболевания.

Цель. Разработка аутологичных клеточных моделей, воспроизводящих *in vitro* активацию противоопухолевых механизмов в результате воздействия АДКВ, и изучение их прогностического значения в процессе лечения.

Материалы и методы. Был использован биологический материал 11 пациентов (у семи — меланома кожи (МК), у четырех — саркомы мягких тканей и остеогенные саркомы (СМТ/ОС), которые получали лечение АДКВ CaTeVac в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Для создания клеточных моделей использовали культуры опухолевых клеток и активированных Т-лимфоцитов, генерированных при кокультивировании с вакцинными дендритными клетками пациентов. Для анализа степени активации клеток и клеточных взаимодействий использовали методы проточной цитометрии, иммуноферментного анализа, оценки пролиферативного потенциала опухолевых клеток.

Результаты. У 90,9 % пациентов (10/11) до лечения АДКВ наблюдали генерацию активированных Т-лимфоцитов. Моделирование взаимодействия Т-лимфоцитов с аутологичными клетками опухолей пациентов воспроизводило реальную клиническую ситуацию в восьми из 11 (72,7 %) случаев. Обнаружена корреляция между содержанием MICA и $\text{TGF}\beta_1$, экскретируемых малигнизированными клетками пациентов, и коэффициентом клеточного лизиса ($\rho = -0,792$, $p = 0,001$ и $\rho = -0,472$, $p = 0,048$ соответственно), а также между относительным содержанием пролиферирующих $\text{CD}3^+ \text{CFSE}^+$ лимфоцитов и концентрацией IL-10 ($\rho = -0,579$, $p = 0,019$), $\text{TGF}\beta_1$ ($\rho = -0,512$, $p = 0,043$) в периферической крови пациентов до лечения. При образовании клона пролиферирующих $\text{CD}3^+$ клеток обнаружили увеличение субпопуляции терминально дифференцированных лимфоцитов (TEMRA) $\text{CD}4^+$ ($p = 0,018$) и $\text{CD}8^+$ ($p = 0,048$) у пациентов с достаточным эффектом (ДЭ) до лечения по сравнению с недостаточным эффектом. После двух-шести

Introduction. Anticancer vaccines based on activated dendritic cells (DCs) are of significant interest. Constructing and utilizing cellular models that reproduce immunological responses for monitoring such therapy and predicting disease outcomes is a promising approach.

Aim. To develop autologous cellular models that reproduce *in vitro* activation of antitumor mechanisms following exposure to a DC vaccine and to study their prognostic value during treatment.

Materials and Methods. Biological material was obtained from 11 patients (7 with skin melanoma, 4 with soft tissue or osteogenic sarcomas (STS/OS) treated with the autologous CaTeVac vaccine in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Cellular models were created using cultures of patient-derived tumor cells and T-lymphocytes activated via coculture with vaccine DCs. The models were analyzed using flow cytometry, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and assessment of tumor cell proliferation potential.

Results. Generation of activated T-lymphocytes in response to vaccine DC stimulation was observed in 90.9 % of patients prior to treatment. The modeled interaction between T-lymphocytes and autologous tumor cells reproduced the clinical response in 8 out of 11 (72.7 %) of cases. Inverse correlations were found between the levels of MICA and $\text{TGF}\beta_1$, secreted by tumor cells and the cell lysis ratio ($\rho = -0.792$, $p = 0.001$ and $\rho = -0.472$, $p = 0.048$, respectively), and between relative content of proliferating $\text{CD}3^+ \text{CFSE}^+$ lymphocytes and plasma concentrations of IL-10 ($\rho = -0.579$, $p = 0.019$) and $\text{TGF}\beta_1$ ($\rho = -0.512$, $p = 0.043$) in patients' peripheral blood before treatment.

During the formation of a proliferating $\text{CD}3^+$ cell clone, an increase in the subset of terminally differentiated lymphocytes (TEMRA) $\text{CD}4^+$ ($p = 0.018$) and $\text{CD}8^+$ ($p = 0.048$) was observed in patients with a sufficient effect (SE) before treatment compared to those with an insufficient effect (IE). After 2–6 cycles of DCV, SE patients experienced a signifi-

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены полный текст статьи на английском языке и дополнительные материалы.

** Полный текст статьи на английском языке доступен по ссылке <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/2-26-The-Prognostic-Role>

циклов АДКВ у пациентов с ДЭ происходило значительное увеличение количества CD8⁺клеток эффекторной памяти (CD8⁺Tem) ($p = 0,036$) и TEMRA CD8⁺лимфоцитов, продуцирующих гранзим В (TEMRA GrB⁺CD8⁺) ($p = 0,025$).

Заключение. Цитотоксические свойства антигенспецифических Т-лимфоцитов различаются у пациентов и соответствуют клинической картине заболевания и ответу на терапию, что дает возможность предложить клеточное моделирование в 2D- и 3D-формате как метод для прогнозирования и мониторинга эффективности клеточной терапии.

Ключевые слова: дендритно-клеточные вакцины; клеточные модели; меланома; саркома; цитотоксические лимфоциты

Для цитирования: Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Ефремова Н.А., Данилов А.О., Зуй Е.С., Балдуева И.А. Прогностическая роль клеточных моделей в оценке эффективности дендритно-клеточных вакцин. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 364-376.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2501>

✉ Контакты: Нехаева Татьяна Леонидовна, nehaevat151274@mail.ru

Введение

Среди иммунотерапевтических методов, разрабатываемых в настоящее время, значительный интерес вызывают противоопухолевые вакцины на основе активированных аутологичных дендритных клеток (ДК), суть действия которых заключается в иммунизации организма пациента иммуногенными пептидами, полученными из опухолеассоциированных антигенов, что приводит к активации поливалентного адаптивного иммунного ответа, нацеленного на клетки злокачественной опухоли [1].

ДК, часто называемые «природными адъювантами», представляют собой профессиональные антигенпрезентирующие клетки, которые играют неотъемлемую роль в стимулировании адаптивного иммунного ответа, обеспечивая три сигнала, необходимые для активации лимфоцитов: ДК процессируют внутриклеточные и внеклеточные антигены и представляют производные антигена — пептиды на молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС) I или II класса CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитам соответственно. Затем ДК подают необходимые коstimулирующие сигналы лимфоцитам, что опосредованно взаимодействием CD80/CD86 : CD28. Наконец, ДК секретируют поляризующие цитокины, такие как IL-12, стимулируя эффекторные функции лимфоцитов. Взаимодействуя с ДК, наивные Т-клетки дифференцируются в эффекторные Т-клетки, что в конечном итоге приводит к генерации опухолеспецифического клеточного и гуморального ответа. Именно поэтому ДК как ключевые медиаторы иммунного ответа являются очень перспективной основой для множества стратегий противоопухолевых вакцин [2].

ДК также обладают способностью координировать не только адаптивную, но и врожденную иммунную систему. Так, они вырабатывают

cant increase in the number of CD8⁺ effector memory cells (CD8⁺Tem) ($p = 0.036$) and TEMRA CD8⁺ lymphocytes producing granzyme B (TEMRA GrB⁺CD8⁺) ($p = 0.025$).

Conclusion. The cytotoxic properties of antigen-specific T-lymphocytes induced by mature DCs vary between patients and correlate with the clinical disease presentation and therapy response. This supports the use of 2D and 3D cellular modeling as an *in vitro* method for predicting and monitoring the efficacy of dendritic cell-based immunotherapy.

Keywords: dendritic cell vaccines; cellular models; melanoma; sarcoma; cytotoxic lymphocytes

For Citation: Tatyana L. Nekhaeva, Anna B. Danilova, Natalya A. Efremova, Aleksei O. Danilov, Ekaterina S. Zuy, Irina A. Baldueva. The prognostic role of cellular models in evaluating the efficacy of dendritic cell vaccines. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 364-376.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2501>

защитные цитокины, такие как интерлейкины IL-6, IL-12 и факторы роста в ответ на сигналы «опасности», которые модулируют текущие иммунные реакции. Кроме того, ДК взаимодействуют с клетками врожденной иммунной системы: естественными киллерами, макрофагами или тучными клетками, что приводит к генерации мощного и полного иммунного ответа [3].

Данные свидетельствуют о том, что у онкологических больных наблюдается снижение как количества, так и функции ДК, причем при метастатических опухолях наблюдается более выраженное снижение, чем у больных с ранними стадиями первичных опухолей [4]. Иммуносупрессивное микроокружение, создаваемое малигнизированными клетками, препятствует созреванию и правильному функционированию ДК, что приводит к отсутствию эффективного опухолеспецифического иммунного ответа [5]. Кроме того, недостаток иммуногенности в некоторых «холодных» опухолях обусловлен отсутствием инфильтрации Т-клеток или их дисфункциональным/истощенным статусом. Дефекты реализации иммунного цикла можно подвергнуть коррекции с помощью дендритно-клеточных вакцин (ДКВ).

Сенсибилизация ДК опухолевыми антигенами, содержащимися в лизатах опухолевых клеток, представляет собой часто используемый метод приготовления ДК-вакцин. Незрелые ДК, нагруженные опухолевыми антигенами пациентов, дифференцируют в зрелые ДК, а затем эти ДК, нагруженные антигенной информацией, вводят обратно пациентам для дальнейшей активации противоопухолевого иммунного ответа в организме [6].

Важным аспектом в достижении эффективности ДКВ является поиск и изучение факторов, позволяющих прогнозировать исход заболевания и выявлять когорту больных злокачественными

новообразованиями с наилучшими показателями ответа на проводимое лечение. Конструирование и использование клеточных моделей, которые воспроизводят степень восстановления иммунологических реакций, направленных на распознавание и элиминацию опухолевых клеток пациента после применения ДКВ, представляется весьма перспективным направлением для выявления прогностических и предиктивных факторов. Поэтому целью нашего исследования стала разработка аутологичных клеточных моделей, воспроизводящих *in vitro* активацию противоопухолевых механизмов в результате воздействия АДКВ, и изучение их прогностического значения в процессе лечения.

Материалы и методы

Характеристика материала

В исследование включены биологические образцы 11 пациентов, семь из которых — с диссеминированными формами меланомы кожи (МК), четыре — сарком мягких тканей и остеогенных сарком (СМТ/ОС), которые получали лечение аутологичной ДКВ CaTeVac в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [7]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом, от всех пациентов получено информированное согласие. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Из больных СМТ/ОС двое имели остеогенную саркому, один — плеоморфную рабдомиосаркому, один — опухоль из оболочек периферических нервов. Для ана-

лиза различий по клиническим эффектам ДКВ больные были классифицированы как имеющие достаточный (ДЭ) или недостаточный (НДЭ) эффект терапии. Под достаточным эффектом понимали отсутствие прогрессирования в течение 6 мес. — при проведении самостоятельной (паллиативной) терапии, и 12 мес. — при проведении адъювантной иммунотерапии [8]. Шесть пациентов имели ДЭ и получили от 12 до 62 циклов ДКВ, пять — НДЭ, и получили от четырех до 12 циклов ДКВ.

Выделение и культивирование клеток злокачественных новообразований

Фрагменты опухолевой ткани подвергали механической дезагрегации с помощью медимашин (Agilent Technologies, США), клетки опухолей высевали в пластиковые флаконы (Sarstedt, ФРГ), помещали в CO₂-инкубатор Heracel (Termo Electron LTD GmbH, Германия), непрерывно культивировали, руководствуясь методами R.I. Freshney [9] с собственными модификациями [10], используя питательную среду DMEM/F12 (Биолот, Россия), содержащую 20 % сыворотки эмбрионов коров (Биолот, Россия), 20 % кондиционированной среды фибробластов легких эмбриона человека, инсулин (5 мкг/мл), трансферрин (5 мкг/мл), селен (5 нг/мл) (Invitrogen, USA). При достижении монослоя производили пересев клеток с использованием равных объемов 0,25 %-ного раствора трипсина и 0,02 %-ного раствора версена (Биолот, Россия). Осуществляли непрерывное культивирование опухолевых клеток не менее 10 пассажей —

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов		МК	СМТ/ОС
N		7	4
Возраст, лет	Медиана	52	19,5
	Диапазон	21–65	18–33
Пол	Мужской	3	4
	Женский	4	0
Стадия заболевания	III	6	0
	IV	1	4
Линии предшествующего системного лечения	0	7	0
	1	0	1
	2	0	1
	3 и более	0	2
Режим ДК-терапии	Адъювантный	7	1
	Лечебный	0	3
Количество циклов ДК-терапии	Медиана	12	19
	Диапазон	4–62	6–23
Эффект ДК-терапии	Достаточный	3	3
	Недостаточный	4	1

МК — меланома кожи; СМТ/ОС — саркомы мягких тканей и остеогенные саркомы.

процесса однократного посева и роста клеток в культуре [9]. Прижизненное наблюдение за ростом культур опухолевых клеток осуществляли с помощью клеточного автоматического анализатора Cell-IQ (CM Technologies, Финляндия).

Чтобы избежать контаминации опухолевых культур фибробластами, использовали генетицин в дозе 100 мкг/мл [11]. Проводили контроль чистоты культуры на проточном цитометре FACS Canto II (BD, США) с использованием моноклональных антител к маркеру фибробластов ER-TR7 (Santa Cruz Biotech, США).

Культивирование дендритных клеток

Для получения аутологичных вакцинных ДК использовали адгезионную фракцию CD14⁺ моноцитов из периферической крови онкологических больных, которую обрабатывали согласно оптимизированной ранее методике [7]. Для дифференцировки ДК применяли сбалансированную бессывороточную среду Cell-Gro DC (CellGenix, Германия) в культуральных флаконах с повышенной адгезией (TPP, Швейцария) при температуре 37 °C, 5 % CO₂ и влажности 98 %. На первый, третий и пятый дни культивирования добавляли гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF, 72 нг/мл) и интерлейкин-4 (IL-4, 20 нг/мл) (CellGenix, Германия). Для нагрузки и специфической активации к незрелым ДК (фенотип CD14⁺CD1a⁺) на седьмой день культивирования добавляли клеточный препарат IRTAN-2018, представляющий собой коктейль девяти лизированных аллогенных РТА⁺опухолевых клеточных линий [12]. Лизированные опухолевые клетки добавляли к ДК в соотношении 3 : 1, одновременно в культуральные флаконы вносили фактор некроза опухоли (TNF-α, 20 нг/мл), IL-4 (20 нг/мл) и гранулоцитарно-макрофагальный ростовой фактор (GM-CSF, 72 нг/мл). Спустя 48 ч получали ДК с фенотипом CD1a⁺CD83⁺, которые собирали и осаждали центрифугированием.

На всех этапах дифференцировки ДК оценивали на предмет экспрессии линейноспецифических и дифференцировочных антигенов методом лазерной проточной цитофлуориметрии BD FACSCantoII (BD, США) с использованием моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами: CD14-FITC, CD1a-APC, CD83-PE-Cy7, CD80-APC-Cy7, CD86-PerCP-Cy5.5, CD40-PE, HLA-DR-APC-Cy7, CD209-PerCP-Cy5.5, CCR7-BV421) [13].

Культивирование активированных лимфоцитов

Для активации лимфоцитов кокультивировали последние с аутологичными вакцинными ДК, внося в систему культивирования размороженную лимфоцитарную суспензию. На 16-е сутки отбирали лимфоцитарную фракцию и вносили ее в новую систему культивирования с свежей

порцией ДК, нагруженных опухолевыми антигенами. 14 дней непрерывного кокультивирования ДК и лимфоцитов проводили в присутствии цитокинов IL-2 (12,5 МЕ/мл) и IL-7 (10 нг/мл).

Оценка индуцированной Т-клеточной пролиферации

При оценке индуцированной Т-клеточной пролиферации для окрашивания Т-лимфоцитов применяли флуоресцентный краситель CFSE (5 мкМоль/мл). В качестве индукторов пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов использовали вакцинные ДК в соотношении 10 : 1. Относительное содержание пролиферирующих Т-клеток оценивали на пятый день кокультивирования по разведению флуоресцентной метки методом проточной цитометрии (FACS Canto™ II, BD Biosciences, США) с помощью программного обеспечения BD FACSDiva (версия 8.0.1). Показатель спонтанной пролиферации лимфоцитов, меченных CFSE, использовали в качестве отрицательного контроля.

Анализ клеточного состава пула пролиферирующих Т-лимфоцитов, активированных *in vitro*

Субпопуляционный состав пролиферирующих Т-лимфоцитов, индуцированных зрелыми ДК в клеточных моделях, изучали на проточном цитометре FACS Canto™ II, BD Bioscience, США, с применением моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами: CD45RA-PE, CD28-PerCP-Cy™5.5, CD8-PE-Cy7, CD3-APC, CD45-APC-Cy7, CD197-BV421 (CCR7) (BD Bioscience, США) и программы BD FACSDiva (версия 8.0.1). Для определения антиген-специфической продукции гранзима Б (GrB) Т-лимфоцитами проводили внутриклеточное окрашивание клеток моноклональными антителами с использованием соответствующих протоколов фиксации и пермеабиллизации мембран (BD Cytotfix/Cytoperm™).

Цитотоксический тест был выполнен с помощью оценки пролиферации клеток злокачественных новообразований, кокультивируемых со специфически активированными Т-лимфоцитами, на приборе xCELLigence RCPA DP Instrument (ACEA Biosciences, США). Опухолевые клетки высевали в количестве 2х10⁴ кл./лунка в планшеты E-Plate View (ACEA Biosciences, США). Через 24 ч в те же лунки добавляли аутологичные активированные Т-лимфоциты в соотношении клетка-мишень/клетка-эффектор 1/10 и помещали в прибор для анализа в течение 48 ч. В качестве контроля использовали культуру опухолевых клеток пациента без воздействия. Эффективность клеточного лизиса оценивали путем вычисления параметра Slope, ассоциированного со скоростью изменения клеточного индекса, который зависит от количества живых адгезивных клеток в экспериментальной

системе. Коэффициент клеточного лизиса (K_L) вычисляли по формуле:

$$\frac{\text{Slope}_{\text{ctrl}} - \text{Slope}_{\text{exp}}}{\text{Slope}_{\text{exp}}} \times 100 \%$$

Создание трехмерных клеточных конструкций (сфероидов)

Для опухолевых сфероидов использовали технологию низкоадгезивных поверхностей с помощью 96-луночных планшетов Ultra-Low Attachment Surface (Corning, США). Опухолевые клетки пациентов вносили в лунки планшета в количестве $1-2 \times 10^4$ в 200 мкл полной питательной среды и культивировали в течение трех-восьми суток в CO_2 -инкубаторе Heracel (Thermo Electron LTD GmbH, Германия) при 37°C , 100 %-ной влажности и 5 %-ном CO_2 . Далее в экспериментальную систему вносили активированные Т-лимфоциты в соотношении 1 оп. кл./20 лимф. и инкубировали в течение трех-пяти суток. Т-лимфоциты предварительно были окрашены цитоплазматическим флуоресцентным красителем CFSE (5 мкМоль/мл). Для визуализации клеточных взаимодействий использовали аналитическую систему наблюдения за живыми клетками Cell-IQ (Chip Map Technologies, Финляндия). Жизнеспособность клеток в сфероидах оценивали с помощью проточной цитометрии при использовании красителя 7AAD.

Анализ продукции факторов, ассоциированных с иммуносупрессией (ИСФ)

Оценивали количественное содержание ИСФ: трансформирующего фактора роста $\text{TGF}\beta_1$, интерлейкинов IL 6, 8, 10 в супернатантах культур опухолевых клеток и в сыворотке крови пациентов с помощью мультиплексного анализа на приборе BioPlex® 200 (Bio-Rad, США) с программным обеспечением Bio-Plex Manager™ v.6.1 (Bio-Rad, США). Для определения лиганда рецептора NKG2D цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров MICA были использованы наборы MICA DuoSet ELISA Kit (R&D Systems, США).

Для моделирования супрессивного опухолевого микроокружения в экспериментальную клеточную систему добавляли MICA (100 пг/мл), $\text{TGF}\beta_1$ (30 пг/мл), IL 6 (25 пг/мл), IL 8 (50 пг/мл), IL 10 (50 пг/мл).

Статистическая обработка

Анализ полученных данных проводили с помощью систем статистической обработки IBM SPSS 19.0 и Microsoft Excel 2010. Использовали методы описательной статистики, корреляционного анализа, непараметрической статистики для оценки различий между двумя независимыми выборками с использованием критериев Спирмена и Манна — Уитни [14].

Результаты

Оценка индуцированной *in vitro* Т-клеточной пролиферации продемонстрировала, что у 90,9 % пациентов (10/11) до лечения ДКВ имеет место генерация активированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию вакцинными ДК, и далее, с увеличением циклов иммунотерапии процент пролиферирующих клеток увеличивается (табл. 2, см. приложение онлайн). Однако у пациентов с НДЭ после каждого цикла ДК-вакцинации популяция $\text{CD3}^+\text{CFSE}^+$ лимфоцитов количественно была менее выражена, чем у пациентов с ДЭ (рис.1).

Моделирование взаимодействия активированных Т-лимфоцитов, генерированных путем кокультивирования со зрелыми ДК, соответствующего определенным циклам вакцинации, с аутологичными клетками злокачественных новообразований пациентов, воспроизводило реальную клиническую ситуацию в восьми из 11 (72,7 %) случаев (табл. 3, см. приложение онлайн). На рис. 2 представлены результаты исследований клеточных моделей, полученных из биологического материала пациентов с МК, у которых развился ДЭ и НДЭ. У пациента И.С.А. с ДЭ увеличение количества пролиферирующих $\text{CD3}^+\text{CFSE}^+$ лимфоцитов в процессе ДК-терапии сопровождалось усилением их цитотоксических свойств, что приводило к полному торможению роста культуры клеток меланомы кожи #1111 по данным клеточного анализатора xCELLigence, которое находило выражение в уменьшении параметра Slope до отрицательных значений (рис. 2 А1, А2, А3). У пациента Ш.У.Р., у которого ДЭ не был достигнут в процессе 12 циклов ДК-терапии, также наблюдали увеличение количества пролиферирующих $\text{CD3}^+\text{CFSE}^+$ лимфоцитов, но при этом отсутствовал эффективный клеточный лизис аутологичных клеток-мишеней, о чем свидетельствовало сравнение скорости роста культуры меланомы кожи #912 в присутствии лимфоцитов и без них (рис. 2 Б1, Б2, Б3). В отношении больных СМТ/ОС были получены аналогичные результаты: у пациентов с НДЭ реактивность специфически активированных Т-лимфоцитов, генерированных в присутствии вакцинных ДК, была значительно снижена, что не приводило к гибели опухолевых клеток, которые продолжали пролиферировать (рис.3).

Выявлена корреляция между параметрами специфической активности Т-лимфоцитов, генерированных из клеток периферической крови, полученных до лечения пациентов, и продукцией культивируемыми клетками опухолей больных факторов, ассоциированных с иммуносупрессией (ИСФ). Обнаружена обратная корреляция

ляция высокой силы между содержанием МСА, экскретируемого малигнизированными клетками пациентов, и коэффициентом клеточного лизиса (K_L) ($\rho = -0,792$, $p = 0,001$). Обратная корреляция средней силы была характерна также для $TGF\beta_1$ и K_L ($\rho = -0,472$, $p = 0,048$).

Количество пролиферирующих активированных $CD3^+CFSE^+$ лимфоцитов коррелировало с количественным содержанием ИСФ в перифе-

рической крови пациентов в «нулевой точке» перед вакцинацией. Была выявлена обратная корреляция средней силы между относительным содержанием $CD3^+CFSE^+$ лимфоцитов в экспериментальной системе после стимуляции активированными ДК и концентрацией IL-10 ($\rho = -0,579$, $p = 0,019$), $TGF\beta_1$ ($\rho = -0,512$, $p = 0,043$) в периферической крови пациентов до лечения.

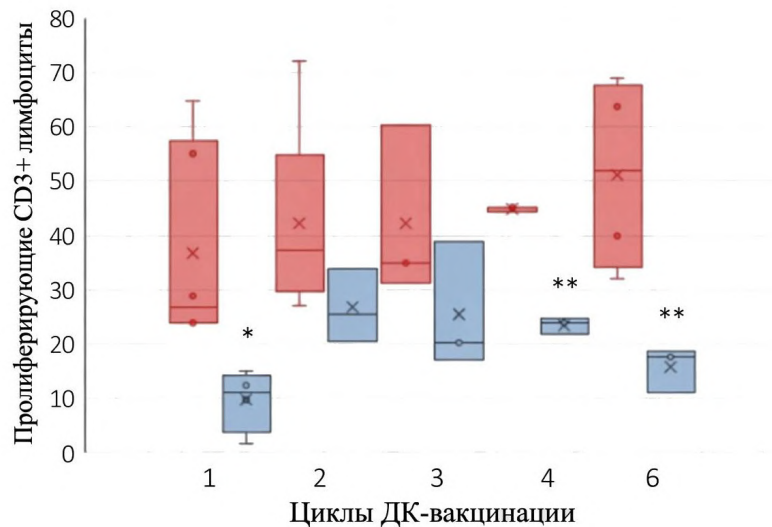


Рис. 1. Генерация активированных Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию вакцинными ДК у больных с ДЭ и НДЭ. ■ — ДЭ; ■ — НДЭ; * — различия статистически значимы ($p = 0,038$); ** — различия статистически значимы ($p < 0,050$)

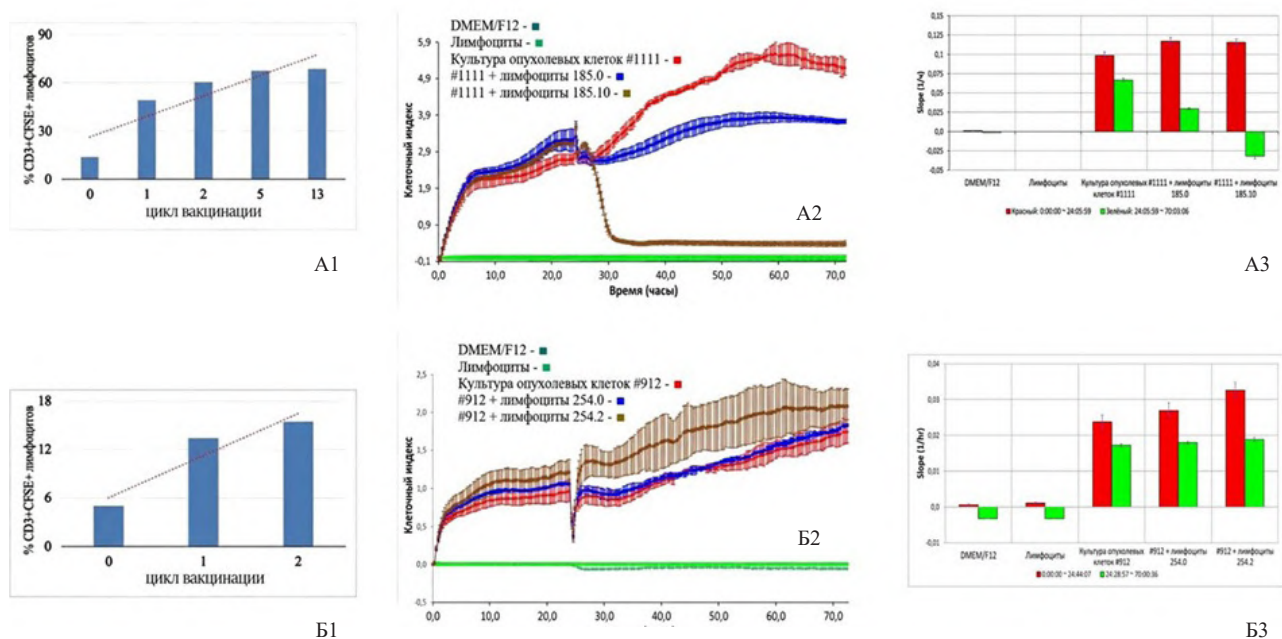


Рис. 2. Индивидуальные аутологичные клеточные модели, позволяющие оценить эффективность иммунологических синapses в процессе применения ДКВ у больных меланомой кожи. А — пациент И.С.А., 52 г., меланома кожи, достаточный эффект, 62 цикла вакцинации; Б — пациент Ш.У.Р., 29 л., меланома кожи, недостаточный эффект, 12 циклов вакцинации. 1 — динамика количественного содержания пролиферирующих $CD3^+CFSE^+$ лимфоцитов при кокультивировании с вакцинными ДК в процессе ДК-вакциноотерапии; 2 — пролиферативная активность клеток МК пациентов в смешанной культуре с активированными аутологичными Т-лимфоцитами; 3 — оценка скорости роста культуры клеток МК в клеточном анализаторе xCELLigence по изменению показателя Slope. А2, Б2 — ■ — DMEM/F12, ■ — лимфоциты, ■ — культура клеток МК #1111 и #912 без воздействия, ■ — кокультура клеток МК и лимфоцитов, полученных из МНК до вакцинации, ■ — кокультура клеток МК и лимфоцитов, полученных из МНК в процессе вакцинации

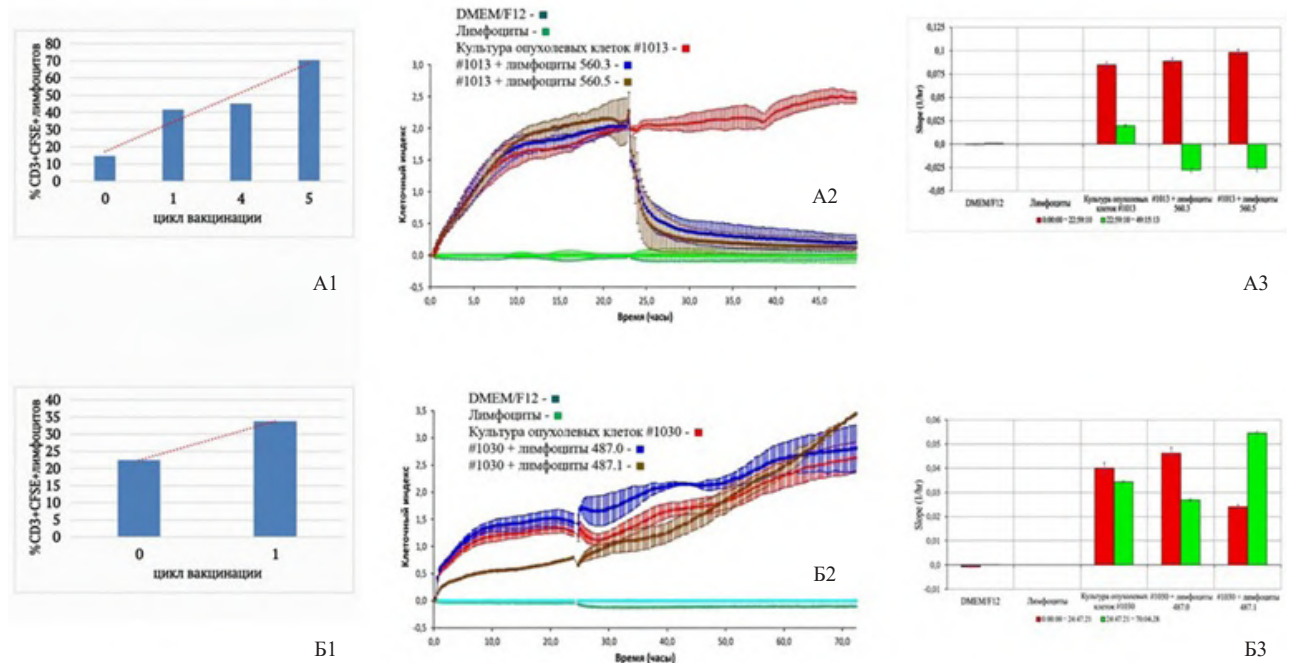


Рис. 3. Индивидуальные аутологичные клеточные модели, позволяющие оценить эффективность иммунологических синапсов в процессе применения ДКВ у больных СМТ/ОС. А — пациент Д.С.А., 33 г., плеоморфная рабдомиосаркома (ПРМС), достаточный эффект, 23 цикла вакцинации; Б — пациент О.М.С., 21 год, остеогенная саркома, недостаточный эффект, шесть циклов вакцинации. 1 — динамика количественного содержания пролиферирующих $CD3^+CFSE^+$ лимфоцитов при кокультивировании с вакцинными ДК в процессе ДК-вакцинотерапии; 2 — пролиферативная активность клеток СМТ/ОС пациентов в смешанной культуре с активированными аутологичными Т-лимфоцитами; 3 — оценка скорости роста культуры клеток СМТ/ОС в клеточном анализаторе xCELLigence по изменению показателя Slope. А2, Б2 — ■ — DMEM/F12, ■ — лимфоциты, ■ — культура клеток ПРМС #1013 и ОС #1030 без воздействия, ■ — кокультура клеток СМТ/ОС и лимфоцитов, полученных из МНК до вакцинации, ■ — кокультура клеток СМТ/ОС и лимфоцитов, полученных из МНК в процессе вакцинации

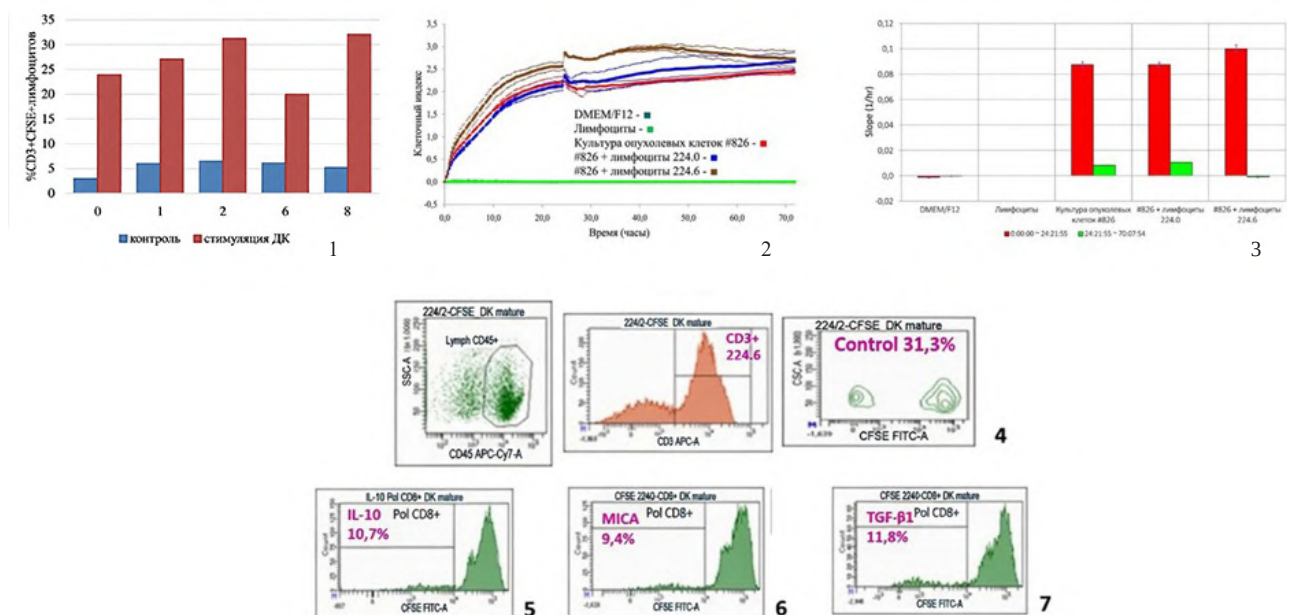


Рис. 4. Аутологичная клеточная модель с использованием биологического материала пациента Б.В.Н., 36 л., меланома кожи, получавшего адъювантную ДК-терапию (20 циклов). 1 — оценка популяции пролиферирующих $CD3^+CFSE^+$ лимфоцитов, генерированных в ответ на стимуляцию вакцинными ДК в процессе терапии. В качестве контроля оценивали спонтанную пролиферацию Т-лимфоцитов; 2 — динамика клеточного индекса, отражающего пролиферативную активность опухолевых клеток в смешанной культуре с активированными аутологичными Т-лимфоцитами; 3 — оценка скорости роста культуры клеток меланомы #826 в клеточном анализаторе xCELLigence по изменению показателя Slope; 4 — количественная оценка популяции пролиферирующих $CD3^+CFSE^+$ лимфоцитов (31,3 %) с помощью проточной цитометрии после второго цикла ДК-терапии; 5 — количественная оценка популяции пролиферирующих $CD3^+CFSE^+$ лимфоцитов (10,7 %) с помощью проточной цитометрии после второго цикла ДК-терапии в присутствии IL-10; 6 — 9,4 % в присутствии MICA; 7 — 11,8 % в присутствии TGF β 1

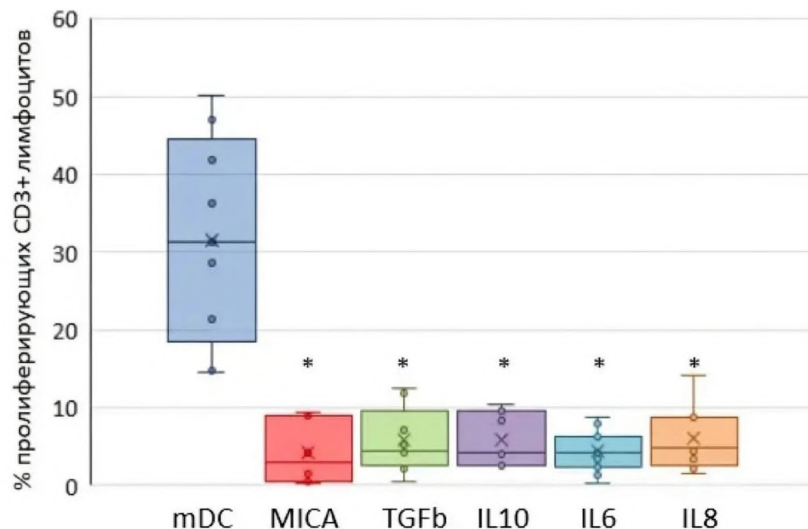


Рис. 5. Моделирование воздействия ИСФ на образование клонов активированных Т-лимфоцитов: mDC — в интактной системе при кокультивировании со зрелыми ДК, MICA — лиганда рецептора NKG2D, TGFb — в присутствии трансформирующего фактора роста $\beta 1$, IL10 — интерлейкина 10, IL6 — интерлейкина 6, IL8 — интерлейкина 8. Вакцинные ДК получены из моноцитов периферической крови после двух-шести циклов ДКВ (n = 13). * — Различия статистически значимы (p < 0,05)

В процессе активации Т-лимфоцитов при образовании клона пролиферирующих CD3⁺клеток обнаружили статистически значимое увеличение относительного содержания субпопуляции терминально дифференцированных лимфоцитов (TEMRA) CD4⁺ (p = 0,018) и CD8⁺ (p = 0,048) у пациентов с ДЭ до ДК-терапии по сравнению с НДЭ. При моделировании клеточных взаимодействий после двух-шести циклов ДКВ у пациентов с ДЭ происходило значительное увеличение количества CD8⁺клеток эффекторной памяти (CD8⁺Tem) (p = 0,036) и TEMRA CD8⁺лимфоцитов, продуцирующих гранзим В (TEMRA GrB⁺CD8⁺) (p = 0,025).

Более детальное изучение клеточных моделей, которые не воспроизводили реальную клиническую ситуацию, продемонстрировало важную роль воздействия компонентов опухолевого микроокружения, таких как присутствие молекул ИСФ, на реализацию функций активированных клеток иммунной системы с одной стороны, и необходимость более тщательного подхода к выбору компонентов прогностической клеточной модели — с другой. На рис. 4 представлены результаты анализа клеточной модели пациента Б.В.Н., 36 лет, с МК, получившего 20 циклов ДКВ с ДЭ. Оценка популяции пролиферирующих CD3⁺CFSE⁺лимфоцитов, генерированных в ответ на стимуляцию вакцинными ДК, показало положительную динамику в процессе терапии (рис. 4–1). Однако в клеточной модели не было получено различий между скоростью роста интактной культуры клеток МК #826 и при кокультивировании со специфически активированными Т-лимфоцитами, генерированными из мононуклеаров периферической крови, полученных до вакцинации и после 6-го цикла

ДКВ (рис. 4–2, –3). Оказалось, что добавление ИСФ в экспериментальную систему кокультивирования аутологичных активированных ДК и лимфоцитов снижает численность популяции CD3⁺CFSE⁺лимфоцитов практически в три раза (рис. 4–4, –5, –6, –7). Относительное содержание CD3⁺CFSE⁺лимфоцитов, полученных после второго цикла ДКВ составило 31,3 % по данным проточной цитометрии. Добавление IL10 в питательную среду кокультуры Т-лимфоцитов и ДК снижало содержание CD3⁺CFSE⁺лимфоцитов до 10,7 %, MICA — 9,4 %, и TGFb1 — 11,8 %. Иммуноферментный анализ концентраций ИСФ в супернатантах культуры МК #826, которая к моменту постановки эксперимента прошла 106 пассажей, продемонстрировал высокое содержание MICA (5237,8 пг/мл), TGFb1 (18,9 нг/мл), IL-10 (176,0 пг/мл), VEGF (1022,5 пг/мл) по сравнению с контрольной культурой фибробластов FLECH. После изучения данной модели были созданы иммуносупрессивные условия в экспериментальных системах с клетками других пациентов и получены аналогичные результаты (рис. 5). Обнаружены статистически значимые различия между относительным содержанием пролиферирующих Т-лимфоцитов, формирующих клоны, после нескольких циклов ДКВ под воздействием иммуносупрессивных факторов MICA, TGFb1, IL6, 8, 10 и без них (p < 0,05).

Было проведено изучение эффективности клеточного лизиса опухолевых клеток-мишеней активированными Т-лимфоцитами на аутологичных 3D-моделях из культивируемых клеток МК и разных типов сарком. После формирования опухолевых сфероидов в экспериментальные системы добавляли аутологичные активированные

CD3⁺CFSE⁺лимфоциты и вели прижизненное наблюдение за клеточными взаимодействиями, а также контролировали с помощью проточной цитометрии жизнеспособность опухолевых клеток и количество лимфоцитов, проникающих в сфероиды. Через сутки кокультивирования CD3⁺лимфоциты локализовались в кортикальной зоне сфероидов (рис. 6–1), на третьи сутки их количество составляло от 26 до 30 % их кле-

точного состава. В присутствии Т-лимфоцитов происходило разрушение структуры сфероидов, которые представляли собой плотные округлые компактные образования с четким контуром в интактной системе и на начальных этапах кокультивирования (рис. 6–2, 3). К восьмым суткам наблюдали полное разрушение сфероидов, при этом количество погибших клеток достигало более 90 % (рис. 6–4, –5, –6).

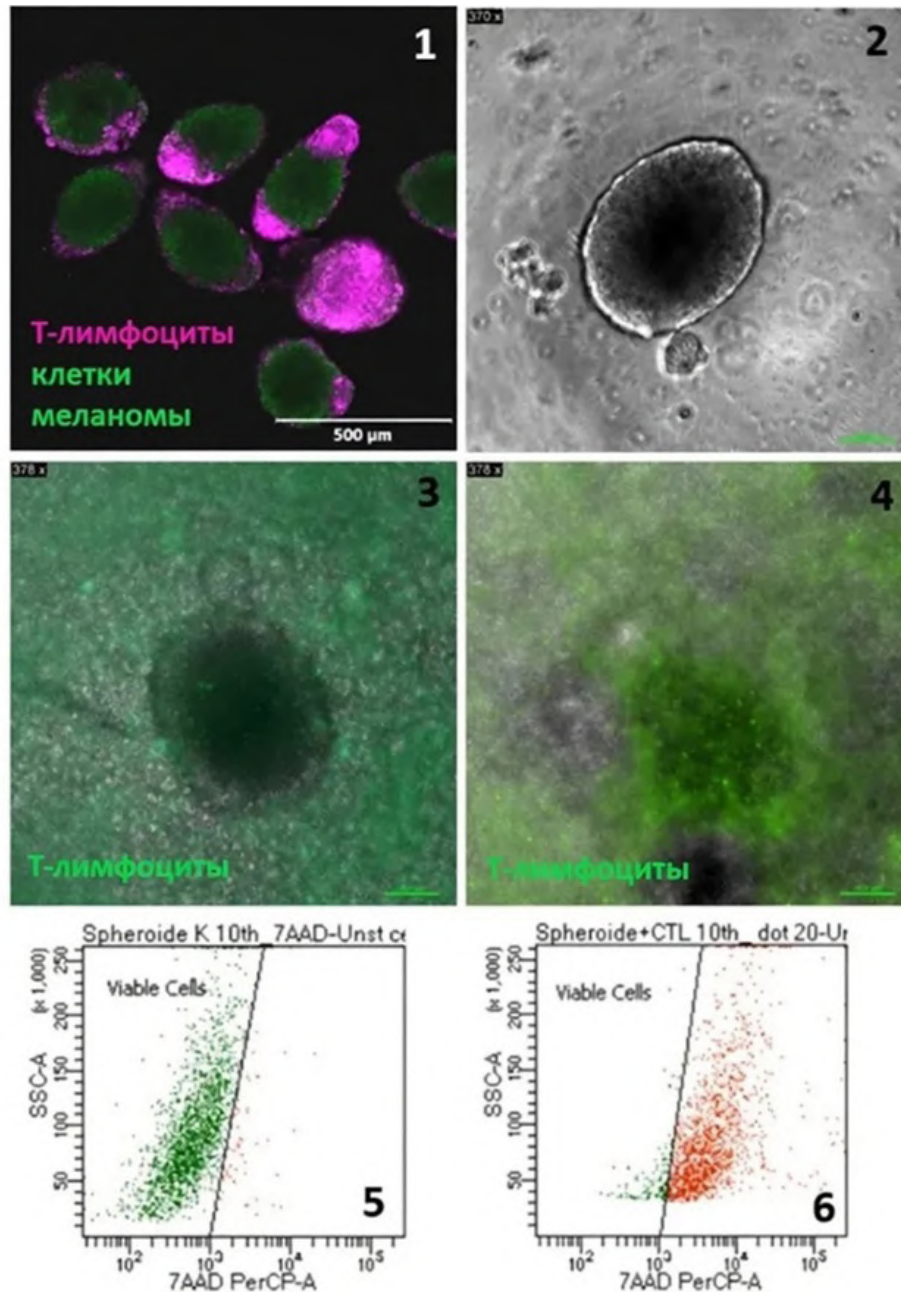


Рис. 6. Взаимодействие активированных Т-лимфоцитов и опухолевых клеток в 3D-клеточных моделях: 1 — сфероиды из клеток меланомы кожи #1111 пациента И. после инкубации с активированными CFSE+CD3+лимфоцитами в течение 24 ч Т-лимфоциты локализовались в кортикальной зоне сфероидов. Конфокальный микроскоп, масштабная линейка 500 мкм; 2 — интактный сфероид из клеток меланомы кожи #1111, фазовый контраст Cell-IQ, масштабная линейка 32,51 мкм; 3 — кокультивирование CFSE+CD3+лимфоцитов и сфероиды #1111, первый день культивирования, совмещенное изображение фазовый контраст и флюоресценция, Cell-IQ, масштабная линейка 32,51 мкм; 4 — разрушение сфероиды #1111 под воздействием активированных Т-лимфоцитов на восьмой день культивирования, совмещенное изображение фазовый контраст и флюоресценция, Cell-IQ, масштабная линейка 32,51 мкм; 5 — оценка жизнеспособности опухолевых клеток в интактном сфероиде #1111 с помощью проточной цитометрии: 97,4 % живых клеток; 6 — оценка жизнеспособности опухолевых клеток в сфероиде #1111 после инкубации с активированными Т-лимфоцитами (20-й цикл ДКВ) с помощью проточной цитометрии: 8,9 % живых клеток

Обсуждение

Противоопухолевая эффективность, наблюдаемая при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек или CAR-T терапии, убедительно продемонстрировала потенциал иммунной системы контролировать злокачественный процесс. Однако оказалось, что эффективность данных видов лечения злокачественных новообразований имеет определенные ограничения [15]. Так, применение препаратов, воздействующих на иммунные контрольные точки, может быть эффективно, если опухоль хорошо инфильтрирована цитотоксическими Т-лимфоцитами, но они отсутствуют у значительной части пациентов [16]. В то же время терапевтические противоопухолевые клеточные вакцины представляют собой активную стратегию иммунизации, которая направлена на стимуляцию адаптивного иммунного ответа против опухолевых антигенов и создание опухолеспецифических функциональных иммунных эффекторов, включая цитотоксические Т-лимфоциты. Целесообразность использования противоопухолевых вакцин на основе ДК, нагруженных опухолевыми антигенами, имеет значительное биологическое обоснование, поскольку они активируют естественный иммунный процесс [17].

Моделирование *in vitro* и исследование клеточных взаимодействий, которые могут быть индуцированы после применения таких вакцин, является полезным инструментом для мониторинга лечения и предсказания исхода заболевания. В данной статье мы сообщили о результатах создания и анализа аутологичных клеточных моделей, воспроизводящих *in vitro* функциональную активность специфически активированных Т-лимфоцитов, генерированных в результате кокультивирования с вакцинными ДК, нагруженными лизатом клеток девяти культур меланомы кожи, гиперэкспрессирующих раково-тестикулярные антигены (IRTAN-2018). Ранее было показано, что в результате взаимодействия с такими ДК происходит генерация Т-лимфоцитов, которые способны разрушать не только клетки МК, но и клетки других опухолей; при этом эффективность клеточного лизиса коррелировала с транскрипционной активностью раково-тестикулярных генов в клетках-мишенях [18].

Мы сосредоточились на создании аутологичных клеточных моделей, которые воспроизводят *in vitro* взаимодействие вакцинных ДК с наивными Т-лимфоцитами, приводящее к их специфической активации, ассоциированной с пролиферацией, формированием клонов и лизисом клеток опухоли пациентов. В системе *in vitro* практически у всех больных независимо от эффекта ДКВ мы наблюдали генерацию

Т-активированных лимфоцитов, и выраженность популяции были связаны с эффективностью терапии. Мы получали зрелые ДК из моноцитов, выделенных из периферической крови пациентов на разных этапах лечения, и обнаружили, что цитотоксические свойства лимфоцитов возрастали в процессе увеличения циклов ДКВ. В то же время иммуносупрессивное опухолевое микроокружение, которое может формироваться в том числе и за счет секреторной деятельности малигнизированных клеток, способных нарабатывать факторы, приводящие к блокаде противоопухолевых иммунных реакций и/или поляризации опухолеассоциированных клеток иммунной системы, влияет на интенсивность генерации активированных CD3⁺клеток и киллинга опухолевых клеток-мишеней в экспериментальной системе.

В этой связи необходимо отметить, что первые этапы развития противоопухолевой клеточной иммунотерапии продемонстрировали успех ДКВ в запуске противоопухолевых иммунных реакций, но результаты терапевтического воздействия вакцин на основе ДК в клинических исследованиях были ограничены именно из-за воздействия иммуносупрессивного опухолевого микроокружения [19]. Мы продемонстрировали, что в клеточных моделях в присутствии лиганда рецептора NKG2D цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров MICA, фактора TGFβ₁ и интерлейкинов IL6, 8 10 происходило численное снижение пула CD3⁺CFSE⁺лимфоцитов практически в три раза. Кроме того, функциональные свойства вакцинных ДК, генерированных из CD14⁺моноцитов, выделенных из периферической крови пациентов до начала лечения, были связаны с присутствием определенных концентраций IL10 и TGFβ₁ в их кровотоке.

Функциональная активность активированных Т-лимфоцитов *in vitro* была различна у пациентов с ДЭ и НДЭ в процессе ДК-терапии, что также нашло выражение в увеличении содержания TEMRA GrB⁺CD8⁺ клеток и CD8⁺Tem в экспериментальной системе при достижении ДЭ. Как известно, праймирование наивных CD8⁺ Т-клеток вызывает клональную экспансию и приобретение периферической тканевой хоуминговой способности, эффекторной функции и цитолитической активности. После сокращения ответа эффекторных Т-лимфоцитов Т-клетки памяти продолжают рециркулировать и также становятся резидентными в тканях по всему телу [20]. Вероятно, что увеличение пула TEMRA может быть ассоциировано с достижением ДЭ.

Как известно, трехмерные модели, такие как сфероиды, лучше демонстрируют иммуномодулирующие, пролиферативные и активационные

взаимодействия, присущие злокачественным новообразованиям, чем двухмерные культуры [21]. Мы провели серию экспериментов с использованием сфероидов из клеток МК и разных типов сарком. Интересно, что в трехмерной системе культивирования активированные Т-лимфоциты сначала концентрируются на поверхности опухолевого сфероида, далее проникают в кортикальную зону и затем располагаются диффузно по всей толщине сфероида; при этом данный феномен не зависит от гистологического типа сфероида. Под воздействием лимфоцитов сфероиды разрыхляются и распадаются на отдельные фрагменты, сформированные более чем на 90 % из погибших клеток, включивших краситель 7-AAD. Аналогичные результаты были получены другими исследователями на постоянных опухолевых клеточных линиях, в частности колоректального рака [22]. При этом антитела, нацеленные против специфических лигандов NKG2D MICA и MICB, усиливали иммунозависимое разрушение опухолевого сфероида, индуцируя увеличение инфильтрации и активации NK-клеток, которые были добавлены в эту систему. В наших экспериментах присутствие молекул MICA также значительно ингибировало активацию Т-лимфоцитов, и степень разрушения сфероидов коррелировала с ответом пациентов на ДК-терапию.

Заключение

Экспериментальные данные демонстрируют цитотоксическую способность антигенспецифических Т-лимфоцитов, полученных в результате индукции зрелыми ДК, в отношении аутологичной опухоли. Цитотоксические свойства активированных лимфоцитов разных пациентов различаются и соответствуют клинической картине заболевания и ответа на терапию, что дает возможность предложить клеточное моделирование в 2D- и 3D-формате как метод *in vitro* для прогнозирования и мониторинга эффективности клеточной терапии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу клинической лабораторной диагностики Емельяновой Н.А. за техническую поддержку в осуществлении анализа методом проточной цитометрии.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge N.A. Emelyanova, MD, clinical laboratory diagnostics, for her expert technical support in performing the flow cytometry analysis.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания «Разработка инновационных аутологических лекарственных препаратов на основе соматических клеток, соответствующих индивидуальному иммуногенетическому профилю пациента, для лечения злокачественных опухолей с агрессивным течением».

Funding

This research was conducted as part of a state-funded assignment: "Development of innovative autologous medicinal products based on somatic cells tailored to the individual immunogenetic profile of the patient for the treatment of aggressive malignant neoplasms".

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. Протокол исследования № 23/48 от 20.02.2020 одобрен этическим комитетом, от всех пациентов получено информированное согласие.

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). The study protocol No 23/48, dated 20 February 2020 was approved by the Institutional Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Нехаева Татьяна Леонидовна — разработка концепции научной работы, планирование и осуществление экспериментов, создание черновика рукописи.

Данилова Анна Борисовна — микроскопический анализ цитологических объектов, создание трехмерных клеточных моделей, анализ инвазивной активности опухолевых клеток на клеточном анализаторе xCELLigence, описание полученных результатов.

Ефремова Наталья Александровна — подбор пациентов, создание клеточных культур солидных опухолей в 2D/3D формате, описание полученных результатов.

Данилов Алексей Олегович — проведение анализа на проточном цитометре, иммуноферментного анализа, статистическая обработка, описание полученных результатов.

Зуй Екатерина Сергеевна — проведение статистической обработки, описание полученных результатов.

Балдуева Ирина Александровна — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Author Contributions

Nekhaeva T.L.: Conceptualization, experimental execution, and drafting of the original manuscript.

Danilova A.B.: Microscopic cytological analysis, generation of 3D cell models, analysis of tumor cell invasivity using the xCELLigence platform, and data interpretation.

Efremova N.A.: Patient selection, establishment of 2D/3D solid tumor cell cultures, and data interpretation.

Danilov A.O.: Flow cytometry, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), statistical analysis, and data interpretation.

Zuy E.S.: Statistical analysis and data interpretation.

Baldueva I.A.: Critical analysis of the study, intellectual contribution, and critical revision of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Swartz A.M., Hotchkiss K.M., Smita N.K., et al. Generation of tumor targeted dendritic cell vaccines with improved

- immunogenic and migratory phenotype. *Methods Mol Biol.* 2022; 2410: 609-626.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1884-4_33.-URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-1884-4_33.
2. Mastelic-Gavillet B., Balint K., Boudousquie C., et al. Personalized dendritic cell vaccines-recent breakthroughs and encouraging clinical results. *Front Immunol.* 2019; 10: 766.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00766>.-URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00766/full>.
3. Hato L., Vizcay A., Eguren I., et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2024; 16(5): 981.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16050981>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/5/981>.
4. Lurje I., Hammerich L., Tacke F. Dendritic cell and t cell crosstalk in liver fibrogenesis and hepatocarcinogenesis: implications for prevention and therapy of liver cancer. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 7378.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21197378>.-URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7378>.
5. Lehmann B.D., Colaprico A., Silva T.C., et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun.* 2021; 12: 6276.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26502-6>.-URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26502-6>.
6. González F.E., Gleisner A., Falcón-Beas F., et al. Tumor cell lysates as immunogenic sources for cancer vaccine design. *Hum Vaccines Immunother.* 2014; 10: 3261–3269.-DOI: <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.982996>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4514089/>.
7. Нехаева Т.Л. Оптимизация аутологичных дендритно-клеточных вакцин для лечения больных злокачественными новообразованиями. *Сибирский онкологический журнал.* 2013; 57(3): 52–56. [Nekhaeva T.L. Optimization of autologous dendritic cell vaccines for the treatment of patients with malignant neoplasms. *Siberian Oncol J.* 2013; 57(3): 52-56 (In Rus)].
8. Данилова А.Б., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А. Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у больных солидными опухолями. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18(17): 8–17.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17>.-URL: https://umedp.ru/upload/iblock/961/effektivnaya_farmakoterapiya_onkologiya_gematologiya_i_radiologiya_5_2022.pdf. [Danilova A.B., Novik A.V., Nekhaeva T.L., Balduyeva I.A. The role of immunosuppressive factors in prognosis of the efficacy of cellular immunotherapy in patients with solid tumors. *Effective Pharmacother.* 2022; 18(17): 8–17.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17>.-URL: https://umedp.ru/upload/iblock/961/effektivnaya_farmakoterapiya_onkologiya_gematologiya_i_radiologiya_5_2022.pdf (In Rus)].
9. Freshney R.I. Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialised applications. 6th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2010; 732.
10. Данилов А.О., Ларин С.С., Данилова А.Б., et al. Оптимизация метода приготовления вакцин на основе аутологичных генетически модифицированных опухолевых клеток для лечения больных диссеминированной меланомой кожи. *Российский биотерапевтический журнал.* 2003; 2(3): 47–53. [Danilov A.O., Larin S.S., Danilova A.B., et al. Optimization of a method for the preparation of vaccines based on autologous genetically modified tumor cells for the treatment of patients with disseminated cutaneous melanoma. *Russ Biother J.* 2003; 2(3): 47-53 (In Rus)].
11. Levin D.B., Wilson K., Valadares de Amorim G., et al. Detection of p53 mutations in benign and dysplastic nevi. *Cancer Research.* 1995; 55(19): 4278–4282.
12. Патент 2714208 С1. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., Авдонкина Н.А., Емельянова Н.В., Беляев А.М. Клеточный продукт для нагрузки и активации дендритных клеток человека. Рос. Фед.: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дата приоритета 2019.03.05. 2020. Бюл. № 5. [Patent 2714208 C1. Balduyeva I.A., Danilova A.B., Nekhaeva T.L., Avdonkina N.A., Emelyanova N.V., Belyaev A.M. Cell product for loading and activation of human dendritic cells. Russian Federation: Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov” of the Ministry of Health of the Russian Federation. Priority date 2019.03.05. 2020. Bull. No. 5 (In Rus)].
13. Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Новик А.В., et al. Разработка и оптимизация вакцин на основе аутологичных дендритных клеток (ДК), активированных раково-тестикулярными антигенами, для лечения больных меланомой кожи. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2014; 5 (51): 92-98. [Nekhaeva T.L., Balduyeva I.A., Novik A.V., et al. Development and optimization of vaccines based on autologous dendritic cells activated by cancer-testis antigens for the treatment of cutaneous melanoma. *Bull Ural Med Acad Sci.* 2014; (5): 92-98 (In Rus)].
14. Everitt B.S., Pickles A. Statistical aspects of the design and analysis of clinical trials. Imperial College Press. London. 2004.
15. Tiwari A., Alcover K., Carpenter E., et al. Utility of cell-based vaccines as cancer therapy: Systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2024; 20(1): 2323256.-DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2323256>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10984131/>.
16. Gide T.N., Wilmott J.S., Scolyer R.A., Long G.V. Primary and acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(6):1260–1270.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2267>.-URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/24/6/1260/468/Primary-and-Acquired-Resistance-to-Immune>.
17. Sellars M.C., Wu C.J., Fritsch E.F. Cancer vaccines: building a bridge over troubled waters. *Cell.* 2022; 185(15): 2770–2788.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.035>.-URL: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(22\)00787-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867422007875%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)00787-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867422007875%3Fshowall%3Dtrue).
18. Danilova A., Misyurin V., Novik A., et al. Cancer/testis antigens expression during cultivation of melanoma and soft tissue sarcoma cells. *Clin Sarcoma Res.* 2020; 10(3).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13569-020-0125-2>.-URL: <https://clinicalsarcomaresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13569-020-0125-2>.
19. Borges F., Laureano R.S., Vanmeerbeek I., et al. Trial watch: anticancer vaccination with dendritic cells. *Oncoimmunology.* 2024; 13(1): 2412876.-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2024.2412876>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11469433/>.

20. Han J., Khatwani N., Searles T.G., et al. Memory CD8(+) T cell responses to cancer. *Semin Immunol.* 2020; 49: 101435.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101435>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7738415/>.
21. Boucherit N., Gorvel L., Olive D. 3D tumor models and their use for the testing of immunotherapies. *Front Immunol.* 2020; 11: 603640.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603640>.-URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.603640/full>.
22. Courau T., Bonnereau J., Chicoteau J., et al. Cocultures of human colorectal tumor spheroids with immune cells reveal the therapeutic potential of MICA/B and NKG2A targeting for cancer treatment. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 74.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0553-9>.-URL: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-019-0553-9>.

Поступила в редакцию / Received / 24.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / ORCID

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatyana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>; eLibrarySPIN: 5366-8969; Researcher ID (WOS): L-7268-2018; Author ID (Scopus): 55317526900.

Анна Борисовна Данилова / Anna B. Danilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4796-0386>; eLibrary SPIN-9387-8328; Researcher ID H-7828-2014; Author ID 7005563064.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>; eLibrarySPIN: 7352-9350; Researcher ID (WOS): P-3886-2015; Author ID (Scopus): 57194491563.

Алексей Олегович Данилов / Aleksei O. Danilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2890-1246>; eLibrarySPIN 3587-5413; Author ID (Scopus): 7203049937.

Екатерина Сергеевна Зуй / Ekaterina S. Zuy / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0672-5090>; eLibrarySPIN 1817-1177; Researcher ID (WOS) OJU-1349-2025; Author ID (Scopus): 57817751600.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>; eLibrarySPIN: 7512-8789; Researcher ID (WOS): H-9574-2014; Author ID (Scopus): 6602224742.





© О.И. Кит, С.В. Тимофеева, С.Ю. Филиппова, Н.В. Гненная,
 Т.В. Чембарова, И.В. Межевова, В.И. Руму, Е.А. Дженкова, Е.Ю. Златник, С.Н. Дмитриади,
 А.Н. Шевченко, С.С. Мезенцев, А.В. Шапошников, А.А. Маслов, Л.Ю. Владимирова

Комбинированное действие берберина и доцетаксела на культуры клеток рака предстательной железы *in vitro*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Oleg I. Kit, Sofia V. Timofeeva, Svetlana Yu. Filippova, Nadezda V. Gnennaya,
 Tatyana V. Chembarova, Irina V. Mezhevoval, Vladislav I. Rumu, Elena A. Dzhenkova,
 Elena Yu. Zlatnik, Sergey N. Dmitriadi, Alexey N. Shevchenko, Stanislav S. Mezentsev,
 Alexander V. Shaposhnikov, Andrey A. Maslov, Liubov Yu. Vladimirova

Combined Effect of Berberine and Docetaxel on Prostate Cancer Cell Cultures *In Vitro*

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований среди мужчин в мире. Современные методы лечения, включая химиотерапию доцетакселом, часто имеют ограниченную эффективность и сопровождаются побочными эффектами. Берберин — природное соединение с противоопухолевыми свойствами, способное усиливать действие химиопрепаратов.

Цель. Исследовать влияние комбинации берберина и доцетаксела на жизнеспособность и пролиферацию клеточных линий РПЖ PC-3, LNCaP и DU-145 *in vitro*, а также оценить характер их взаимодействия (синергизм, аддитивность или антагонизм).

Материалы и методы. Исследование проведено на культурах клеток рака предстательной железы. Клетки обрабатывали различными концентрациями берберина и доцетаксела отдельно и в комбинации. Оценивали жизнеспособность клеток с помощью МТТ-анализа после 24 и 72 ч инкубации. Для анализа сочетания препаратов применяли модель эффекта линейного взаимодействия и рассчитывали коэффициенты синергизма, аддитивности или антагонизма. Статистическую значимость определяли с помощью ANOVA и теста Тьюки.

Результаты. Клетки линии PC-3 проявили наибольшую чувствительность к берберину. Комбинация берберина и доцетаксела не продемонстрировала синергетический эффект: коэффициенты взаимодействия превышали 1, указывая на аддитивное или антагонистическое взаимодействие, особенно при низких концентрациях берберина. Сенсибилизации клеток к доцетакселу после предварительной обработки берберинем не зафиксировано. Математическая обработка результатов указывает на антагонизм.

Выводы. Результаты исследований показали, что берберин действует антагонистически при совместном применении с доцетакселом на культурах опухолевых клеток рака предстательной железы PC3, LNCaP и DU-145.

Ключевые слова: вторичные метаболиты растений; берберин; доцетаксел; рак предстательной железы

Introduction. Prostate cancer (PCa) is a leading cause of cancer-related mortality among men worldwide. Current treatments, including docetaxel chemotherapy, often have limited efficacy and are associated with side effects. Berberine, a natural compound with established antitumor properties, has been shown to enhance the effects of chemotherapeutic agents.

Aim. To investigate the combined effect of berberine and docetaxel on the viability and proliferation of PCa cell lines PC-3, LNCaP, and DU-145 *in vitro*, and to assess the nature of their interaction (synergism, additivity, or antagonism).

Materials and Methods. The study was conducted on PCa cell cultures. Cells were treated with various concentrations of berberine and docetaxel, both alone and in combination. Cell viability was assessed using the MTT assay after 24 and 72 hours of incubation. Drug combination were analyzed using a linear interaction effect model, and coefficients of synergism, additivity, or antagonism were calculated. Statistical significance was determined by ANOVA and Tukey's test.

Results. The PC-3 cell line showed the highest sensitivity to berberine. The combination of berberine and docetaxel did not demonstrate a synergistic effect; interaction coefficients exceeded 1, indicating additive or antagonistic interactions, particularly at low berberine concentrations. No sensitization of cells to docetaxel was observed following pre-treatment with berberine. Mathematical analysis of the results indicated antagonism between the two compounds.

Conclusion. Berberine exhibits an antagonistic effect when combined with docetaxel in PC-3, LNCaP, and DU-145 PCa cell cultures.

Keywords: plant secondary metabolites; berberine; docetaxel; prostate cancer

Для цитирования: Кит О.И., Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Гненная Н.В., Чембарова Т.В., Межевова И.В., Руму В.И., Дженкова Е.А., Златник Е.Ю., Дмитриади С.Н., Шевченко А.Н., Мезенцев С.С., Шапошников А.В., Маслов А.А., Владимирова Л.Ю. Комбинированное действие берберина и доцетаксела на культуры клеток рака предстательной железы *in vitro*. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 377-385.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2486>

For Citation: Oleg I. Kit, Sofia V. Timofeeva, Svetlana Yu. Filippova, Nadezda V. Gnennaya, Tatyana V. Chembarova, Irina V. Mezhevova, Vladislav I. Rumu, Elena A. Dzhenskova, Elena Yu. Zlatnik, Sergey N. Dmitriadi, Alexey N. Shevchenko, Stanislav S. Mezentssev, Alexander V. Shaposhnikov, Andrey A. Maslov, Liubov Yu. Vladimirova. Combined effect of berberine and docetaxel on prostate cancer cell cultures *in vitro*. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 377-385.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2486>

✉ Контакты: Тимофеева Софья Владимировна, timofeeva.sophia@gmail.com

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) входит в тройку наиболее часто диагностируемых видов рака у мужчин от 45 до 60 лет, уступая только раку легких и колоректальному раку [1]. В 2022 г. GLOBOCAN сообщил о 1 467 854 новых случаях РПЖ и 397 430 смертельных исходов от данного заболевания во всем мире, с более высокой распространенностью в развитых странах [2]. В то же время по сведениям о контингенте больных со злокачественными новообразованиями, состоящими на учете в онкологических учреждениях на территории России в 2021 г., был зафиксирован 274 361 случай [3].

Современная терапия онкологических заболеваний включает разнообразные подходы, которые могут предполагать использование одного метода терапии либо сочетание нескольких. Обоснование целесообразности добавления новых соединений в стандартную схему химиотерапии осуществляется посредством поиска оптимальных комбинаций низкотоксичных веществ с традиционными химиотерапевтическими препаратами и подтверждения их улучшенного терапевтического эффекта по сравнению с применением химиопрепаратов отдельно [4]. Преимущество комбинированной терапии обусловлено не только свойствами препаратов, но также может зависеть от соотношения доз, так как два и более препарата, объединенных в заданном соотношении, можно рассматривать как третий агент со своим собственным уровнем доза-эффект [5]. Оценка возможности получения дополнительной выгоды от применения сочетаний химиопрепаратов и соединений, призванных снизить токсическое действие или усилить эффект химиотерапии рака, опирается на целый ряд методик, позволяющих определить характер взаимодействия исследуемых соединений — аддитивности, антагонизма или синергии. Экспериментальные исследования при этом строятся таким образом, чтобы учесть определенную теоретическую модель взаимодействия соединений, которая описывает ожидаемые эффекты от совместного применения препаратов, а затем провести оценку статистической значимости отклонений наблюдаемого эффекта от предсказанного моделью [6].

Доцетаксел, представитель группы таксанов, является стандартным химиотерапевтическим препаратом при лечении метастатического РПЖ и доказал свою эффективность в улучшении выживаемости пациентов [7]. Однако его применение ограничено токсичностью и развитием лекарственной устойчивости [8].

В последние годы растет интерес к использованию природных соединений в онкологии, которые могут усиливать действие традиционных препаратов и снизить их побочные эффекты [9]. Берберин — алкалоид, который получают из растений рода *Berberis*, обладает широким спектром биологической активности, включая противоопухолевую, противовоспалительную и антиоксидантную [10, 11]. Предварительные исследования демонстрируют, что берберин способен ингибировать пролиферацию опухолевых клеток и вызывать апоптоз через модуляцию различных сигнальных путей, таких как PI3K/Akt и MAPK [12]. В исследовании Berlin et al., 2023, продемонстрировали усиление цитотоксичности при совместном применении берберина в сочетании с другими растительными метаболитами и доцетаксела *in vitro* на культурах РПЖ, однако авторы не проводят оценку уровня синергии или антагонизма тестируемых сочетаний [4]. Изучение характера взаимодействия берберина и доцетаксела, тем не менее, может способствовать лучшему пониманию молекулярных основ данного взаимодействия, более квалифицированным подбору доз и оценки рисков при возможном совместном применении данных препаратов в клинике. Целью нашего исследования стало изучение характера взаимодействия берберина и доцетаксела на клеточных линиях PC-3, LNCaP и DU-145 *in vitro* при последовательном внесении препаратов.

Материалы и методы

В качестве материала исследования использовались линии клеток РПЖ: PC-3, LNCaP и DU-145. Клетки культивировали в полной питательной среде (ППС) на основе среды RPMI-1640 (Gibco, США) с добавлением 10 %-ной фетальной бычьей сыворотки (FBS) (Hyclone, США) и 1 %-ного пенициллин-стрептомицина

(Биолот, Россия) при 37 °С в атмосфере с 5 % CO₂. В исследовании использовали стоковый 50 мМ раствор берберина гидрохлорида (Sigma-Aldrich, США) в диметилсульфоксиде (Биолот, Россия) и препарат Новотакс (доцетаксел, 20 мг/мл) (Биокад, Россия).

Оценку эффекта от индивидуального или совместного применения берберина и доцетаксела проводили с использованием МТТ-теста. На первом этапе строили кривые доза-ответ для обоих соединений. Клетки культур РПЖ высаживали по 5 тыс. на лунку 96-луночного планшета в 100 мкл ППС. После адгезии среду культивирования заменяли на ППС с добавлением тестируемых соединений в серии двукратных разведений: берберин — от 125 до 0,5 мкМ, доцетаксел — от 5 до 0,2 нМ. Всего было заложено по восемь повторов для каждого варианта опыта. Планшеты культивировали 24 и 72 ч (берберин) или 48 ч (доцетаксел). После обработки препаратами к клеткам добавляли раствор МТТ (3-(4,5-дифенил-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид) в концентрации 0,5 мг/мл и инкубировали 4 ч при 37 °С. Образовавшиеся формазановые кристаллы растворяли в диметилсульфоксиде и проводили определение оптической плотности при 540 нм на спектрофотометре Infinite®M Nano Plus (Tecan, Швейцария). Жизнеспособность клеток определяли как отношение оптической плотности в опытных лунках к оптической плотности в контрольных лунках, выраженное в процентах.

Оценку эффекта от совместного применения берберина и доцетаксела производили с использованием концентраций тестируемых соединений, подобранных для каждой клеточной культуры, и обладающих умеренной цитостатической активностью (20–60 % снижения жизнеспособности). После адгезии клеток ко дну 96-луночного планшета проводили замену среды на ППС с содержанием берберина 62,5, 31,2, 15,6 мкМ (DU-145, LNCaP) или 7,8, 3,9, 1,95 мкМ (PC-3) или ППС без добавления берберина в контрольных образцах и культивировали в течение 24 ч. Далее среду заменяли на ППС с добавлением доцетаксела в концентрации 0,8 (DU-145, LNCaP) или 0,2 нМ (PC-3) или ППС без добавления доцетаксела в контрольных образцах и культивировали еще 48 ч, после чего проводили оценку жизнеспособности при помощи МТТ-теста по методике, описанной выше.

Все эксперименты проводились в трех независимых повторениях. Статистическую обработку результатов и построение графиков проводили с использованием ПО MS Excel. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Проверку гипотез о равенстве средних значений жизнеспособности проводили с

использование t-критерия Стьюдента. Для изучения характера взаимодействия двух соединений использовали подход, опирающийся на модель Блисса, предполагающий независимое действие тестируемых соединений и описываемый уравнением $E_{AB} = E_A + E_B(1 - E_A)$, где E_A — эффект от применения соединения А, E_B — эффект от применения соединения В, и E_{AB} — эффект от совместного применения обоих соединений [6]. Для определения коэффициента синергии с учетом модели Блисса и построения карт синергии использовали программное обеспечение SynergyFinderPLUS [13].

Результаты

По результатам предварительного исследования были построены кривые доза-ответ, по виду которых можно сделать предварительный вывод о том, что культура PC-3 более чувствительна к действию берберина, чем культуры DU-145 и LNCaP, как при экспозиции 24 ч (рис. 1А), так и при экспозиции 72 ч (рис. 1Б). Важно отметить, что кривые имели сложную форму, за которой стоит совмещение нескольких противоположных эффектов (цитостатического и стимулирующего), что согласуется с известным множественным действием на клетки растительных алкалоидов и, в частности, берберина [14].

Стимуляция на фоне общего снижения жизнеспособности особенно заметна при 72 ч инкубации с берберинном. При этом в культуре LNCaP и, в меньшей степени, PC-3 стимулирующий эффект проявляется в виде единичного «горба» на кривой доза-эффект (рис. 1Б). Для культуры DU-145 характерно, во-первых, более монотонное падение жизнеспособности и, во-вторых, слабый эффект стимуляции либо его полное отсутствие (рис. 1Б).

Для экспериментального изучения взаимодействия берберина и доцетаксела была выбрана схема с преинкубацией культур с берберинном с последующей заменой среды на доцетаксел и дополнительной инкубацией в течение 48 ч. Для этого провели предварительное определение действующих концентраций доцетаксела на исследуемые культуры РПЖ при данной экспозиции. Оказалось, что культура PC-3 более чувствительна к доцетакселу по сравнению с двумя другими культурами (рис. 1В).

На основании полученных данных мы выбрали три действующие концентрации берберина для дальнейшего исследования таким образом, чтобы снижение жизнеспособности исследуемых культур РПЖ не превышало 20–60 %. Для культур DU-145 и LNCaP концентрация берберина составила 62,5, 31,2 и 15,6 мкМ, а для культуры PC-3 — 7,8, 3,9 и 1,95 мкМ соответственно.

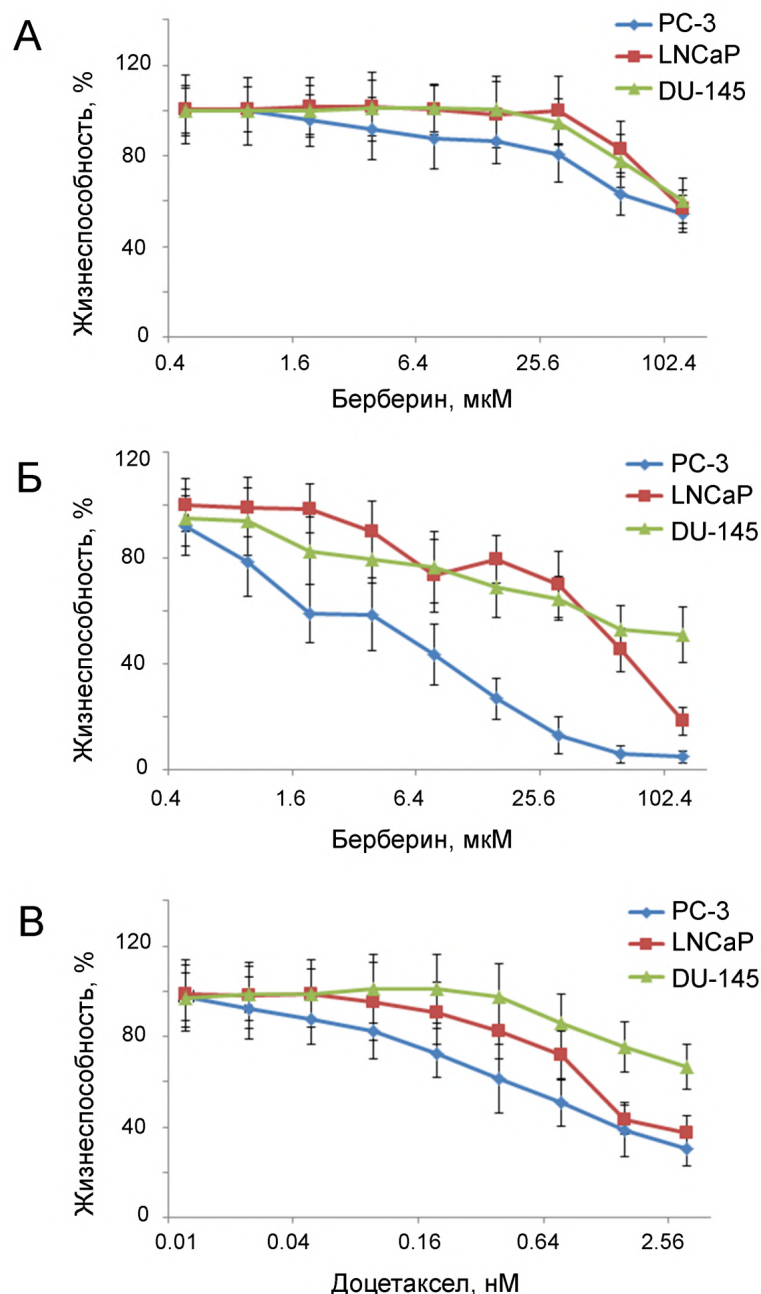


Рис. 1. Цитостатическая активность берберина и доцетаксела в отношении культур рака предстательной железы. А. Кривая доза-ответ для берберина, экспозиция — 24 ч ($m \pm SD$). Б. Кривая доза-ответ для берберина, экспозиция — 72 ч ($m \pm SD$). В. Кривая доза-ответ для доцетаксела, экспозиция — 48 ч ($m \pm SD$)

Fig. 1. Cytostatic activity of berberine and docetaxel against prostate cancer cell lines. A. Dose-response curve for berberine after 24-hour exposure ($m \pm SD$). B. Dose-response curve for berberine, 72-hour exposure ($m \pm SD$). C. Dose-response curve for docetaxel after 48-hour exposure ($m \pm SD$)

Клетки культивировали в присутствии берберина в течение 24 ч. Далее среду заменяли на ППС с добавлением доцетаксела в концентрации 0,8 (DU-145, LNCaP) или 0,2 нМ (PC-3). Данные концентрации доцетаксела были подобраны таким образом, чтобы жизнеспособность клеток исследуемых культур РПЖ снижалась не более чем на 20–30 %. После внесения доцетаксела клетки культивировали еще 48 ч, после чего определяли реальное снижение жизнеспособности от совместного применения препаратов и

сравнивали с теоретическим эффектом, рассчитанным на основании модели Блисса. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Несмотря на то, что берберин был удален из среды спустя 24 ч инкубации, его цитостатическое действие сохранилось и спустя дополнительные 48 ч (рис. 2А, В, Д), хотя и было снижено по сравнению с цитостатическим эффектом, наблюдавшимся после непрерывной инкубации в присутствии тех же доз берберина в течение 72 ч (рис. 1Б).

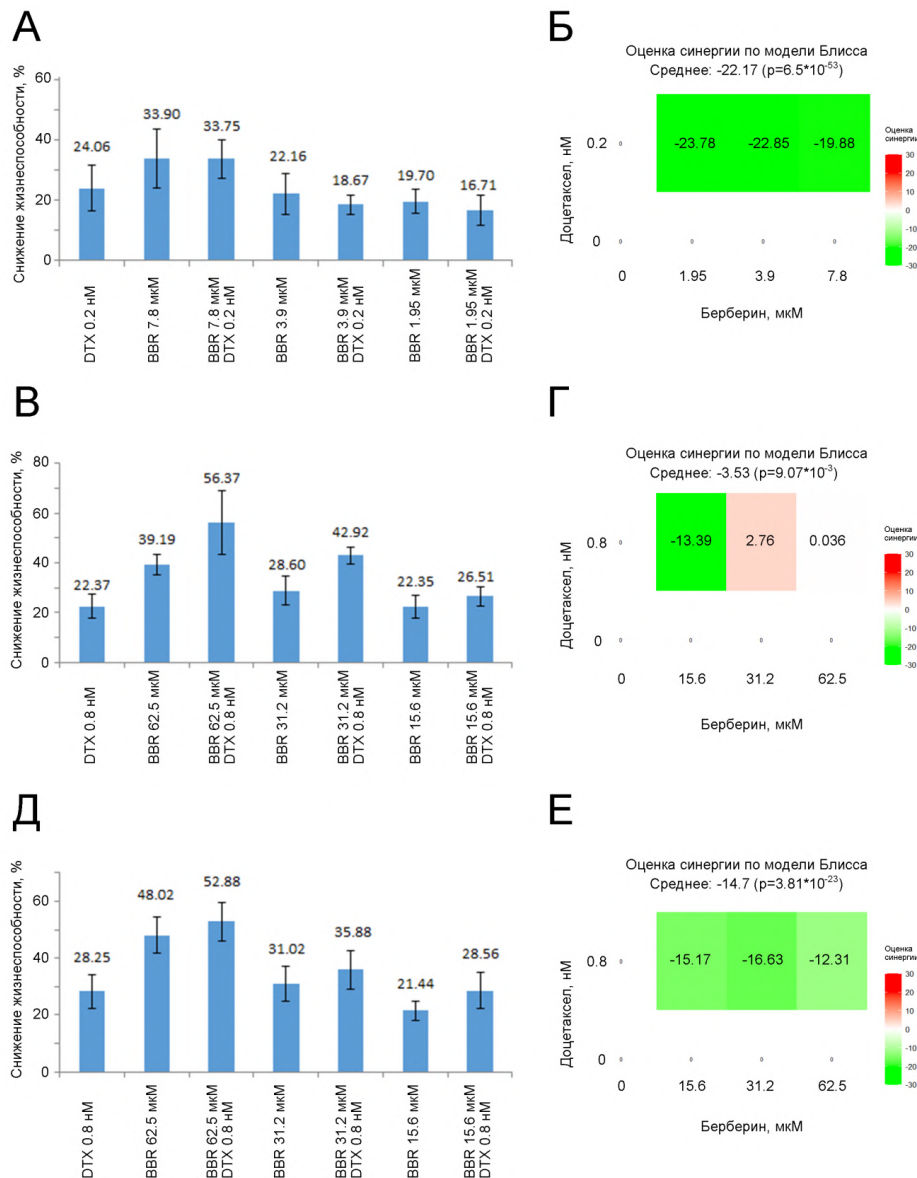


Рис. 2. Взаимодействие берберина и доцетаксела на культурах рака предстательной железы. А. Цитостатическое действие доцетаксела, берберина и их сочетаний на культуре PC-3 ($m \pm SD$). Б. Оценка уровня синергии берберина и доцетаксела на культуре PC-3. В. Цитостатическое действие доцетаксела, берберина и их сочетаний на культуре DU-145 ($m \pm SD$). Г. Оценка уровня синергии берберина и доцетаксела на культуре DU-145. Д. Цитостатическое действие доцетаксела, берберина и их сочетаний на культуре LNCaP ($m \pm SD$). Е. Оценка уровня синергии берберина и доцетаксела на культуре LNCaP

Fig. 2. Interaction of berberine and docetaxel in prostate cancer cell cultures. А. Cytostatic effect of docetaxel, berberine and their combinations on PC-3 cells ($m \pm SD$). Б. Assessment of synergy levels for berberine and docetaxel on PC-3 cells. В. Cytostatic effect of docetaxel, berberine and their combinations on DU-145 cells ($m \pm SD$). Г. Assessment of synergy levels for berberine and docetaxel in DU-145 cells. Д. Cytostatic effect of docetaxel, berberine and their combinations in LNCaP cells ($m \pm SD$). Е. Assessment of synergy levels for berberine and docetaxel on LNCaP cells

Последовательное применение берберина и доцетаксела вызвало в культурах DU-145 и LNCaP наибольшую среди представленных вариантов воздействий гибель клеток. Так, при наиболее высокой из исследованных концентраций берберина (62,5 мкМ) двойное воздействие способствует гибели более половины клеток этих линий, разница между эффектом от совместного применения и эффектом от применения каждого соединения по-отдельности является при этом достоверной (рис. 2В, Д). Культура LNCaP, кроме того, оказалась

наиболее чувствительной и к берберину при его применении в качестве моновоздействия в концентрации 62,5 мкМ — снижение жизнеспособности составило 48,02 % по сравнению с 39,19 % в культуре DU-145 (рис. 2Д). Более низкая концентрация берберина 31,2 мкМ в комбинации с доцетакселом также способствует статистически значимому увеличению гибели клеток линии DU-145 (но не LNCaP) по сравнению с применением препаратов в монорежиме (рис. 2В, Д). Что касается линии PC-3, то для нее эффективная концентрация берберина была

наиболее низкой (7,8 мкМ); при этом использование берберина в данной концентрации в качестве моновоздействия привело к максимальной для данной линии гибели клеток, которая не повышалась при последующей обработке доцетакселом, и процент клеток, погибших при двойном воздействии, именно в этой линии был ниже, чем в остальных (рис. 2А).

Во всех вариантах опыта мы не наблюдали эффекта синергического взаимодействия двух соединений — средняя оценка уровня синергии (*synergy score*, SS) для трех культур была меньше нуля. Положительные значения SS выше 10 свидетельствуют о значительной синергии между тестируемыми соединениями, отрицательные значения меньше –10, напротив, говорят о выраженном антагонизме между ними, значения от –10 до 10. Zheng и соавт. рекомендуют интерпретировать как свидетельство об аддитивном взаимодействии двух соединений [13]. Учитывая вышесказанное, наиболее выраженный антагонизм между берберин и доцетакселом наблюдался в культуре PC3 (SS = –22,17) (рис. 2Б), в меньшей мере антагонизм проявился в культуре LNCaP (SS = –14,7) (рис. 2Е), а в культуре DU-145 наблюдался скорее аддитивный эффект (SS = –3,53) (рис. 2Г). Во всех случаях полученные значения уровня синергии были достоверно значимы ($p < 0.01$). При этом во всех трех культурах наблюдалось уменьшение значения SS при переходе от высоких к низким концентрациям берберина. Хотя сочетание берберина и доцетаксела вызывает наибольшее снижение жизнеспособности клеток линии DU-145, оценка взаимодействия выявляет лишь аддитивный эффект (SS = –3,53), указывая на отсутствие истинного синергизма. У клеток линии LNCaP наблюдается максимальная гибель клеток, однако математическое моделирование показывает антагонистический характер взаимодействия (SS = –14,7). Это подтверждает тот факт, что наиболее высокая степень клеточной гибели не всегда коррелирует с проявлением синергизма.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы проанализировали влияние комбинации берберина и доцетаксела на жизнеспособность и пролиферацию клеток РПЖ линий PC-3, LNCaP и DU-145. Полученные результаты продемонстрировали сложный характер взаимодействия этих двух препаратов, что согласуется с данными предыдущих исследований.

Наши данные показали, что культура PC-3 обладала большей чувствительностью к берберину по сравнению с LNCaP и DU-145, что под-

тверждалось снижением жизнеспособности при более низких концентрациях и более коротком времени экспозиции. Полученные данные совпадали с результатами Zou et al., (2025), которые также отмечали высокую чувствительность PC-3 к берберину, связывая эффект с ингибированием пути PI3K/Akt [15]. Аналогично Lu et al. (2020) подчеркнули эффективность доцетаксела в подавлении пролиферации PC-3, однако отметили ограничения, связанные с токсичностью и развитием устойчивости [16].

В исследовании Berlin et al., где изучались возможности совместной терапии РПЖ с использованием комбинаций из растительных метаболитов, включая берберин, и доцетаксела, было установлено, что некоторые сочетания позволяют получить эффект лучше или не хуже, чем от применения доцетаксела, используемого в монорежиме, но при более высокой концентрации [4]; причем указанный положительный эффект от сочетания растительных метаболитов и доцетаксела наблюдался в линии LNCaP, но не PC-3, что согласуется и с нашими наблюдениями. Мы дополнительно измерили уровень синергии и установили, что именно на культуре PC-3 наблюдается высокий уровень антагонизма между двумя соединениями, что может говорить о наличии конкуренции за общие сигнальные пути между берберин и доцетакселом, или связано с активацией компенсаторных механизмов в клетках, выраженность которых зависит от биологических особенностей используемых в исследовании линий РПЖ [6].

По данным литературы, линия PC-3 характеризуется высоким метастатическим потенциалом и независимостью от экспрессии андрогенных рецепторов. Линия DU-145 также считается андроген-независимой, но имеет умеренный метастатический потенциал, тогда как линия LNCaP является андроген-чувствительной с низким метастатическим потенциалом. Помимо этого, линия LNCaP экспрессирует простат-специфический антиген и нормальные гены-онкосупрессоры p53, p21 и Rb, в отличие от клеток двух других линий, у которых данные гены — мутантные, или имеют aberrантную экспрессию [17, 18]. Какие именно различия лежат в наблюдаемой разнице в чувствительности к берберину и эффективности его сочетания с доцетакселом, еще предстоит установить. Известно, что берберин способен снижать экспрессию андрогенов за счет подавления фермента AKR1C3, экспрессия которого повышена в культуре PC-3 и снижена в культуре LNCaP [19], что может по-разному отражаться на активности сигнальных путей, от которых зависит эффективность доцетаксела. Оба препарата способствуют запрограммированной гибели клеток, но различаются по механизму

активации апоптоза. Антагонизм возможен, если компоненты действуют на одни и те же пути или нарушают нормальную реализацию процесса апоптоза. Ранее исследования Mezheva et al. (2021) показали, что берберин способен индуцировать апоптоз через модуляцию Bcl-2/Бах и активацию каспаз, что может быть несовместимо с механизмом действия доцетаксела, направленным на стабилизацию микротрубочек и блокировку митоза [12]. По данным современных исследований, доцетаксел может проникать внутрь клеток и подвергаться метаболическим преобразованиям под воздействием ферментов цитохрома Р450 (например, CYP3A4), гликозилтрансфераз и специализированных транспортных белков, включая белок множественной лекарственной устойчивости MDR1 [20, 21]. В случае конкуренции между соединениями за доступ к указанным транспортным и метаболическим системам, может произойти уменьшение внутриклеточной концентрации доцетаксела и снижение его терапевтического эффекта. Кроме того, следует отметить, что берберин способен влиять на активность указанных транспортных белков и ферментов цитохрома Р450, что повышает вероятность возникновения антагонистического взаимодействия [22].

В целом, наши результаты подчеркнули важность комплексного анализа взаимодействия препаратов при разработке комбинированных терапевтических стратегий. Несмотря на отсутствие синергизма, выявленное антагонистическое взаимодействие на культурах опухолевых клеток РПЖ РС3, LNCaP и DU-145 может указывать на необходимость дальнейших исследований по оптимизации доз и режимов применения берберина и доцетаксела. Кроме того, изучение молекулярных маркеров апоптоза и пролиферации может помочь выявить механизмы, лежащие в основе данного взаимодействия, что является перспективным направлением для будущих исследований.

Заключение

Несмотря на актуальность использования природных соединений в онкологии, в том числе для увеличения эффективности химиопрепаратов, наши данные свидетельствуют о том, что возможное совместное применение берберина и доцетаксела в клинике требует осторожного подхода и более глубокого изучения для определения оптимальных условий применения, способных обеспечить эффективное и безопасное лечение пациентов с РПЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорректирующими свойствами на моделях in vitro и in vivo», номер регистрации 124022100044-2 от 2024 г.

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (рег. № 3554742, <https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/>).

Funding

This work was supported by the state project “Search for natural and synthetic secondary plant metabolites possessing antitumor and immunocorrective properties in in vitro and in vivo models” (state registration number 124022100044-2, 2024).

The study was conducted using equipment at the Research Resource Center of the Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 3554742).

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ — протокол № 5/223 от 06.09.2024. Пациенты подписывали информированное согласие на дачу биологического материала.

Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 5/223, dated September 6, 2024). All participants provided written informed consent for the collection and use of their biological samples.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Кит О.И., Златник Е.Ю., Новикова И.А. — курирование эксперимента;

Тимофеева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Филиппова С.Ю. — анализ и обработка полученных данных эксперимента;

Генная Н.В., Чембарова Т.В., Межева И.В., Дженкова Е.А. — получение данных для анализа;

Дмитриади С.Н., Шевченко А.Н., Мезенцев С.С. — предоставление ВМР;

Шапошников А.В. Маслов А.А. Владимирова Л.Ю. — клинические рекомендации по статье.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria. All authors have read and approved the final version of the manuscript submitted for publication and take full responsibility for its content.

Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A.: study supervision.

Timofeeva S.V.: manuscript drafting and literature review.
Filippova S.Yu.: experimental data analysis and interpretation.

Gnennaya N.V., Chembarova T.V., Mezheva I.V., Dzhenkova E.A.: data acquisition.

Dmitriadi S.N., Shevchenko A.N., Mezentsev S.S.: provision of biological materials for research (BMR).

Shaposhnikov A.V., Maslov A.A., Vladimirova L.Yu.: critical revision of the manuscript for important clinical content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol.* 2019; 10(2): 63-89.-DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1191>.
- International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. 1965-2026. Lyon, France: IARC.-URL: <https://gco.iarc.fr/today/en>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 28. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care in Russia in 2021. 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. 2022; 28 (In Rus)].
- Berlin I.G., Jennings C.C., Shin S., Kenealey J. Utilizing mixture design response surface methodology to determine effective combinations of plant derived compounds as prostate cancer treatments. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023; 6(4): e1790.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1790>.
- Sajeev A., Sailo B., Unnikrishnan J., et al. Unlocking the potential of Berberine: Advancing cancer therapy through chemosensitization and combination treatments. *Cancer Lett.* 2024; 597: 217019.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217019>.
- Duarte D., Vale N. Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022; 12; 3: 100110.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100110>.
- Fizazi K., Foulon S., Carles J., et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design. *Lancet.* 2022; 399(10336): 1695-1707.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00367-1).
- Aziz M.K., Molony D., Monlezun D., et al. Prostate cancer therapy cardiotoxicity map (PROXMAP) for advanced disease states: a systematic review and network meta-analysis with Bayesian modeling of treatment histories. *Eur Urol.* 2025; 87(1): 15-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.08.031>.
- Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020; 83(3): 770-803.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.
- Златник Е.Ю., Енин Я.С., Буров О.Н., et al. Молекулярно-клеточные аспекты воздействия вторичных метаболитов Барбариса обыкновенного и Белокопытника гибридного на клеточную линию HeLa. *Исследования и практика в медицине.* 2023; 10(4): 31-47.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-3>. [Zlatnik E. Yu., Enin Ya.S., Burov O.N., et al. Molecular and cellular aspects of the effect of secondary metabolites of common barberry and hybrid butterbur on the HeLa cell line. *Research and Practice in Medicine.* 2023; 10(4): 31-47.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-3> (In Rus)].
- Тимофеева С.В., Златник Е.Ю., Ващенко Л.Н., et al. Молекулярные механизмы влияния берберина на опухолевые клетки. *Казанский медицинский журнал.* 2025; 106(2): 267-276.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ643366>. [Timofeeva S.V., Zlatnik E.Yu., Vashchenko L.N., et al. Molecular mechanisms of berberine effect on tumor cells. *Kazan Medical Journal.* 2025; 106(2): 267-276.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ643366> (In Rus)].
- Mezhevova I.V., Filippova S.Yu., Timofeeva S.V., et al. Antimigratory effect of berberine in T98G, U87MG and primary glioma cell culture. *J Clin Oncol.* 2021; 39(S15): e15045.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e15045.
- Zheng S., Wang W., Aldahdooh J., et al. SynergyFinder plus: Toward better interpretation and annotation of drug combination screening datasets. *Genomics, J Proteom Bioinform.* 2022; 20: 587-596.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2022.01.004>.
- Bao J., Huang B., Zou L., et al. Hormetic effect of berberine attenuates the anticancer activity of chemotherapeutic agents. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0139298.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139298>.
- Zou P., Li S., He Q., Zheng C. Berberine inhibits prostate cancer progression by inducing ferroptosis: evidence from network pharmacology. *Anticancer Drugs.* 2025; 36(4): 271-279.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001691>.
- Lu X., Yang F., Chen D., et al. Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways. *Int J Biol Sci.* 2020; 16(7): 1121-1134.-DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.41686>.
- Campos-Fernandez E., Alqualo N.O., Garcia L.C.M., et al. The use of aptamers in prostate cancer: A systematic review of theranostic applications. *Clin Biochem.* 2021; 93: 9-25.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.03.014>.
- Sienkiewicz K., Yang C., Paschal B.M., Ratan A. Genomic analyses of the metastasis-derived LNCaP, VCaP, and PC3-AR. *Prostate Cancer Cell Lines.* 2021: 449904.-DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.25.449904>.
- Tian Y., Zhao L., Wang Y., et al. Berberine inhibits androgen synthesis by interaction with aldo-keto reductase 1C3 in 22Rv1 prostate cancer cells. *Asian J Androl.* 2016; 18(4): 607-12.-DOI: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.169997>.
- Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., et al. Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(11): 3397.-DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397>. [Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., et al. Bioresource collection of cell lines and primary tumors of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397> (In Rus)].
- Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Тимофеева С.В., et al. Применение силиконового покрытия для оптимизации процесса получения клеточных сфероидов методом висячей капли. *Южно-Российский онкологический журнал.*

2022; 3(3): 15-23.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-2>. [Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., Timofeeva S.V., et al. Application of silicone coating to optimize the process of obtaining cell spheroids by the hanging drop method. *South-Russian Journal of Oncology*. 2022; 3(3): 15-23.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-2> (In Rus)].

22. Zhou S., Zeng S., Shu Y. Drug-drug interactions at organic cation transporter 1. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 628705.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628705>.

Поступила в редакцию / Received / 08.09.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 07.10.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Олег Иванович Кит / Oleg I. Kit / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>; eLibrary SPIN: 1728-0329; Researcher ID (WOS): U-2241-2017; Author ID (Scopus): 55994103100.

Софья Владимировна Тимофеева / Sofia V. Timofeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>; eLibrary SPIN: 5362-1915; Researcher ID (WOS): L-8536-2016; Author ID (Scopus): 57243356500.

Светлана Юрьевна Филиппова / Svetlana Yu. Filippova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>; eLibrary SPIN: 9586-2785; Researcher ID (WOS): AAH-4408-2020; Author ID (Scopus): 57189618843.

Надежда Владимировна Гненная / Nadezhda V. Gnennaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3691-3317>; eLibrary SPIN: 9244-2318; Researcher ID (WOS): AGO-3908-2022; Author ID (Scopus): 57214806863.

Татьяна Владимировна Чембарова / Tatyana V. Chembarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>; eLibrary SPIN: 5426-1873; Researcher ID (WOS): AAR-3198-2021; Author ID (Scopus): 57221303597.

Ирина Валентиновна Межевова / Irina V. Mezhevoval / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>; eLibrary SPIN: 3367-1741; Researcher ID (WOS): AAI-1860-2019; Author ID (Scopus): 57296602900.

Владислав Игоревич Руму / Vladislav I. Rumu / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5506-8187>; eLibrary SPIN: 8529-6504; Researcher ID (WOS): OMM-0921-2025.

Елена Алексеевна Дженкова / Elena A. Dzhenkova / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>; eLibrary SPIN: 6206-6222; Researcher ID (WOS): K-9622-2014; Author ID (Scopus): 6507889745.

Елена Юрьевна Златник / Elena Yu. Zlatnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>; eLibrary SPIN: 4137-7410; Researcher ID (WOS): M-8378-2019; Author ID (Scopus): 6603160432.

Алексей Николаевич Шевченко / Alexey N. Shevchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>; eLibrary SPIN: 2748-2638; Author ID (Scopus): 57192283096.

Сергей Николаевич Димитриади / Sergey N. Dimitriadi / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>; eLibrary SPIN: 3656-8744; Author ID (Scopus): 57219931183.

Станислав Станиславович Мезенцев / Stanislav S. Mezentsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-7535>; eLibrary SPIN: 2580-5712; Researcher ID (WOS): AAO-5612-2020.

Александр Васильевич Шапошников / Alexander V. Shaposhnikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>.

Андрей Александрович Маслов / Andrey A. Maslov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>.

Любовь Юрьевна Владимирова / Liubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>; eLibrary SPIN: 4857-6202; Researcher ID (WOS): U-8132-2019; Author ID (Scopus): 7004401163.





© В.В. Литвинова¹, Д.Л. Оводенко¹, А.О. Двойнишникова¹, З.Р. Шебзухова¹,
М.В. Санникова¹, П.Л. Шешко¹, С.М. Пронин¹, Э.В. Кирилова¹,
Т.А. Назаренко¹, А.М. Бирюкова¹, Л.А. Ашрафян¹

**Репродуктивные исходы и выживаемость пациенток
после органосохраняющего лечения в онкогинекологии:
опыт НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова***

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
²ООО «Клиника Фомина Мичуринский», Москва, Российская Федерация

© Valentina V. Litvinova¹, Dmitry L. Ovodenko¹, Arina O. Dvoynishnikova¹, Zalina R. Shebzukhova¹,
Mayya V. Sannikova¹, Polina L. Sheshko¹, Stanislav M. Pronin¹, Eleonora V. Kirilova¹,
Tatiana A. Nazarenko¹, Almina M. Biryukova¹, Levon A. Ashrafyan¹

**Reproductive Outcomes and Survival of Patients After Fertility-Sparing
Treatment in Gynecologic Oncology: Experience of the V.I. Kulakov National
Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology****

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, the Russian Federation
²Klinika Fomina Michurinsky LLC, Moscow, the Russian Federation

Введение. В настоящее время в онкогинекологии отсутствует стандартизированная концепция органосохраняющего лечения женщин репродуктивного возраста. Среди отечественных и зарубежных исследователей происходит накопление опыта, совершенствование критериев отбора пациенток и оптимизация хирургических подходов с целью разработки персонализированных алгоритмов ведения и дальнейшего наблюдения таких пациенток.

Цель. Оценить репродуктивные исходы и результаты выживаемости больных репродуктивного возраста после органосохраняющего лечения по поводу злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы.

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое исследование, в которое включены 420 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с онкогинекологическими заболеваниями. Всем больным проводили диагностику, обследование и органосохраняющие хирургические вмешательства в отделении инновационной онкологии и гинекологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с января 2019 по январь 2025 г. При установке диагноза было проведено полное обследование и хирургическое лечение с применением стандартов и рекомендаций, принятых на территории РФ.

Результаты. Из 420 пациенток с онкогинекологическими заболеваниями органосохраняющее лечение завершили 273 (65,0 %). Рецидивы отмечены у двух (2,6 %) больных раком шейки матки, у 20 (33,3 %) больных пограничными опухолями яичников, у пяти (16,1 %) пациенток с начальным раком яичников, у 22 (21,1 %) больных раком эндометрия. Не отмечали рецидивов у больных гладкомышечными опухолями тела матки неясного потенциала злокачественности. Летальные исходы отметили у двух пациенток после органосохраняющего лечения по поводу рака шейки матки.

Introduction. Currently, there is no standardized concept of fertility-sparing treatment for women of reproductive age in gynecologic oncology. Researchers worldwide are accumulating experience, refining patient selection criteria, and optimizing surgical approaches to develop personalized management and follow-up algorithms.

Aim. To evaluate reproductive outcomes and survival in reproductive-age patients after fertility-sparing treatment for malignant neoplasms of the female reproductive system.

Materials and Methods. A retrospective, single-center study including 420 reproductive-age patients (aged 18 to 45 years) with gynecologic malignancies. All patients underwent diagnosis, examination, and fertility-sparing surgery at the Department of Innovative Oncology and Gynecology at the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology between January 2019 and January 2025. At the time of diagnosis, a full examination and surgical treatment were performed in accordance with the standards and guidelines adopted in the Russian Federation.

Results. Of the 420 patients, 273 (65.0 %) completed fertility-sparing treatment. Recurrences were observed in 2 (2.6 %) patients with cervical cancer, 20 (33.3 %) with borderline ovarian tumors, 5 (16.1 %) with early-stage ovarian cancer, and 22 (21.1 %) with endometrial cancer. No recurrences were recorded in patients with smooth muscle tumors of the uterus of uncertain malignant potential (STUMP). Two patients died after fertility-sparing treatment for cervical cancer. Pregnancy was achieved in 13 (16.7 %) patients with cervical cancer, 22 (36.7 %) with borderline ovarian tumors,

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

Беременность среди больных раком шейки матки наступила в 13 наблюдениях (16,67 %), у 22 (36,7 %) пациенток с пограничными опухолями яичников, у четырех больных (12,5 %) злокачественными новообразованиями яичников, у 63 (66,3 %) пациенток с начальным раком эндометрия и у одной больной (10 %) с опухолью тела матки неясного потенциала злокачественности (STUMP).

Заключение. Полученные результаты в совокупности с данными мировой литературы подтверждают возможность проведения органосохраняющих хирургических методик у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, демонстрируя высокую онкологическую безопасность и благоприятные репродуктивные исходы. Индивидуализированный подход с оценкой возможности органосохраняющего лечения при онкогинекологических заболеваниях позволяет достигнуть не только хороших показателей выживаемости, но и, в ряде случаев, сохранения репродуктивной функции пациенток.

Ключевые слова: органосохраняющее лечение; рак шейки матки; рак яичников; рак эндометрия; гладкомышечные опухоли тела матки неясного потенциала злокачественности (STUMP).

Для цитирования: Литвинова В.В., Оводенко Д.Л., Двойнишникова А.О., Шебзухова З.Р., Санникова М.В., Шешко П.Л., Пронин С.М., Кирилова Э.В., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Ашрафян Л.А. Репродуктивные исходы и онкологические результаты органосохраняющих операций в онкогинекологии: опыт НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 386-396.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2506>

4 (12.5 %) with ovarian cancer, 63 (66.3 %) with early-stage endometrial cancer, and 1 (10.0 %) with STUMP.

Conclusion. The results, combined with global literature data, confirm the feasibility of fertility-sparing surgery in gynecologic oncology, demonstrating high oncological safety and favorable reproductive outcomes. An individualized approach to fertility-sparing treatment enables not only good survival rates but also, in many cases, the preservation of fertility in young patients.

Keywords: fertility-sparing treatment; cervical cancer; ovarian cancer; endometrial cancer; smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP)

For Citation: Valentina V. Litvinova, Dmitry L. Ovodenko, Arina O. Dvoynishnikova, Zalina R. Shebzukhova, Mayya V. Sannikova, Polina L. Sheshko, Stanislav M. Pronin, Eleonora V. Kirilova, Tatiana A. Nazarenko, Almina M. Biryukova, Levon A. Ashrafyan. Reproductive outcomes and survival of patients after fertility-sparing treatment in gynecologic oncology: Experience of the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 386-396.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2506>

✉ Контакты: Литвинова Валентина Владимировна, valentina_li@list.ru

Введение

Органосохраняющие хирургические вмешательства являются перспективным направлением в онкогинекологии при лечении пациенток репродуктивного возраста. В последние десятилетия наблюдается тенденция увеличения заболеваемости злокачественными опухолями женской репродуктивной системы в возрасте от 15 до 39 лет [1]. Более чем у 80 % больных отмечается преодоление порога пятилетней выживаемости [2] благодаря усовершенствованию методов диагностики и лечения. Увеличение продолжительности жизни пациенток обуславливает желание реализовать репродуктивную функцию после лечения.

Приоритетной задачей у онкогинекологических пациенток молодого возраста является проведение адекватного объема первичного лечения и, при возможности, достижение беременности в последующем [3]. Несмотря на то, что у многих больных удается достичь удовлетворительных онкологических исходов, остается открытым вопрос влияния хирургических вмешательств на фертильность [3]. Около половины пролеченных пациенток не стремятся к беременности даже после проведения органосохраняющих операций, и причины этого решения еще недостаточно изучены [4].

Органосохраняющие методы лечения (согласно отечественным и международным рекомендациям) предполагают сохранение тела матки и, по крайней мере, части одного яичника для достижения беременности [5].

В настоящее время отсутствует стандартизированная концепция органосохраняющего лечения в онкогинекологии ввиду ограниченного количества проспективных исследований, сравнительно коротких периодов наблюдения, а также невозможности рандомизации в данной группе пациенток. Цель исследования — оценить репродуктивные исходы и результаты выживаемости пациенток после органосохраняющего лечения в онкогинекологии.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование, в которое включены 420 пациенток репродуктивного возраста с онкогинекологическими заболеваниями. Всем больным проводили обследование и хирургические вмешательства в отделении инновационной онкологии и гинекологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с января 2019 по январь 2025 г. Органосохраняющее лечение завершили 273 пациентки (65,0 %); остальные исключены из статистического анализа вследствие необхо-

димости расширения объема операций или выявления причин, сохранить фертильность по которым оказывалось невозможным. В исследование включены 76 (27,8 %) больных начальным раком шейки матки, 60 (21,9 %) — пограничными опухолями яичников, 32 (11,7 %) — начальным раком яичников, 10 (3,7 %) — гладкомышечными опухолями тела матки неясного потенциала злокачественности и 95 (34,8 %) — начальным раком эндометрия.

Всем пациенткам при установке диагноза было проведено полное обследование с применением всех стандартов и рекомендаций, принятых на территории РФ. Тактику лечения и возможность органосохраняющих вмешательств определяли на онкологическом консилиуме с участием онколога, репродуктолога, химиотерапевта, патоморфолога, при необходимости — медицинского генетика.

Критерии включения:

- 1) возраст пациенток от 18 до 45 лет;
- 2) желание реализовать репродуктивную функцию;
- 3) морфологически верифицированные опухоли: рак шейки матки стадий IA1–IB2 и PA1; рак яичников стадий IA–IC1; рак тела матки стадии IA (классификации FIGO; 2014) и TNM (8-й пересмотр; 2016); пограничные опухоли яичников любых стадий; гладкомышечные опухоли тела матки неясного потенциала злокачественности (*smooth muscle tumors of uncertain malignant potential* — STUMP);
- 4) гистологические подтипы опухолей:
 - рак шейки матки — плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, аденосквамозная карцинома;
 - злокачественные новообразования яичников: эпителиальные — высокодифференцированные серозные и эндометриодные, муцинозные карциномы яичников; неэпителиальные — герминогенные, гранулезноклеточные опухоли, высоко- и умеренно дифференцированные опухоли из клеток Сертоли — Лейдига;
 - рак тела матки — эндометриодная аденокарцинома *low grade* (G1–2).

Критерии исключения:

- 1) отказ пациентки или отсутствие условий для органосохраняющего лечения;
- 2) неблагоприятный гистологический подтип опухоли: не соответствующие вышеуказанным гистотипам;
- 3) первично-множественный гинекологический рак.

Всем больным выполнялись органосохраняющие хирургические вмешательства согласно принятым клиническим рекомендациям, с соблюдением правил абластики и хирургического стадирования.

Для анализа непосредственных результатов операций использовали патоморфологическое заключение с определением гистологического типа и дифференцировки опухолей, оценкой краев резекции и состояния лимфатических узлов, наличие инвазии опухоли в лимфоваскулярное пространство. В группе пациенток с диагнозом STUMP выполняли молекулярно-генетическое исследование образцов опухолевой ткани и образцов венозной крови на шесть микросателлитных маркеров: D10S1146, D10S1213, D10S218, D10S24, D9S942, D3S1295, с целью исключения наличия лейомиосаркомы тела матки при помощи разработанной тест-системы в «Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова».

Определяли показатели безрецидивной и общей выживаемости пациенток. Оценивали репродуктивные исходы после органосохраняющего лечения: планирование беременности, факт наступления беременности, способ достижения беременности: естественный или использование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), исходы беременности (выкидыш, неразвивающаяся беременность, прогрессирующая на момент исследования беременность, роды).

Пациенток разделили на группы по установленным диагнозам, внутри каждой группы провели сравнительный анализ характеристик больных по возрасту на момент постановки диагноза, стадиям заболеваний, гистологическим типам опухолей, видам и объемам выполненных операций.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные показатели с нормальным распределением описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывали границы 95 % доверительного интервала (95 %-ный ДИ). В случае отсутствия нормального распределения — с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 %-ные доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера — Пирсона. Сравнение процентных

долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывали отношение шансов с 95 %-ным доверительным интервалом (ОШ; 95 %-ный ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Оценку функции выживаемости пациентов проводили по методу Каплана — Мейера.

Результаты

В настоящее исследование включили 420 больных, желающих сохранить фертильность, с диагнозами рак шейки матки, эндометрия, пограничные и злокачественные новообразования яичников, гладкомышечные опухоли тела матки неясного потенциала злокачественности (STUMP). 273 пациенткам провели органосохраняющие хирургические вмешательства, 147 пациенток выбыли из исследования из-за невозможности сохранения фертильности.

Рак шейки матки

В исследование были включены 115 больных раком шейки матки, изначально соответствующих критериям для органосохраняющего лечения. Из статистического анализа результатов исключили 39 (33,9 %) пациенток: у шести (15,4 %) выявили метастатически пораженные тазовые лимфатические узлы, у 11 (28,2 %) —

позитивные края резекции, у 22 (56,4 %) — повышение стадии заболевания. Этим больным выполнили радикальные операции согласно онкологическим стандартам с последующим (при необходимости) адъювантным лечением.

Средний возраст больных раком шейки матки составил $32,63 \pm 5,17$ года (95 %-ный ДИ — 31,45; 33,81). В большинстве наблюдений были диагностированы IA1 и IB1 стадии заболевания (FIGO 2018) — 44 (57,9 %) и 22 (42,1 %) соответственно. Наиболее распространенным гистологическим подтипом была плоскоклеточная карцинома — 66 человек (86,8 %; табл. 1 — см. прил. онлайн).

У двух (2,6 %; 95 %-ный ДИ — 0,3; 9,2) больных IB1 стадии отмечены рецидивы заболевания, обе пациентки умерли в течение медианного периода наблюдения $35,09 \pm 22,40$ (95 %-ный ДИ — 29,97; 40,21) (табл. 6 — см. прил. онлайн). Риск развития рецидива был выше в группе пациенток со стадией заболевания IB1 по FIGO — две пациентки из 22 (9,1 %), но отличие не являлось статистически значимым ($p = 0,470$). Не выявили статистически достоверных влияний гистологического подтипа ($p = 0,730$) и лимфоваскулярной инвазии ($p = 0,248$) на развитие рецидивов.

Медиана интервала без прогрессирования составила $33,95 \pm 22,98$ (95 %-ный ДИ — 28,70; 39,20), медиана общего периода наблюдения составила $35,09 \pm 22,40$ (95 %-ный ДИ — 29,97; 40,21). Общая и безрецидивная выживаемость для всех стадий рака шейки матки составила 96,65 % (95 %-ный ДИ — 88,5; 99,2; рис. 1).

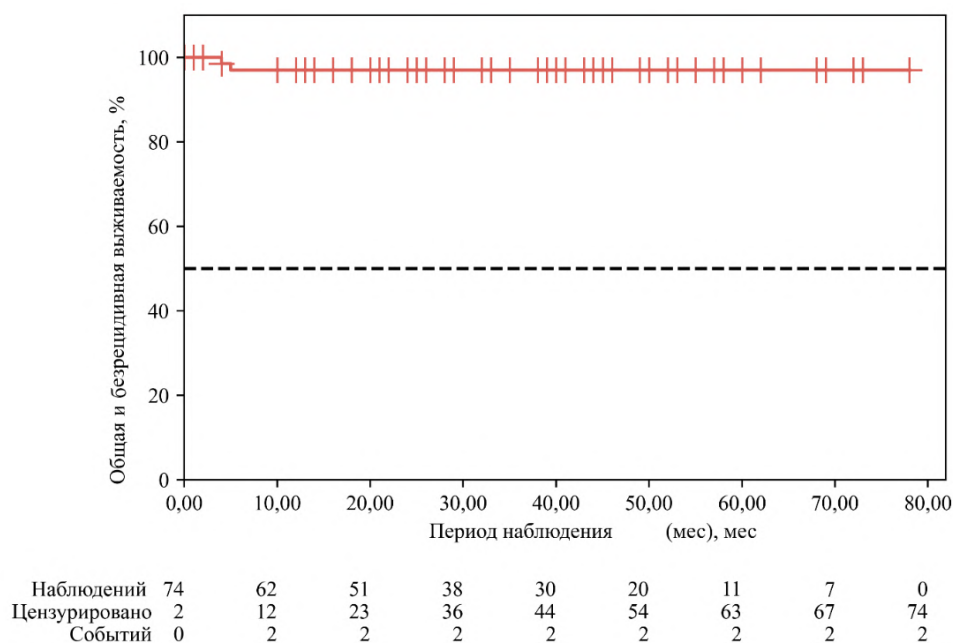


Рис. 1. Кривая общей и безрецидивной выживаемости больных начальными стадиями рака шейки матки после органосохраняющего лечения

Fig. 1. Estimates of overall survival and recurrence-free survival in patients with early-stage cervical cancer after fertility-sparing treatment

Беременность в данной группе больных наступила в 13 наблюдениях (16,67 %) (табл. 7 — см. прил. онлайн). Наибольшая частота наступления беременности отмечалась у пациенток при стадии заболевания IA1 — 11 (84,6 %), статистически значимых различий в наступлении беременности не было выявлено ($p = 0,200$). Трансабдоминальный серкляж при подготовке к беременности выполнен у 17 пациенток, чаще — после лапароскопических радикальных трахелэктомий типа III/C2 ($p = 0,004$). Наиболее частым исходом беременности являлись роды — восемь наблюдений (61,5 %), на момент проведения исследования у четырех пациенток (30,7 %) — прогрессирующая беременность (табл. 7). Средний интервал до наступления беременности составил 10 мес. (IQR 6; 19). ВРТ применялись у трех (23,1 %) пациенток, у 10 (76,9 %) беременность наступила самостоятельно.

Пограничные опухоли яичников

Органосохраняющее лечение проведено 60 больным пограничными опухолями яичников (50 %). 60 пациенток (50 %) исключены из исследования: у 35 (58,3 %) обнаружены инвазивные импланты брюшины / очаги *low grade* аденокарциномы в ткани яичника, у пяти (8,3 %) — позитивный край резекции или остаточная опухоль в яичнике, 20 (33,3 %) отказались от органосохраняющего лечения.

Средний возраст больных составил $29,67 \pm 6,59$ года (95 %-ный ДИ — 27,96; 31,37). Наиболее часто встречающийся гистологический подтип — серозный (47 пациенток, 78,3 %), у 41,7 % пациенток выявлена IA стадия заболевания (табл. 2 — см. прил. онлайн). Адъювантное лечение пациенткам данной группы не проводили.

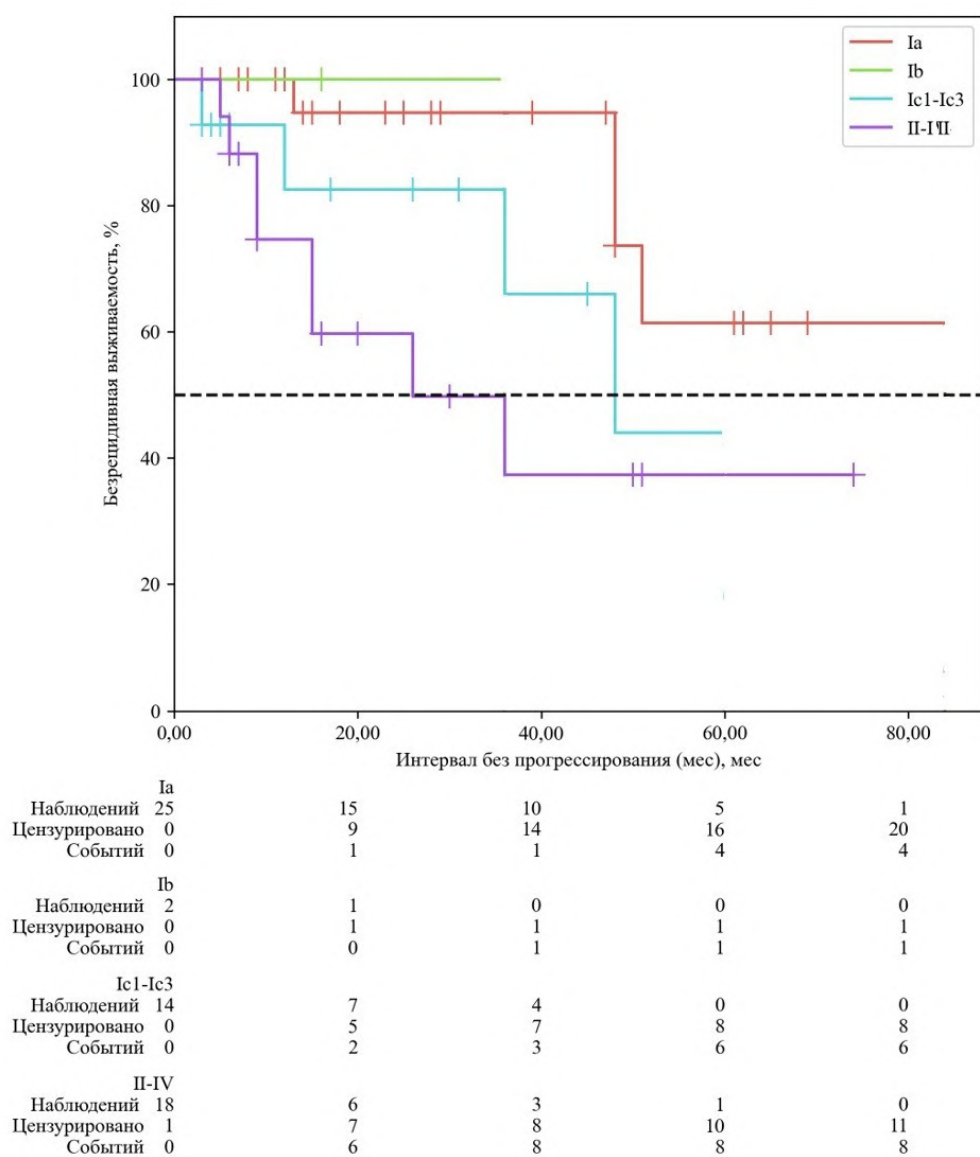


Рис. 2. Кривая безрецидивной выживаемости у пациенток с пограничными опухолями яичников в зависимости от стадии заболевания
Fig. 2. Estimates of recurrence-free survival in patients with borderline ovarian tumors stratified by disease stage

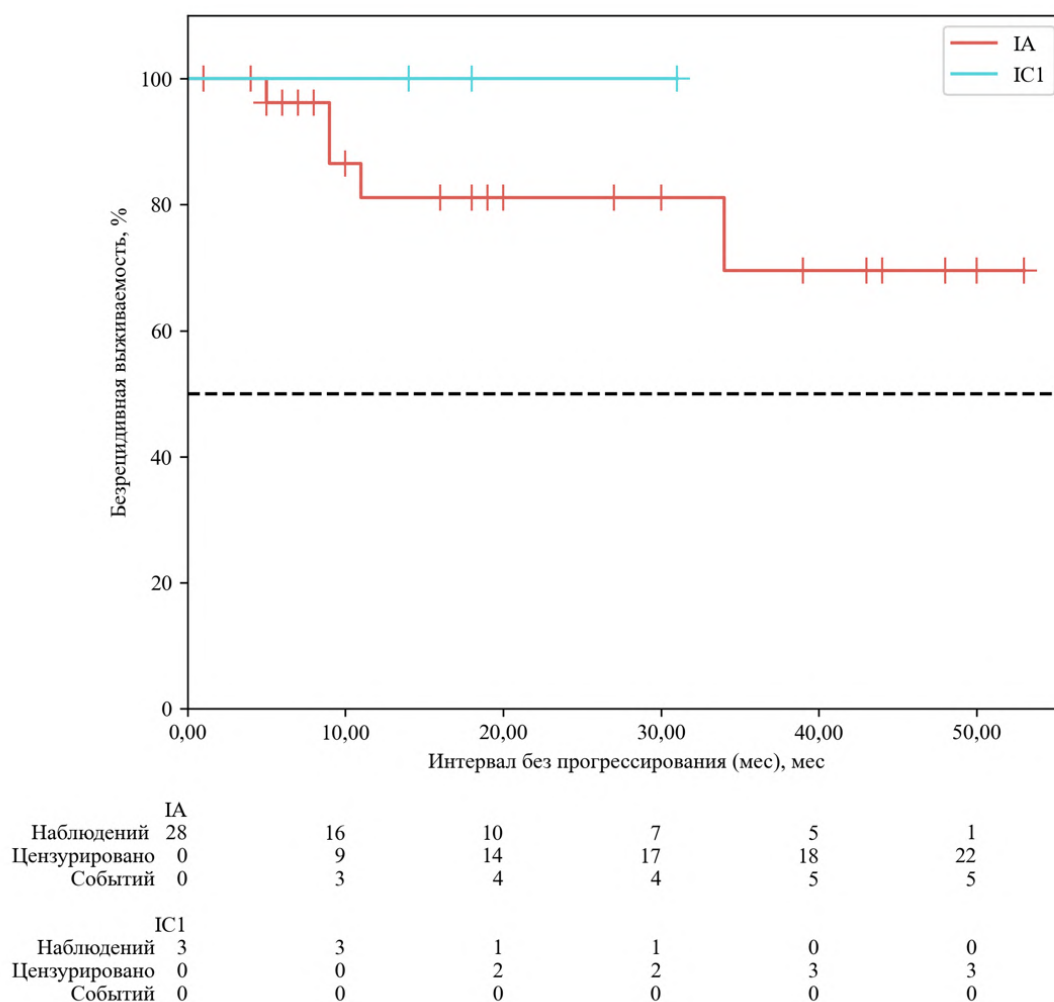


Рис. 3. Кривая безрецидивной выживаемости больных злокачественными опухолями яичников в зависимости от стадии заболевания
 Fig. 3. Estimates of recurrence-free survival in patients with malignant ovarian tumors stratified by disease stage

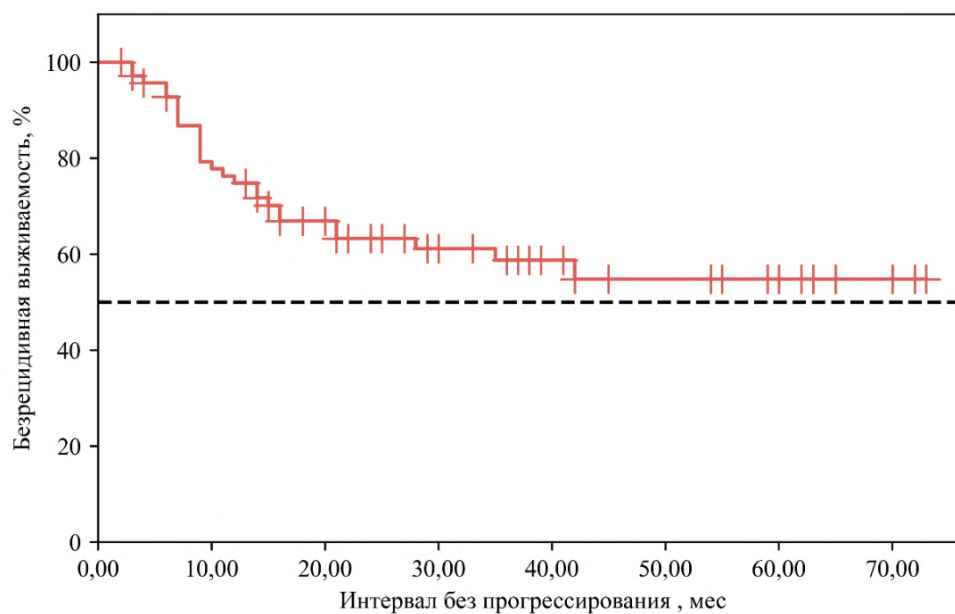


Рис. 4. Кривая безрецидивной выживаемости больных начальным раком эндометрия
 Fig. 4. Estimate of recurrence-free survival in patients with early-stage endometrial cancer

У 20 больных (33,3 %; 95 %-ный ДИ — 21,7; 46,7) отмечены рецидивы заболевания при медиане наблюдения 19,00 мес. (IQR 8,75; 47,25) (табл. 6 — см. прил. онлайн). Чаще всего рецидивы (в восьми наблюдениях) отмечались при II–III стадиях заболевания, при отсутствии статистически значимых различий риска рецидива в зависимости от стадии и гистологических подтипов опухолей ($p = 0,323$ и $p = 0,400$). Летальных исходов зарегистрировано не было.

Медиана интервала без прогрессирования для всех стадий заболевания составила 19,00 мес. (IQR 8,75; 47,25), медиана общего периода наблюдения — 24,00 (IQR 11,75; 48,50; рис. 2).

Беременность наступила у 22 (36,7 %) пациенток данной группы, в среднем через 8,0 мес. после операций (табл. 7 — см. прил. онлайн). В 20 (90,9 %) случаях произошли роды, в двух (9,1 %) — самопроизвольное прерывание беременности (таблица 7). У пяти из 22 (22,7 %) пациенток беременность наступила в результате программ ВРТ, у 17 (77,3 %) — самостоятельная беременность. Из 38 больных, у которых после операций беременности не наступили, 15 (39,5 %) сохранили репродуктивный материал (криоконсервация яйцеклеток/эмбрионов). Средний интервал до наступления беременности составил 8,00 (IQR — 6,00; 12,75).

Злокачественные опухоли яичников

Среди 68 больных начальными стадиями рака яичников органосохраняющее лечение удалось завершить в 32 наблюдениях (47,1 %) (табл. 3 — см. прил. онлайн). У 34 пациенток (52,9 %) выполнены радикальные операции: у 11 (32,4 %) выявлены опухолевые клетки в тазовых смывах с брюшины малого таза, 10 (29,4 %) — метастатические импланты в большом сальнике, у восьми (23,5 %) — поражение лимфатических узлов, у пяти (14,7 %) — агрессивные гистологические подтипы опухолей — из настоящего исследования были исключены.

Средний возраст пациенток данной группы составил $31,53 \pm 6,19$ года (95 % ДИ 29,30; 33,76). У большинства исследованных были диагностированы эпителиальные опухоли — 21 человека (65,63 %), с наибольшей частотой — эндометриоидная аденокарцинома *low grade* (16 наблюдений — 50 %). Среди неэпителиальных наиболее частой была гранулезоклеточная опухоль — у восьми пациенток (25 %). В большинстве (90,6 %) наблюдений была диагностирована IA стадия заболевания.

11 (34,37 %) пациенткам было проведено первичное хирургическое лечение в объеме резекции яичника / аднексэктомии и хирургического стадирования, 21 (56,63 %) обратилась на органосохраняющее лечение после верификации диагноза. Преимущественным хирургиче-

ским доступом являлся лапароскопический — у 30 (93,8 %) пациенток.

У пяти пациенток (16,1 %) данной группы отмечались рецидивы при медиане наблюдения 18,00 мес. (IQR — 8,75; 31,75) (табл. 6 — см. прил. онлайн). Летальных исходов не было. Чаще рецидивы заболевания отмечали при эндометриодных аденокарциномах — в трех наблюдениях (20,0 %), без статистически значимых различий частоты рецидивов в зависимости от стадий и гистологических подтипов новообразований ($p = 1,000$ и $0,319$ соответственно, рис. 3).

В данной группе пациенток после лечения у четырех (12,5 %) наступили беременности, все завершились родами (табл. 7 — см. прил. онлайн). В трех наблюдениях (75 %) беременности наступили самостоятельно, в одном (25 %) — с применением программ ВРТ. Еще четыре пациентки применяли программы ВРТ без эффекта. Средний интервал до наступления беременности после органосохраняющего лечения составил $18,75 \pm 6,60$ мес.

Рак эндометрия

Из 104 пациенток с начальными стадиями рака тела матки в 95 наблюдениях (91,3 %) получен полный лечебный патоморфоз со средним временем достижения 8 мес. (табл. 4 — см. прил. онлайн). Девять пациенток (8,7 %) в связи с недостаточным ответом на гормональную терапию были подвергнуты экстирпации матки, их из дальнейшего статистического анализа исключили.

Средний возраст больных начальным раком эндометрия составил $28,59 \pm 6,15$ года (95 %-ный ДИ — 19,32; 37,48).

У 22 больных раком эндометрия (21,1 %; 95 %-ный ДИ — 5,0; 42,5) отмечены рецидивы заболевания при медиане наблюдения 18,00 мес. (табл. 6 — см. прил. онлайн). Летальных исходов не было. Медиана интервала без прогрессирования составила 18,0 мес., медиана общего периода наблюдения — 21,00 мес. (IQR — 11,00; 37,00; рис. 4).

72 (69,2 %) пациентки после достижения эффекта от лечения изъявили намерение реализовать репродуктивную функцию, остальные 23 (24,2 %) временно беременность не планировали. У 15 (20,8 %) женщин беременность наступила самостоятельно. Программами ВРТ воспользовались 57 (79,2 %) пациенток, 48 (46,1 %) из них достигли беременности (табл. 7 — см. прил. онлайн). 29 беременных были успешно родоразрешены, у 11 отмечены самопроизвольные прерывания беременности (у девяти пациенток — в I триместре, у двух — во II триместре), у двух — внематочные беременности. На момент написания статьи прогрессирующая

беременность наблюдается у шести пациенток. Медиана наблюдения от полной ремиссии до наступления беременности составила 13 мес. (ДИ: 1–74).

Мезенхимальные опухоли тела матки неясного потенциала злокачественности

Изначально в исследование вошли 15 больных с мезенхимальными опухолями тела матки (табл. 5 — см. прил. онлайн). У пяти пациенток по данным молекулярно-генетического анализа (33,3 %) были выявлены лейомиосаркомы тела матки — выполнены гистерэктомии, они исключены из исследования.

Средний возраст пациенток данной группы составил $34,40 \pm 5,08$ года (95 %-ный ДИ — 30,76; 38,04). У всех пациенток по данным патоморфологического исследования была выявлена гладкомышечная опухоль неясного потенциала злокачественности (STUMP), при этом у четырех из них было выполнено молекулярно-генетическое исследование с целью исключения лейомиосаркомы. В трех (75 %) наблюдениях диагноз остался прежним, в одном (25 %) отмечалась потеря гетерозиготности локуса D3S1295 и D10S218, что характерно для лейомиосаркомы тела матки. Учитывая категорический отказ пациентки от радикального лечения, проводится динамическое наблюдение; на момент написания статьи признаков рецидива заболевания не выявлено. Преимущественным хирургическим доступом являлся лапароскопический — шесть (60 %) пациенток, 30 % больных была выполнена лапаротомия и в одном случае проводилась робот-ассистированная миомэктомия.

Среди пациенток данной группы рецидивы заболевания и летальные исходы не регистрировались при медиане наблюдения 12,00 мес. (IQR 6,25; 32,50) (табл. 6 — см. прил. онлайн).

Одна пациентка достигла самостоятельной беременности (10 %) через 7 мес. после хирургического лечения, однако на сроке 8 нед. было выполнено прерывание беременности в связи с анэмбрионией (табл. 7 — см. прил. онлайн).

Обсуждение

Из 420 пациенток с начальными формами злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы 273 (65,0 %) выполнены органосохраняющие операции. Среди 76 пролеченных больных начальными стадиями рака шейки матки рецидивы заболевания наблюдались у двух (2,6 %) пациенток, наибольший риск был ассоциирован со стадией IB1 (16,7 %, $p = 0,042$). По данным Schuurman T. и соавт. [4], у больных раком шейки матки ранних стадий (IA–IB1) вероятность рецидивов после органосохраняющего лечения колеблется от 3,1 до

4,5 % ($n = 7544$) при показателях летальности 0,8–1,7 %. Bogani и соавт. [6] показали, что при раке шейки матки стадий IA2–IB2 пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 94 и 97 % соответственно. В международном руководстве NCCN, v.1.2025 [7] указано, что риск рецидивов при стадии IB1 составляет 5–10 %. Полученные нами данные соответствуют результатам, представленным в международных исследованиях. Отсутствие статистически значимого влияния лимфоваскулярной инвазии, а также различных гистотипов опухоли на риск развития рецидивов ($p = 0,248$ и $0,733$ соответственно) несколько отличается от результатов, представленных в работах зарубежных авторов [7, 8], что может быть связано с небольшим размером выборки.

Беременность в группе больных раком шейки матки наступила у 13 пациенток (16,67 %), у 11 (84,6 %) при IA1 стадии заболевания. Согласно результатам международного исследования FERTISS [9], 22,6 % (166/733) пациенток достигли успешной беременности, среди них — большее число пациенток перенесли конизации или ампутации шейки матки (63,2 %; 122/193), а среди больных, перенесших радикальные трахелэктомии — беременностей оказалось меньше (25,7 %; 44/171, $p < 0,001$).

С целью коррекции послеоперационных осложнений в виде недостаточности и укорочения шейки матки применяли трансвагинальный и трансабдоминальный серкляж [10]. В нашем исследовании у 17 (22,8 %) пациенток был выполнен лапароскопический трансабдоминальный серкляж матки после ампутаций шейки матки (четыре из 17; 23,5 %) или расширенных трахелэктомий (13 из 17; 76,5 %).

Среди больных пограничными опухолями яичников органосохраняющее лечение завершено у 60 (50 %). Рецидивы отмечены у 20 пациенток (33,3 %; 95 %-ный ДИ — 21,7; 46,7). Полученные данные согласуются с результатами авторов Wang L. и соавт. (2022) [11], а также Westermann и соавт. (2024) [12]. Авторы показали, что при пограничных опухолях яичника органосохраняющее лечение связано с повышенным риском рецидива, но не влияет на общую выживаемость и поэтому может считаться онкологически безопасным для пациенток, желающих сохранить фертильность. Среди исследованных нами пациенток беременность наступила у 22 (36,7 %), 15 воспользовались методами BPT для сохранения генетического материала. Данные показатели согласуются с результатами, представленными в исследовании Zheng и соавт. (2025) [13].

Среди 68 больных начальными стадиями злокачественных новообразований яичников

органосохраняющее лечение удалось завершить у 32 (47,1 %). У пяти пациенток (16,1 %) отмечались рецидивы заболевания. Более 30 мировых исследований продемонстрировали сопоставимую выживаемость и прогрессирование при применении органосохраняющих и радикальных методик у тщательно отобранных больных начальными формами рака яичников [14, 15]. Авторы указывают, что частота развития рецидива варьирует от 4,5 до 22 %, при этом более высокий уровень риска связан с низкой дифференцировкой опухоли и отсутствием адекватного хирургического стадирования [16].

В нашем исследовании беременность у пациенток с начальным раком яичников наступила у четырех пациенток (12,5 %), у всех произошли роды (100 %). Данный показатель фертильности оказался несколько ниже, чем в литературе, что может быть связано с малым размером выборки. Так, в исследовании Негас М. и соавт. [17] в общей сложности 42 пациентки (26 % исследуемой когорты) достигли желаемых беременностей, 96 % из которых завершились родами.

Среди 15 пациенток с STUMP у 10 выполнены органосохраняющие операции. Рецидивы заболевания отсутствовали, что может быть связано с малым количеством пациентов и непродолжительным периодом наблюдения. По данным Rizzo A. и соавт. [18], частота рецидивов после радикального лечения варьирует от 7 до 36,4 %, с манифестацией через пять лет после первичной операции как в виде STUMP, так и в виде лейомиосаркомы тела матки. Однако, согласно данным Travaglino A и соавт. [19], риск рецидива у данных больных составил 0 %, что согласуется с нашим исследованием. По результатам зарубежных работ, показатели наступления беременности после органосохраняющих операций варьировали от 16 до 50 %, при этом показатели рождаемости составляют меньшие значения [20, 21]. В нашем исследовании была зарегистрирована только одна самостоятельная беременность, которая была прервана на сроке 8 нед. по медицинским показаниям; все остальные пациентки (9/10) планируют реализовать репродуктивную функцию. Несмотря на единичные публикации о проведении органосохраняющих вмешательств при ранних стадиях сарком матки и STUMP, имеющиеся данные по-прежнему ограничены и носят экспериментальный характер, роль дополнительных методов лечения остаются спорными [22].

У 104 пациенток с начальным раком эндометрия органосохраняющее лечение было успешно завершено в 95 наблюдениях (91,3 %). При этом у 22 (21,1 %) больных возникли рецидивы

заболевания. Полученные данные сопоставимы с результатами отечественных и зарубежных авторов Chen J. и соавт. [23] и Novikova O.V. и соавт. [24]. В нашем исследовании беременность после органосохраняющего лечения наступила у 63 пациенток, что соответствует данным, которые представлены в исследовании Liu Q и соавт. [25].

Таким образом, среди всех пациенток, которым были проведены органосохраняющие вмешательства при начальных стадиях онкогинекологических заболеваний, беременности удалось достигнуть у 85 больных (31,1 %).

Полученные результаты в совокупности с данными мировой литературы подтверждают возможность проведения органосохраняющих хирургических методик у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, демонстрируя высокую онкологическую безопасность и благоприятные репродуктивные исходы.

Заключение

Принятие решений об органосохраняющей терапии у онкогинекологических больных должно осуществляться междисциплинарным консилиумом. При планировании органосохраняющего лечения в приоритете находится эффективное, надежное излечение онкологического заболевания, требующее тщательного и неукоснительного следования утвержденным стандартам и рекомендациям.

Недопустимо снижение радикальности в угоду репродуктивным перспективам. Индивидуализированный мультидисциплинарный подход к органосохраняющему лечению позволяет достичь хороших показателей выживаемости при наличии значимых преимуществ в виде сохранения фертильности у молодых пациенток.

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

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 received treatment as part of routine clinical practice after providing informed consent for the therapeutic intervention. No personal patient data were used in the research.

Участие авторов

Оводенко Д.Л., Литвинова В.В. — разработка дизайна исследования, концепции публикации, написание текста статьи.

Литвинова В.В., Двойнишникова А.О., Шебзухова З.Р., Санникова М.В., Пронин С.М., Шешко П.Л., Кирилова Э.В., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М. — сбор и анализ данных, написание текста статьи.

Ашрафян Л.А. — редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contributions

Ovodenko D.L., Litvinova V.V.: Conceptualization, study design, and writing — original draft.

Litvinova V.V., Dvoynishnikova A.O., Shebzukhova Z.R., Sannikova M.V., Pronin S.M., Sheshko P.L., Kirilova E.V., Nazarenko T.A., Biryukova A.M.: Data curation, and writing — original draft.

Ashrafyan L.A.: Manuscript editing, checking and approval.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics* [Interactive Database]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. 2025; VRS 4.0.-URL: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/> (accessed 2025 Apr 27).
2. Close A.G., Dreyzin A., Miller K.D., et al. Adolescent and young adult oncology — past, present, and future. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(6): 485-96.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21585>.
3. Aagaard M., á Rogvi J., Modin F., et al. Short term complications of conisation and long term effects on fertility related outcomes in Denmark: register based nationwide cohort study. *BMJ.* 2025; e078140.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078140>.
4. Schuurman T., Zilver S., Samuels S., et al. Fertility-sparing surgery in gynecologic cancer: A systematic review. *Cancers (Basel).* 2021; 13(5): 1008.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13051008>.
5. Morice P., Scambia G., Abu-Rustum N.R., et al. Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE. *Lancet Oncol.* 2024; 25(11): e602-10.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00262-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00262-6).
6. Bogani G., Chiappa V., Vinti D., et al. Long-term results of fertility-sparing treatment for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2019; 154(1): 89-94.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.007>.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer. Version 1.2025. 2025.-URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437> (accessed 2024 Jul 20).
8. Cibula D., Fischerova D., Potter R., et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28(4): 641-55.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216>.
9. Fricová L., Kommoss S., Scambia G., et al. Reproductive outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer — results of the multicenter FERTISS study. *Gynecol Oncol.* 2024; 190: 179-85.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.08.020>.
10. Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F., et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer — Update 2023*. *Int J Gynecol Cancer.* 2023; 33(5): 649-66.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004429>.
11. Wang L., Zhong Q., Tang Q., Wang H. Second fertility-sparing surgery and fertility-outcomes in patients with recurrent borderline ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet.* 2022; 306(4): 1177-83.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06431-5>.
12. Westermann T., Karabeg E., Heitz F., et al. Role of fertility-sparing surgery and further prognostic factors in borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2024; 34(6): 898-905.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-005214>.
13. Zheng G., Liu Y., Wang Q., et al. Prognosis and fertility of stage II to IV borderline ovarian tumors after fertility-sparing surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2025; 35(4): 101666.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101666>.
14. Swift B.E., Covens A., Mintsopoulos V., et al. Oncologic and pregnancy outcomes after fertility-sparing surgery for stage I, low-grade endometrioid ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2022; 32(10): 1276-82.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003560>.
15. Birge Ö., Bakır M.S., Doğan S., et al. Survival analysis and obstetric outcomes in patients with early stage ovarian cancer undergoing fertility-sparing surgery. *J Ovarian Res.* 2022; 15(1): 135.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01082-1>.
16. Gaughran J., Rosen O'Sullivan H., Lyne T., et al. Fertility preserving surgery outcomes for ovarian malignancy: Data from a tertiary cancer centre in central London. *J Clin Med.* 2022; 11(11): 3195.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11113195>.
17. Heras M., Alonso-Espias M., Arencibia O., et al. Real implication of fertility-sparing surgery for ovarian cancer: Reproductive outcomes. *Diagnostics.* 2024; 14(13): 1424.-DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131424>.
18. Rizzo A., Ricci A.D., Saponara M., et al. Recurrent uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): State of the art. *Anticancer Res.* 2020; 40(3): 1229-38.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.14064>.
19. Travaglino A., Raffone A., Gencarelli A., et al. Stanford parameters stratify the risk of recurrence in gynecologic smooth muscle tumors of uncertain malignant potential. *APMIS.* 2021; 129(6): 283–90.-DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.13135>.
20. Arcieri M., Cianci S., Martinelli C., et al. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) treated with conservative surgery: Systematic review of reproductive outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2022; 49(12).-DOI: <https://doi.org/10.31083/j.ceog4912267>.
21. Richtarova A., Boudova B., Dundr P., et al. Uterine smooth muscle tumors with uncertain malignant potential: analysis following fertility-saving procedures. *Int J Gynecol Cancer.* 2023; 33(5): 701-6.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004038>.
22. Giannini A., Golia D'Augè T., Bogani G., et al. Uterine sarcomas: A critical review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023; 287: 166-70.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.06.016>.
23. Chen J., Cao D., Yang J., et al. Oncological and reproductive outcomes for gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitors or levonorgestrel-releasing

- intra-uterine system in women with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 32(12): 1561-7.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003882>.
24. Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A., et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021; 161(1): 152-9. -DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.001>.
25. Liu Q., Zhou H., Yu M., et al. GnRH-a-based fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia (AEH) and early endometrial carcinoma (EC) patients: a multicenter, open-label, randomized designed clinical trial protocol. *Trials*. 2024; 25(1): 578.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08414-0>.

Поступила в редакцию / Received / 30.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 06.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Валентина Владимировна Литвинова / Valentina V. Litvinova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-2005>; eLibrary SPIN: 9540-7046.

Дмитрий Леонидович Оводенко / Dmitry L. Ovodenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0700-8374>; eLibrary SPIN: 8242-0188.

Арина Олеговна Двойнишникова / Arina O. Dvoynishnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4287-9107>.

Залина Руслановна Шебзухова / Zalina R. Shebzukhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6889-5803>.

Майя Викторовна Санникова / Mayya V. Sannikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7845-8775>.

Полина Леонидовна Шешко / Polina L. Sheshko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3905-8026>; eLibrary SPIN: 3546-0684.

Станислав Михайлович Пронин / Stanislav M. Pronin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4422-7305>.

Элеонора Валерьевна Кирилова / Eleonora V. Kirilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2793-9814>.

Татьяна Алексеевна Назаренко / Tatyana A. Nazarenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2251-4100>.

Альмина Михайловна Бирюкова / Almina M. Biryulkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4366-8918>.

Лев Андреевич Ашрафян / Lev A. Ashrafyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>.





© Н.Н. Семёнов¹, Л.Г. Жукова¹, М.Ю. Федянин^{2,3,4}, Д.Л. Строяковский⁵,
 И.А. Покатаев⁶, И.Е. Хатков^{1,7}

Трастузумаб во II линии лечения HER2 позитивного метастатического рака желудка. Опыт онкологической службы города Москвы

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁶Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Nikolai N. Semenov¹, Ludmila G. Zhukova¹, Mikhail Y. Fedyanin^{2,3,4}, Daniil L. Stroyakovsky⁵,
 Ilya A. Pokataev⁶, Igor E. Khatkov^{1,7}

Trastuzumab in the Second-Line Treatment of HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer. Experience of the Moscow Oncology Service

¹Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Moscow, the Russian Federation

²City Budgetary Hospital "MMCC "Kommunarka", Moscow, the Russian Federation

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

⁴Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, the Russian Federation

⁵City Clinical Oncological Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

⁶City Clinical Hospital named S.S. Yudin, Moscow, the Russian Federation

⁷Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Введение. Оценка эффективности использования трастузумаба впервые или как продолжение терапии в сравнении с только химиотерапией у пациентов с HER2-положительными опухолями во II линии представляется актуальной задачей.

Цель. Сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов метастатическим раком желудка, получавших трастузумаб во II линии лечения впервые или в качестве продолжения терапии после прогрессирования на I трастузумаб-содержащей линии, с пациентами, получавшими во II линии только цитостатики.

Материалы и методы. После исключения пациентов, получавших во II линии рамуцирумаб и ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТ) из регистра выделено 87 пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим раком желудка/кардиоэзофагеального перехода (КЭП) с HER2 3+ или 2+ с амплификацией, у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне проведения I линии лечения. Все пациенты были разделены на три группы: получавшие только химиотерапию (n = 18),

Introduction. Evaluating the efficacy of using trastuzumab either de novo or as a continuation of therapy compared to chemotherapy alone in the second line for patients with HER2-positive tumors is a clinically relevant task.

Aim. To compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic gastric cancer who received second-line trastuzumab either de novo or as continuation therapy after progression on a first-line trastuzumab-containing regimen, versus patients who received cytostatic chemotherapy alone in the second line.

Materials and Methods. After excluding patients who received ramucirumab or immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the second line, 87 patients with morphologically confirmed metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) or and HER2 3+ or 2+ with amplification, who progressed on first-line treatment, were identified from the registry. All patients were divided into three groups: chemotherapy alone (n = 18), trastuzumab de novo (n = 38), and trastuzumab continuation (n = 31). The median follow-up time was 34.1 months (range 3.5–95.8).

получавшие трастузумаб впервые ($n = 38$) и продолжавшие терапию трастузумабом после прогрессирования на I линии с включением трастузумаба ($n = 31$). Медиана времени наблюдения составила 34,1 мес. (3,5–95,8 мес.).

Результаты. Медиана ВБП в группе химиотерапии составила 4,1 мес., в группе трастузумаб впервые — 6,0 мес. ($p = 0,037$; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,24–0,97), в группе трастузумаб продолжение — 5,8 мес. ($p = 0,29$; ОР 0,97; 95 % ДИ 0,91–1,03) соответственно. Медиана ОВ — 11,0 мес. в группе химиотерапии, 14,2 мес. ($p = 0,392$; ОР 0,73; 95 % ДИ 0,36–1,45) — в группе трастузумаб впервые, и 11,7 мес. — в группе трастузумаб продолжение ($p = 0,94$; ОР 0,97; 95 % ДИ 0,46–2,04) по сравнению с группой химиотерапии. Эффективность использования трастузумаба в группе продолжение среди пациентов с рецидивом метастазов ($n = 5$) и без неё ($n = 26$) также не различалось (мВБП — 6,7 и 5,5 мес., ($p = 0,067$), ОВ — 13,0 и 10,8 мес. ($p = 0,91$)).

Выводы. Применение трастузумаба после прогрессирования болезни на I линии терапии не улучшает отдаленных результатов ни при его применении впервые, ни при продолжении терапии. Для получения лучших результатов выживаемости пациентов метастатическим раком желудка или КЭП информация о статусе HER2 должна быть известна к началу или в процессе I линии лечения.

Ключевые слова: рак желудка; химиотерапия; трастузумаб; II линия

Для цитирования: Н.Н. Семёнов, Л.Г. Жукова, М.Ю. Федянин, Д.Л. Строяковский, И.А. Покатаев, И.Е. Хатков. Трастузумаб во II линии лечения HER2-позитивного метастатического рака желудка. Опыт онкологической службы города Москвы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 397–405.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2514>

✉ Контакты: Семёнов Николай Николаевич, niksemenov1969@yandex.ru

Введение

Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), который кодируется геном *ERBB2*, является представителем семейства рецепторов, связанных с пролиферацией, апоптозом, адгезией, миграцией и дифференцировкой опухолевых клеток [1, 2, 3], и представляет собой одну из наиболее изученных мишеней для таргетной терапии метастатического рака желудка.

В I линии лечения у больных с HER2 3+ или 2+ и амплификацией при добавлении трастузумаба к химиотерапии цисплатин + 5-фторурацил/капецитабин по результатам исследования ToGA [4], опубликованного в 2010 г., было показано улучшение как выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 5,5 до 6,7 мес. ($p = 0,0004$), так и общей выживаемости (ОВ) с 11,1 до 13,8 мес. ($p = 0,0046$) по сравнению с химиотерапией. Однако попытка улучшить результаты добавлением пертузумаба в исследовании JACOB [5] продемонстрировала только улучшение ВБП (8,5 против 7,0 мес., $p = 0,0001$), что не отразилось на ОВ (17,5 против 14,2 мес., $p = 0,057$).

Обычно подразумевается, что информация о статусе HER2, PD-L CPS наличии микросателлитной нестабильности должна быть известна на

Results. Median PFS was 4.1 months in the chemotherapy group, 6.0 months in the de novo trastuzumab group ($p = 0.037$; HR 0.47; 95 % CI 0.24–0.97), and 5.8 months in the continuation trastuzumab group ($p = 0.29$; HR 0.97; 95 % CI 0.91–1.03). Median OS was 11.0 months in the chemotherapy group, 14.2 months in the de novo trastuzumab group ($p = 0.392$; HR 0.73; 95 % CI 0.36–1.45), and 11.7 months in the continuation group ($p = 0.94$; HR 0.97; 95% CI 0.46–2.04) compared to the chemotherapy group. Efficacy of trastuzumab in the continuation group also did not differ between patients with ($n = 5$) and without ($n = 26$) metastatic rebiopsy (median PFS: 6.7 vs 5.5 months, $p = 0.067$; median OS: 13.0 vs 10.8 months, $p = 0.91$).

Conclusion. The use of trastuzumab after disease progression on the first line does not improve long-term outcomes, regardless of whether it is initiated de novo or continued from the first line. To achieve optimal survival outcomes in patients with metastatic gastric/GEJ cancer, HER2 status should be determined prior to or during first-line treatment.

Keywords: gastric cancer; chemotherapy; trastuzumab; second-line therapy

For Citation Nikolai N. Semenov, Ludmila G. Zhukova, Mikhail Y. Fedyanin, Daniil L. Stroyakovskiy, Ilya A. Pokataev, Igor E. Khatkov. Trastuzumab in the second-line treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. Experience of the Moscow oncology service. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 397–405.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2514>

момент первичной диагностики. Однако в реальной практике это встречается не всегда. В связи с этим вопрос о назначении антиHER2-терапии зачастую встает лишь при выборе варианта терапии после прогрессирования болезни на первой, а иногда и второй линии лечения распространенного рака желудка.

Ранее нами были оценены различные варианты лечения метастатического рака желудка во II линии (монокимиотерапия, двойные комбинации, химиотерапия и рамуцирумаб, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек), не продемонстрировавшие преимуществ различных подходов перед использованием только цитостатиков [6]. С накоплением данных по терапии трастузумабом появилась возможность оценить эффективность его применения во II линии у пациентов, которым продолжалась терапия трастузумабом после прогрессирования на I линии, или трастузумаб назначался впервые с группой пациентов, получавших только цитостатики. В настоящем исследовании была оценена эффективность трастузумаба, применение которого впервые начиналось только во II линии либо продолжалось после прогрессирования болезни (при его использовании начиная с I линии) в сравнении со стандартными режимами химиотерапии.

Материалы и методы

Цели исследования: сравнить ВБП и ОВ у пациентов метастатическим раком желудка/кардиоэзофагеального перехода (КЭП), получавших трастузумаб во II линии лечения впервые или в качестве продолжения терапии после прогрессирования на I трастузумаб-содержащей линии, с пациентами, получавшими во II линии только цитостатики.

Критерии включения в исследование

1. Пациенты с HER2 3+ или 2+ с амплификацией FISH метастатическим или местнораспространенным раком желудка и аденокарциномой КЭП, у которых зафиксировано прогрессирование на фоне I линии терапии (допускалось включение пациентов, получавших в I линии трастузумаб-содержащие режимы терапии)

2. Общее состояние по шкале ECOG 0–2.

3. Пациенты не получали рамуцирумаб или ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТ).

4. Наличие доступной информации о характеристиках пациента и заболевания и данных по ВБП и ОВ.

Статистический анализ

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics, версия 26. Средние величины сравнивались t-критерием для независимых переменных с использованием критерия Ливиня. Непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана — Майера, различия оценивались *log-rank*-тестом; для медианы выживаемости указывался 95 % доверительный интервал (ДИ, CI). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Отношение рисков прогрессирования и смерти рассчитывалось с помощью регрессии Кокса.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП, PFS) исчислялась как время от начала противоопухолевой терапии II линии до прогрессирования заболевания, смерти — от любой причины или последнего наблюдения, а ОВ (OS) — до даты смерти или последнего наблюдения.

Характеристика пациентов

После исключения пациентов, получавших во II линии рамуцирумаб и ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТ), из регистра выделено 87 человек с морфологически подтвержденным метастатическим раком желудка и КЭП с HER2 3+ или 2+ с амплификацией, у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне проведения I линии лечения. Все пациенты наблюдались в онкологических ЛПУ Москвы.

Лечение проводилось с 2018 по 2024 г. Медиана времени наблюдения составила 34,1 мес. (3,5–95,8 мес.). Пациенты были разделены на три группы: получавшие только химиотерапию ($n = 18$, 20,7 %), получавшие трастузумаб впервые ($n = 38$, 43,7 %) и продолжавшие терапию трастузумабом после прогрессирования на I линии с включением трастузумаба ($n = 31$, 35,6 %). Цитостатики применялись в монотерапии (доцетаксел, паклитаксел, иринотекан, капецитабин) у 44,4, 47,4 и 32,3 % соответственно. Остальные получали двойные комбинации (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, CAPOX). Подробнее характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При оценке в группе «трастузумаба впервые» отмечалось значимо большее число пациентов с поражением трех и более органов метастазами, меньшая мВБП в I линии и число пациентов с ВБП I линии ≥ 6 мес. по сравнению с группой пациентов, получавших только химиотерапию. Поэтому группу пациентов, получавшую трастузумаб первично, можно считать прогностически более неблагоприятной.

Микросателлитная нестабильность опухоли и метастазы в головной мозг не были отмечены ни у одного пациента. В группе «трастузумаба продолжения» два пациента получали трастузумаб дерукстеканом в I линии в рамках клинического исследования.

Интересно отметить, что в группах пациентов, получавших трастузумаб, значимо чаще встречались пациенты с первичной локализацией опухоли в КЭП. Обращает на себя внимание, что почти у половины пациентов (все в группе трастузумаба первично (100 %) и пять в группе химиотерапии — 49,4 %) к началу или в процессе проведения I линии лечения статус HER2 не был известен.

Результаты

При оценке отдаленных результатов были получены следующие данные (табл. 2 и рис. 1 и 2).

Было показано, что использование трастузумаба впервые во II линии демонстрировало лучшую медиану ВБП (мВБП) по сравнению с химиотерапией, но медиана ОВ (мОВ) не различались (хотя и увеличилась с 11,0 до 14,2 мес.). Использование трастузумаба во II линии после прогрессирования никак не влияло на отдаленные результаты в сравнении с обычной химиотерапией.

При сравнении отдаленных результатов в группах «трастузумаб впервые» и «продолжение» отмечено статистически значимое улучшение мВБП ($p = 0,04$), но не мОВ ($p = 0,341$) при использовании трастузумаба впервые.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Химиотерапия (n = 18)	Трастузумаб впервые (n = 38)	Трастузумаб продолжение (n = 31)	p*
Мужчины, n (%)	12 (66,7 %)	24 (63,1 %)	24 (77,4 %)	0,76; 0,51
Возраст (лет) (мин.-макс.)	66,9 (33,3–85,7)	66,1 (18,6–86,4)	61,7 (35,2–83,3)	
Общее состояние по шкале ECOG, n (%)				
0–1	18 (100 %)	34 (89,5 %)	26 (83,9 %)	0,29; 0,14
2	0	4 (10,5 %)	5 (16,1 %)	
Первичная опухоль, n (%)				
Желудок	18 (100 %)	27 (71,1 %)	22 (71 %)	0,01; 0,01
КЭП	0	11 (28,9 %)	9 (29 %)	
Синхронные метастазы, n (%)	11 (61,1 %)	23 (60,5 %)	17 (54,8 %)	1; 0,77
Метахронные метастазы	7 (38,9 %)	15 (39,5 %)	14 (45,2 %)	
Локализация метастазов, n (%)				
Печень	10 (55,6 %)	18 (47,4 %)	17 (54,8 %)	0,78; 1
Брюшина	8 (44,4 %)	20 (52,6 %)	12 (38,7 %)	
Другое (легкие, лимфатические узлы, яичники, кости)	5 (27,8 %)	16 (42,1 %)	13 (41,9 %)	
Число органов с метастазами ($\pm$ первичная опухоль), n (%)				
1	3 (16,7 %)	6 (15,8 %)	7 (22,6 %)	1; 0,73
2	13 (72,2 %)	18 (47,4 %)	14 (45,2 %)	
≥ 3	2 (11,1 %)	14 (36,8 %)	10 (32,3 %)	
Аденокарцинома, n (%)	18 (100 %)	34 (89,5 %)	27 (87,1 %)	0,29; 0,28
HER2, n (%)				
3+	16 (88,9 %)	33 (86,8 %)	26 (83,9 %)	1; 0,7
2+/FISH	2 (11,1 %)	5 (13,2 %)	5 (16,1 %)	
CPS, n (%)				
< 10	12 (66,7 %)	17 (44,7 %)	15 (48,4 %)	0,16; 0,25
≥ 10	0	5 (13,5 %)	2 (6,5 %)	
Неизв.	6 (33,3 %)	16 (42,1 %)	14 (45,2 %)	
мВБП I линии, мес.	13,1 мес.	6,8 мес.	13,3 мес.	0,028; 0,39
ВБП I линии ≥ 6 мес., n (%)	17 (94,4 %)	24 (63,2 %)	26 (83,9 %)	
«Таргетная» терапия в I линии, n (%)				
ИКТ	0	3 (7,9 %)	0	0,54; 1
Трастузумаб	13 (72,2 %)	0	31 (100 %)	

*По сравнению с группой химиотерапии.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Chemotherapy Group (n=18)	De novo Trastuzumab Group (n=38)	Continuation Trastu- zumab Group (n=31)	p-value*
Male, n (%)	12 (66.7 %)	24 (63.1 %)	24 (77.4 %)	0.76; 0.51
Age, years, median (range)	66.9 (33.3–85.7)	66.1 (18.6–86.4)	61.7 (35.2–83.3)	
ECOG PS, n (%)				
0–1	18 (100 %)	34 (89.5 %)	26 (83.9 %)	0.29; 0.14
2	0	4 (10.5 %)	5 (16.1 %)	
Primary tumor site, n (%)				
Gastric	18 (100 %)	27 (71.1 %)	22 (71 %)	0.01; 0.01
GEJ	0	11 (28.9 %)	9 (29 %)	
Synchronous metastasis, n (%)	11 (61.1 %)	23 (60.5 %)	17 (54.8 %)	1; 0.77
Metachronous metastasis	7 (38.9 %)	15 (39.5 %)	14 (45.2 %)	
Metastatic sites, n (%)				
Liver	10 (55.6 %)	18 (47.4 %)	17 (54.8 %)	0.78; 1
Peritoneum	8 (44.4 %)	20 (52.6 %)	12 (38.7 %)	
Other (lung, LN, ovary, bone)	5 (27.8 %)	16 (42.1 %)	13 (41.9 %)	
Number of metastatic sites ($\pm$ primary tumor), n (%)				
1	3 (16.7 %)	6 (15.8 %)	7 (22.6 %)	1; 0.73
2	13 (72.2 %)	18 (47.4 %)	14 (45.2 %)	
≥ 3	2 (11.1 %)	14 (36.8 %)	10 (32.3 %)	
Adenocarcinoma, n (%)	18 (100 %)	34 (89.5 %)	27 (87.1 %)	0.29; 0.28
HER2, n (%)				
3+	16 (88.9 %)	33 (86.8 %)	26 (83.9 %)	1; 0.7
2+/FISH	2 (11.1 %)	5 (13.2 %)	5 (16.1 %)	
CPS, n (%)				
<10	12 (66.7 %)	17 (44.7 %)	15 (48.4 %)	0.16; 0.25
≥ 10	0	5 (13.5 %)	2 (6.5 %)	
Unknown	6 (33.3 %)	16 (42.1 %)	14 (45.2 %)	
mPFS I line, months	13.1 мес.	6.8 мес.	13.3 мес.	0.028; 0.39
PFS I line ≥ 6 months, n (%)	17 (94.4 %)	24 (63.2 %)	26 (83.9 %)	
Targeted therapy I line, n (%)				
Immune Checkpoint Inhibitor (ICI)	0	3 (7.9 %)	0	0.54; 1
Trastuzumab	13 (72.2 %)	0	31 (100 %)	

*In comparison with chemotherapy group

Таблица 2. Отдаленные результаты использования трастузумаба во II линии по сравнению с химиотерапией

Тип лечения	n	мВБП мес.	Значение p, ОР, ДИ	мОВ мес.	Значение p, ОР, ДИ
Химиотерапия	18	4,1	Реф.	11,0	Реф.
Химиотерапия + траст впервые	38	6,0	0,037 ОР 0,47 95 % ДИ 0,24–0,97	14,2	0,392 ОР 0,73 95 % ДИ 0,36–1,45
Химиотерапия + траст продолжение	31	5,8	0,29 ОР 0,97 95 % ДИ 0,91–1,03	11,7	0,94 ОР 0,97 95 % ДИ 0,46–2,04

Реф. — референтная группа сравнения.

Table 2. Long-term outcomes of trastuzumab use in the second line compared to chemotherapy

Treatment Group	n	mPFS, months	p-value, HR, CI	mOS, months	p-value, HR, CI
Chemotherapy	18	4.1	Ref.	11.0	Ref.
Chemotherapy + trastuzumab (de novo)	38	6.0	0.037 HR 0.47 95 % CI 0.24–0.97	14.2	0.392 HR 0.73 95 % CI 0.36–1.45
Chemotherapy + trastuzumab (continued)	31	5.8	0.29 HR 0.97 95 % CI 0.91–1.03	11.7	0.94 HR 0.97 95 % CI 0.46–2.04

Ref., reference group.

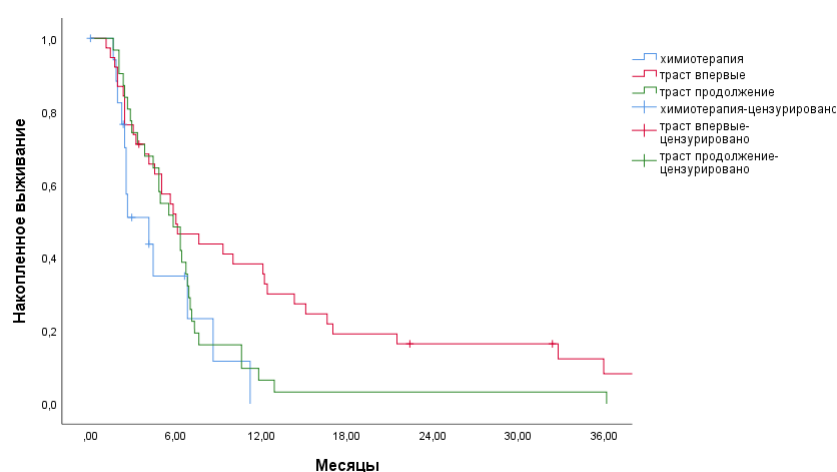


Рис. 1. ВБП в группах химиотерапии, трастузумаба впервые и трастузумаба продолжения

Fig. 1. PFS in chemotherapy with de novo trastuzumab or trastuzumab continuation groups

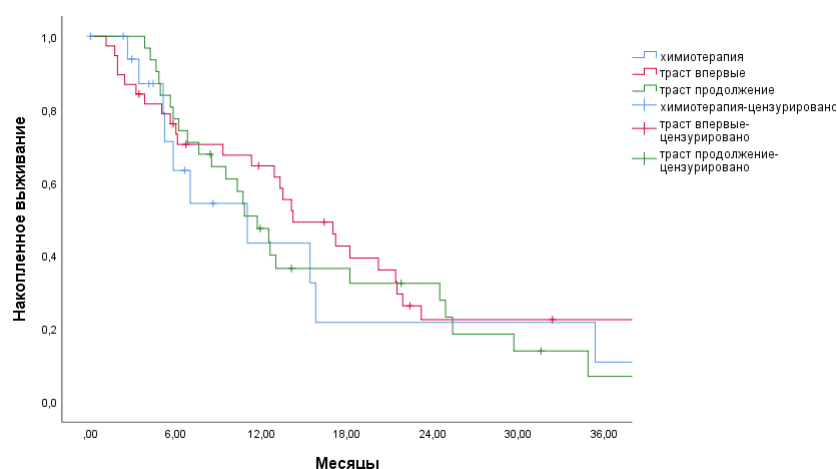


Рис. 2. ОВ в группах химиотерапии, трастузумаба впервые и трастузумаба продолжения

Fig. 2. OS in chemotherapy, trastuzumab first time and trastuzumab continued groups

Таблица 3. Эффективность трастузумаба в зависимости от группы цитостатиков

Лекарства	Группа	n	мОВ (мес.)	CO	95% ДИ	p
Таксан-содержащие	Химиотерапия	2	2,6 мес.	.	.	Реф.
	Трастузумаб впервые	14	13,5 мес.	0,842	11,9–15,2	0,019
	Трастузумаб продолжение	5	10,7 мес.	4,272	2,3–19,1	0,008
Иринотекан-содержащие	Химиотерапия	8	5,8 мес.	0,657	4,5–7,1	Реф.
	Трастузумаб впервые	13	17,0 мес.	4,903	7,4–26,6	0,22
	Трастузумаб продолжение	12	7,6 мес.	14,408	0,0–35,8	0,72
Оксалиплатин-содержащие	Химиотерапия	7	15,4 мес.	2,939	9,6–21,2	Реф.
	Трастузумаб впервые	8	23,2 мес.	5,010	13,4–33,0	0,47
	Трастузумаб продолжение	10	10,8 мес.	1,433	7,9–13,6	0,37

Table 3. Efficacy of trastuzumab stratified by cytostatic regimen

Cytostatic Regimen	Treatment Group	n	mOS (months)	SD	95% CI	p-value
Taxane-containing	Chemotherapy alone	2	2.6	.	.	Ref.
	De novo Trastuzumab	14	13.5	0.842	11.9–15.2	0.019
	Continued Trastuzumab	5	10.7	4.272	2.3–19.1	0.008
Irinotecan-containing	Chemotherapy	8	5.8	0.657	4.5–7.1	Ref.
	De novo Trastuzumab	13	17.0	4.903	7.4–26.6	0.22
	Continued Trastuzumab	12	7.6	14.408	0.0–35.8	0.72
Oxaliplatin-containing	Chemotherapy alone	7	15.4	2.939	9.6–21.2	Ref.
	De novo Trastuzumab	8	23.2	5.010	13.4–33.0	0.47
	Continued Trastuzumab	10	10.8	1.433	7.9–13.6	0.37

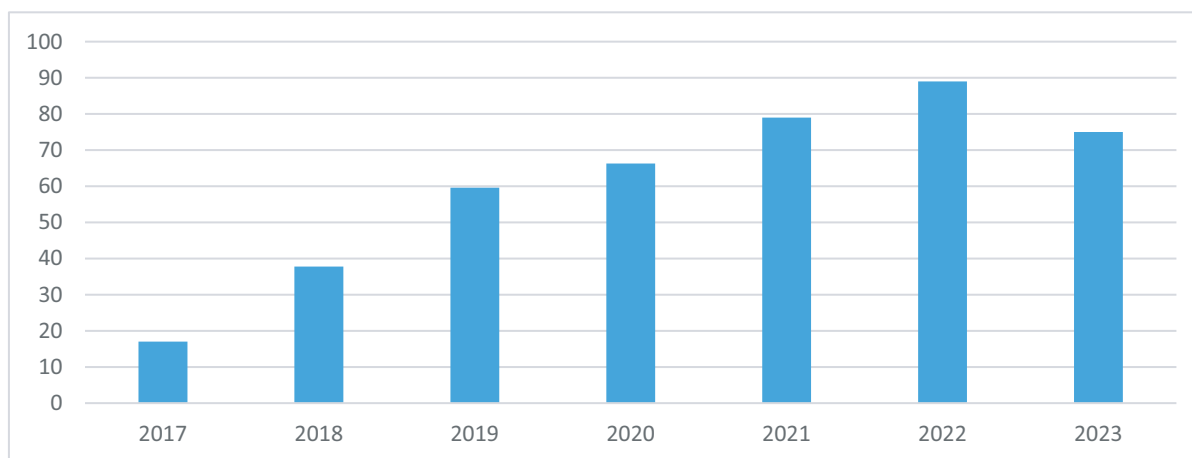


Рис. 3. Динамика определения статуса HER2 по годам в МКНЦ им. А.С. Логинова

Fig. 3. Trend of HER2 testing by year at the Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov

При сравнении результатов в группе с продолженным применением трастузумаба между пациентами с ребиопсией метастазов ($n = 5$) и без нее ($n = 26$) мВБП составила 6,7 и 5,5 мес. ($p = 0,67$) соответственно, а мОВ — 13,0 и 10,8 мес. ($p = 0,91$).

При оценке возможного влияния использовавшихся цитостатиков получены следующие результаты (табл. 3)

Складывается впечатление, что оксалиплатин-содержащие режимы в сочетании с трастузумабом были наиболее эффективны, особенно

в группе трастузумаб впервые, однако малое число наблюдений не позволяет сделать более определенные выводы.

Оценивая динамику частоты определения HER2 при раке желудка в Москве на примере ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, получилась следующая картина. В 2017–2023 гг. лечение по поводу метастатического рака желудка получали 522 пациента. При этом статус HER2 был известен только у 68,2 %. Динамика определения статуса HER2 по годам представлена на рис. 3.

Другими словами, с 2022 г., так или иначе, ИГХ-исследование опухоли не было выполнено у 20 % пациентов. Добавим к этому, что статус HER2 у половины пациентов стал известен только к началу II линии.

Обсуждение

Применение трастузумаба при метастатическом раке желудка во II линии у пациентов с HER2 3+ после прогрессирования на фоне лечения с использованием трастузумаба окончилось неудачей. В исследование T-ACT был включен 91 пациент (46 получали паклитаксел еженедельно, и 45 — паклитаксел и трастузумаб) во II линии. В результате не было выявлено различий ни во времени без прогрессирования (3,2 и 3,7 мес., $p = 0,33$), ни в общей выживаемости (10 мес. в обеих группах, $p = 0,20$) [7]. Сходные результаты были продемонстрированы и в других исследованиях II фазы (например, M. Takahashi, 2021 [8], Y. Kawamoto, 2022 [9]).

Применение конъюгата трастузумаба эмтанзина (производного майтанзина, связывающегося непосредственно с микротрубочками аналогично алкалоидам Барвинка, например, винкристин, винорельбин) ($n = 75$) в сравнении с таксанами ($n = 37$) во II линии у пациентов с прогрессированием на фоне химиотерапии с трастузумабом в I линии также не продемонстрировало улучшения результатов [10]. Медиана общей выживаемости составила 7,9 мес. в группе трастузумаба эмтанзина и 8,6 мес. в группе пациентов, получавших таксаны ($p = 0,86$).

Добавление лапатиниба к паклитакселу ($n = 132$) против паклитаксела в монотерапии ($n = 129$) во II линии также не привело ни к увеличению медианы ВБП (5,4 и 4,4 мес.), ни к улучшению ОВ (11 и 8,9 мес., $p = 0,1$) [11]. Необходимо отметить, что в данном исследовании большинство пациентов (94 % и 95 %) в I линии не получали трастузумаб.

Трастузумаб дерукстека — конъюгат нового поколения, состоящий из антиHER2-моноклонального антитела и ингибитора топоизомеразы I (к ним также относятся иринотекан и топотекан), был исследован у 187 пациентов с HER2-позитивным раком желудка, получавших две и более линии лечения (DESTINY-Gastric01) [12]. Трастузумаб дерукстека получали 125 пациентов и 62 — химиотерапию по выбору исследователя (55 — иринотекан, и 7 — паклитаксел). Все пациенты ранее получали трастузумаб. При оценке было показано, что применение трастузумаба дерукстека увеличивало как длительность эффекта с 3,9 до 11,0 мес., так и ОВ — с 8,4 до 12,5 мес. ($p = 0,001$).

В исследовании II фазы DESTINY-Gastric02, посвященном эффективности трастузумаба дерукстека во II линии у пациентов раком желудка с подтвержденным HER2-позитивным статусом опухоли по результатам повторной биопсии опухоли после прогрессирования на терапии трастузумабом ($n=79$), были показаны аналогичные результаты как по длительности эффекта — 8,1 мес., так и по ОВ — 12,1 мес. [13].

В настоящее время проведение проспективного исследования по определению эффективности применения трастузумаба только со II линии невозможно по этическим причинам. Тем не менее, при анализе регистра онкологических пациентов, получавших лечение в Москве, была выделена группа больных, начавших терапию трастузумабом со II линии. Продemonстрировано, что использование трастузумаба позволяло улучшить у пациентов показатели ВБП, но не ОВ. Однако, учитывая наличие в группе тех, кто получал во II линии трастузумаб впервые, более неблагоприятных прогностических признаков (большее число пациентов с тремя и более органами поражения, худшая мВБП на фоне I линии), это могло негативно сказаться на показателях ОВ в данной группе.

Не менее важный вывод из проведенного анализа состоит в том, что продолжение терапии трастузумабом во II линии после прогрессирования никак не улучшает отдаленных результатов. Равным образом и проведение ребиопсии с подтверждением экспрессии HER2 не должно являться поводом для назначения трастузумаба.

Широкое использование рамуцирумаба во II и последующих линиях (назначение которого не требует дополнительных тестов и изучения опухоли) сократило возможность выделения пациентов, получавших только цитостатические препараты, что сделало анализ не вполне адекватным.

Отсутствие эффективности при продолжении трастузумаба было показано и ранее, и наши результаты только подтвердили этот факт. Даже повторная биопсия с доказанным HER2-положительным статусом опухоли не меняла общей картины, что также было показано ранее.

В целом можно утверждать, что блокада HER2 (*ERBB2*) при прогрессировании не влияет на развитие опухоли, что подтверждается и неудачей при продолжении применения как трастузумаба, так и трастузумаба эмтанзина после прогрессирования.

В то же время как средство доставки дерукстека трастузумаб полезен, не имея самостоятельного значения.

Заключение

Применение трастузумаба после прогрессирования болезни на I линии терапии не улучшает отдаленных результатов ни при его применении впервые, ни при продолжении терапии. Для получения лучших результатов выживаемости пациентов метастатическим раком желудка или КЭП информация о статусе HER2 должна быть известна к началу или в процессе I линии лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование носило ретроспективный характер, перед началом лечения все пациенты подписывали информированное согласие с планом лечения в соответствии с утвержденной формой. Лечение проводилось согласно рекомендациям по лечению рака желудка МЗ Российской Федерации и RUSSCO.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This was a retrospective study. All patients provided written informed consent for the treatment plan in accordance with a standard institutional form prior to the initiation of therapy. All treatment was administered in line with the clinical guidelines for gastric cancer from the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO).

Участие авторов

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

Authors' contributions

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gravalos C., Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol.* 2008; 19: 1523-29.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn169>.
- Roviello G., Catalano M., Iannone L.F., et al. Current status and future perspectives in HER2 positive advanced gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2022; 24(6): 981-996.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02760-0>.
- Malla R.R., Nellipudi H.R., Srilatha M., et al. HER-2 positive gastric cancer: Current targeted treatments. *Int J Biol Macromol.* 2024; 274(Pt 1): 133247.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133247>.
- Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9742): 687-97.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
- Taberero J., Hoff P.M., Shen L., et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(10): 1372-1384.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30481-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9).
- Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., et al. Оценка эффективности второй линии терапии при метастатическом раке желудка в реальной клинической практике — результаты многоцентрового ретроспективного исследования. Опыт онкологической службы Москвы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(6): 1189-1198.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198>. [Nikolay N. Semenov, Mikhail Yu. Fedyanin, Ludmila G. Zhukova, et al. Evaluation of the efficacy of second-line therapy for metastatic gastric cancer in real clinical practice — the results of a multicenter retrospective study: experience of Moscow oncology service. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(6): 1189-1198.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198> (In Rus)].
- Makiyama A., Sukawa Y., Kashiwada T., et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1919-1927.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03077>.
- Takahashi M., Sakamoto Y., Otsuka K., et al. Phase II study of the reuse of trastuzumab with docetaxel beyond progression after first-line treatment in second-line treatment for unresectable, metastatic gastric cancer (T-CORE1203). *Tohoku J Exp Med.* 2021; 254(1): 49-55.-DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.254.49>.
- Kawamoto Y., Yuki S., Meguro T., et al. Phase II study of continued trastuzumab plus irinotecan in patients with HER2-positive gastric cancer previously treated with trastuzumab (HGCSG 1201). *Oncologist.* 2022; 27(5): 340-e374.-DOI: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab062>.
- Thuss-Patience P.C., Shah M.A., Ohtsu A., et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(5): 640-653.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30111-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30111-0).
- Satoh T., Xu R.-H., Chung H.C., et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *J Clin On-*

- col. 2014; 32(19): 2039-49.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6136>.
12. Shitara K., Bang Y.-J., Iwasa S., et al. Trastuzumab Derux-tecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2419-2430.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>.
 13. Van Cutsem E., di Bartolomeo M., Smyth E., et al. Trastu-zumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzum-ab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(7): 744-756.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00215-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00215-2).
- Поступила в редакцию / Received / 08.10.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.11.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Николай Николаевич Семёнов / Nikolai N. Semenov / ORCID ID: SPIN 8696-2556.
 Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail J. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>; SPIN 4381-5628.
 Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.
 Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.
 Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; SPIN 7338-9428.
 Игорь Евгеньевич Хатьков / Igor E. Khatkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>.





© М.А. Осипов, С.М. Алексеев

Оценка результатов первой линии лекарственного лечения больных мелкоклеточным раком легкого в Ленинградской области в 2020–2025 годы — результаты одноцентрового ретроспективного анализа*

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Mikhail A. Osipov, Sergey M. Alekseev

Evaluation of the Outcomes of First-Line Drug Treatment for Small-Cell Lung Cancer in the Leningrad Region, 2020–2025: Results of a Single-Center Retrospective Analysis**

Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) характеризуется агрессивным течением.

Цель. изучить отдаленные результаты лечения больных МРЛ, получавших в качестве 1-й линии лекарственного лечения комбинацию препаратов платины и этопозиды в сочетании с атезолизумабом в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Из регистра Ленинградской области получены данные о 90 больных МРЛ, получавших с 2020 по 2025 гг. комбинацию карбоплатина и этопозиды в сочетании с атезолизумабом в ГБУЗ ЛОКБ. Проведена оценка времени до прогрессирования (ВВП), общей выживаемости (ОВ), а также выполнен многофакторный анализ с целью выявления возможных факторов, оказывающих негативное влияние на ОВ.

Результаты. Медиана времени до прогрессирования (мВВП) и медиана общей выживаемости (мОВ) в общей группе составили 6,3 и 12,4 мес. соответственно. Статистически значимо различалась ОВ в группе больных со статусом ECOG 0 и 1 ($n = 59$): мОВ — 17,1 мес. (95 % ДИ, 11,9–30,0) и ECOG 2 и 3 ($n = 31$) мОВ — 9,6 мес. (95 % ДИ 6,1–н/д), $p = 0,006$; ОВ в группе больных с размерами целевых очагов > 100 мм ($n = 65$): мОВ — 11,8 мес. (95 % ДИ, 9,1–16,6), и с размерами целевых очагов < 100 мм ($n = 25$): мОВ — 25,7 мес. (95 % ДИ 11,9–н/д), $p = 0,01$. Среди пациентов с IV стадией мВВП и мОВ были 6,1 и 12,4 мес. Статистически значимые различия в ОВ были получены между пациентами с метастазами в надпочечниках ($n = 19$) и без ($n = 48$): мОВ — 7,2 (6,2–н/д) и 14,7 мес. (12,4–30,6) соответственно, $p = 0,003$; между подгруппами с размерами опухолевых очагов > 100 мм ($n = 51$) / < 100 мм ($n = 16$): мОВ — 12,4 мес. (7,4–16,6) и 21,6 мес. (11,9–н/д) соответственно, $p = 0,04$. Многофакторный анализ показал, что риск смерти статистически значимо выше при наличии метастазов в надпочечниках — ОР 2,41 (1,09–5,35, $p = 0,030$) и статусе ECOG 2–3 — ОР 2,30 (1,06–4,97, $p = 0,034$).

Выводы. Результаты исследования показали сопоставимые результаты ОВ с данными IMpower 133, несмотря на существенные различия в характеристиках больных. Метастатическое поражение надпочечников и низкий статус по шкале ECOG снижают ОВ.

Introduction. Small cell lung cancer (SCLC) is characterized by an aggressive clinical course.

Aim. To evaluate the long-term outcomes of SCLC patients treated in a real-world setting with first-line platinum-etoposide chemotherapy combined with atezolizumab.

Materials and Methods. Data on 90 SCLC patients treated with carboplatin-etoposide plus atezolizumab from 2020 to 2025 were obtained from the Leningrad Regional register. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and potential factors negatively impacting OS were analyzed via multivariate analysis.

Results. The median PFS (mPFS) and median OS (mOS) for the entire cohort were 6.3 and 12.4 months, respectively. A statistically significant OS difference was observed between patients with ECOG performance status 0–1 ($n = 59$; mOS 17.1 months, 95 % CI 11.9–30.0) and ECOG 2–3 ($n = 31$; mOS 9.6 months, 95 % CI 6.1–not reached), $p = 0.006$. OS was significantly higher in patients with target lesion size < 100 mm ($n = 25$; mOS 25.7 months, 95 % CI 11.9–not reached) versus those with lesions > 100 mm ($n = 65$; mOS 11.8 months, 95 % CI 9.1–16.6), $p = 0.01$. Among stage IV patients, mPFS and mOS were 6.1 and 12.4 months. Statistically significant OS differences were also seen between patients with ($n = 19$; mOS 7.2 months, 95 % CI 6.2–not reached) and without adrenal metastases ($n = 48$; mOS 14.7 months, 95 % CI 12.4–30.6), $p = 0.003$; and between subgroups with lesion size > 100 mm ($n = 51$; mOS 12.4 months, 95 % CI 7.4–16.6) versus < 100 mm ($n = 16$; mOS 21.6 months, 95 % CI 11.9–not reached), $p = 0.04$. Multivariate analysis identified the presence of adrenal metastases (HR 2.41, 95 % CI 1.09–5.35, $p = 0.030$) and ECOG status 2–3 (HR 2.30, 95 % CI 1.06–4.97, $p = 0.034$) as independent factors associated with a higher risk of death.

Conclusion. Study outcomes were comparable to those reported in the pivotal IMpower 133 trial, despite notable differences in baseline patient characteristics. The presence of adrenal metastases and poor ECOG performance status were associated with worse OS.

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого; иммунотерапия; атезолизумаб

Для цитирования: Осипов М.А., Алексеев С.М. Оценка результатов первой линии лекарственного лечения больных мелкоклеточным раком легкого в Ленинградской области в 2020–2025 годы — результаты одноцентрового ретроспективного анализа. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 406–413. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2477>

Keywords: small cell lung cancer; immunotherapy; atezolizumab

For Citation: Mikhail A. Osipov, Sergey M. Alekseev. Evaluation of the outcomes of first-line drug treatment for small-cell lung cancer in the Leningrad Region, 2020–2025: Results of a single-center retrospective analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 406–413. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2477>

✉ Контакты: Осипов Михаил Анатольевич, osipovmixail@mail.ru

Введение

Мелкоклеточный рак легкого занимает около 20 % от всех случаев рака легкого во всем мире [1]. Распространенные стадии МРЛ требуют проведения системного лечения. Ранее, до введения иммунотерапии в стандарты лечения, медиана общей выживаемости при использовании химиотерапии препаратами платины (карбоплатин, цисплатин) в сочетании с этопозидом составляла не более 10 мес. [2]. В настоящее время наиболее эффективными режимами 1-й линии лекарственного лечения МРЛ являются комбинации химиоиммунотерапии: сочетание крабоплатина и этопозиды с атезолизумабом или дурвалумабом [3]. Данные режимы внесены в клинические рекомендации МЗ РФ, ESMO, NCCN и др. Действительно, добавление иммунотерапии к стандартной схеме ЕС по результатам клинических исследований привело к статистически значимому увеличению ОВ. Так, в исследовании IMpower 133 в группе химиотерапии в сочетании с атезолизумабом мОВ составила 12,3 мес. (10,8–15,9) против 10,3 мес. (9,3–11,3) в группе только химиотерапии ($p = 0,007$) [4]. В исследовании CASPIAN также было продемонстрировано преимущество добавление иммунотерапии — дурвалумаба к химиотерапии среди пациентов с распространенным МРЛ — мОВ 13 мес. (11,5–14,8) в группе дурвалумаба и 10,3 мес. (9,3–11,2) в группе только химиотерапии [5]. Тем не менее данные реальной клинической практики зачастую могут отличаться от результатов клинических исследований в силу многих факторов: популяция больных, дополнение лекарственного лечения лучевой терапией на область первичной опухоли или метастазов в головной мозг, интервалы между курсами, кратность радиологических обследований с целью оценки эффективности противоопухолевого лечения и многих других.

Материалы и методы

Были проанализированы данные медицинских электронных карт и историй болезни 92 пациентов МРЛ, получавших терапию с 2020–2025 гг. в ГБУЗ ЛОКБ. В анализ включали данные по терапии следующих пациентов: с установленным

и морфологически подтвержденным диагнозом МРЛ, которые в качестве первой линии лекарственного лечения получали комбинацию этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни + карбоплатин AUC 5 в первый день + атезолизумаб 1200 мг в первый день; цикл 21 день и далее — поддерживающую монотерапию атезолизумаб 1200 мг один раз в 21 день до прогрессирования или непереносимой токсичности, наличием в медицинской документации полноценной информации о датах начала и окончания терапии, дат установления прогрессирования и дат смерти, заключений радиологических обследований перед началом терапии и на протяжении дальнейшего лечения, а также информации о предшествующей и последующей терапии. Два пациента были исключены из анализа по причине проведенных курсов дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область первичной опухоли в процессе первой линии терапии. Всем больным до начала первого курса лечения выполнялось радиологическое обследование: компьютерная томография с контрастным усилением грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и малого таза, магнитно-резонансная томография головного мозга в соответствии с клиническими рекомендациями. На протяжении лечения проводилась регулярная оценка эффективности посредством радиологических методов, которые были использованы перед стартом терапии. Критерием прогрессирования считалось прогрессирование по критериям RECIST 1.1. Данные пациентов вносились в таблицу Excel, был использован специально разработанный кодификатор.

Нормальность распределения количественных данных в выборках определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Продолжительность жизни оценивали от даты старта терапии до последнего контакта или неблагоприятного исхода. Был проведен анализ выживания по методу Каплана — Майера, с целью оценки различий в выживаемости в качестве статистического критерия использовался лог-ранг тест. С целью более прецизионной оценки влияния определенных факторов на ОВ и ББП был проведен многофакторный анализ. В качестве факторов были взяты не модифицируемые переменные — статус ECOG 0–1 или 2–3 на момент начала терапии, возраст младше или старше 65 лет, наличие или

отсутствие метастазов (печень, легкие, головной мозг, надпочечники, лимфатические узлы) и размеры таргетных очагов менее или более 100 мм. Для проведения многофакторного анализа использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов выполнялся с помощью статистической программы Jamovi.

Результаты

Медиана возраста составила 63 года, соотношение мужчин и женщин 3:1. 67 (74 %) пациентов курили на момент проведения первого курса лечения, 14 (16 %) бросили. Большинство больных имели IV стадию заболевания — 67 (74 %), IIIA-IIIС стадии — 22 (25 %), IIB — 1 (1 %). У 31 (34 %) пациента на момент первого курса лечения статус по шкале ECOG составлял 2–3 балла. Среди пациентов с IV стадией ($n = 67$) наиболее частыми очагами метастазирования были: лимфатические узлы — 24 (36 %), головной мозг — 22 (33 %), печень и надпочечники — 19 (28 %) соответственно. Сумма диаметров таргетных очагов более 100 мм зафиксирована у 65 (72 %) среди всех больных и у 51 (76 %) среди больных IV стадией, инвазия опухоли в крупные сосуды в 63 % случаев. 11 (50 %) больных с метастазами в головном мозге получили локальный контроль (ДЛТ или радиохирургическое лечение).

Характеристики больных представлены в табл. 1. Медиана количества курсов ЕС + атезолизумаб составила 4 (1–4), медиана количества курсов поддерживающей терапии атезолизумаб — 6 (1–68). Завершили первую линию терапии 81 пациент (90 %), было констатировано прогрессирование опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1, из них изолированное прогрессирование в головном мозге у 5 (6 %), живы на момент анализа данных 37 пациентов (41 %). Медиана наблюдения составила 15,8 мес. (95 % ДИ 14,2–н/д).

При оценке отдаленных результатов терапии были получены следующие данные (табл. 2). Медиана ОВ во всей популяции ($n = 90$) составила 12,4 мес. (95 % ДИ, 11,3–20,7), рис. 2; медиана ВБП — 6,3 мес. (95 % ДИ, 5,9–8,0), рис. 1. Одногодичная ОВ составила 53,2 %. Статистически значимые различия в ОВ были получены между подгруппами пациентов с различным статусом ECOG перед проведением первого курса — ECOG 0 и 1 ($n = 59$): мОВ 17,1 мес. (95 % ДИ, 11,9–30,0) и ECOG 2 и 3 ($n = 31$) — мОВ 9,6 мес. (95 % ДИ 6,1–н/д), $p = 0,006$; рис. 3 (см. приложение онлайн). При сравнении отдаленных результатов в группах пациентов с размерами опухолевых очагов < 100 мм ($n = 25$)

Таблица 1 Характеристики пациентов

Показатель	Значения
Возраст, медиана	63 (41–79)
Пол м/ж	68 (75 %) / 22 (25 %)
Стадия II III IV	1 (1 %) 22 (25 %) 67 (74 %)
ECOG 2-3	31 (34 %)
Локализация отдаленных метастазов Головной мозг Печень Легкие Кости Лимфатические узлы Надпочечники Другое	22 (33 %) 19 (28 %) 16 (24 %) 15 (22 %) 24 (36 %) 19 (28 %) 16 (24 %)
Сумма диаметров очагов > 100 мм	65 (72 %)
Инвазия крупных сосудов	57 (63 %)
Курение Да Никогда не курили Бросили до начала лечения	67 (74 %) 9 (10 %) 14 (16 %)
ИМТ > 3	43 (48 %)

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	n (%) or Median (Range)
Age, years, median (range)	63 (41–79)
Sex: male/female	68 (75 %) / 22 (25 %)
Stage II III IV	1(1 %) 22 (25 %) 67 (74 %)
ECOG 2-3	31 (34 %)
Metastatic sites Brain Liver Lungs Oss Lymph nodes Adrenal glands Other	22 (33 %) 19 (28 %) 16 (24 %) 15 (22 %) 24 (36 %) 19 (28 %) 16 (24 %)
Sum of target lesion diameters > 100 mm	65 (72 %)
Invasion of major vessels	57 (63 %)
Smoking history Current smoker Never smoked Former smoker (quit before treatment)	67 (74 %) 9 (10 %) 14 (16 %)
BMI > 3	43 (48 %)

> 100 мм ($n = 65$) также были получены статистически значимые различия, но только для ОВ: мВБП 7,9 мес. (95 % ДИ 5,1–11,4) и 6,2 мес. (95 % ДИ, 5,9–8), $p = 0,48$; мОВ 11,8 мес. (95 % ДИ, 9,1–16,6) и мОВ 25,7 мес. (95 % ДИ 11,9–Н/Д), $p = 0,01$ соответственно (рис. 4 (см. приложение онлайн)).

Таблица 2. Результаты лечения

Группа, количество больных	м ВБП, мес.	p	м ОВ, мес.	p
	ITT			
ITT (n = 90)	6,3	-	12,4	-
ECOG 0-1 (n = 59)	7,6	0,019	17,1	0,006
ECOG 2-3 (n = 31)	6,1		9,6	
Сумма диаметров очагов > 100 мм (n = 65)	6,2	0,48	11,8	0,01
Сумма диаметров очагов < 100 мм (n = 25)	7,9		25,7	
	IV стадия			
Все IV стадии (n = 67)	6,1 (5,9–8)	p	12,4 (10,1–20,7)	-
Метастазы в головном мозге да (n = 22)	5,9 (4,1–13,6)	0,73	11,9 (6,1–н/д)	0,95
Метастазы в головном мозге нет (n = 45)	6,3 (5,9–9,3)		13,2 (10,1–22,4)	
Метастазы в печени да (n=19)	5,1 (3,8–н/д)	0,098	9,6 (4,2–н/д)	0,16
Метастазы в печени нет (n=48)	6,2 (5,9–9,2)		13,4 (11,8–25,7)	
Метастазы в надпочечниках да (n = 19)	5,3 (4,6–6,1)	0,001	7,2 (6,2–н/д)	0,003
Метастазы в надпочечниках нет (n = 48)	7,6 (6,2–9,1)		14,7 (12,4–30,6)	
> 100 (n = 51)	6,1 (4,4–н/д)	0,62	12,4 (7,4–16,6)	0,04
< 100 (n = 16)	6,2 (5,7–7,6)		21,6 (11,9–н/д)	

Table 2. Treatment outcomes

Group, n	Median PFS, mo	p-value	Median OS, mo	p-value
	ITT			
Intention-to-Treat (ITT) (n = 90)	6.3	-	12.4	-
ECOG 0-1 (n = 59)	7.6	0.019	17.1	0.006
ECOG 2-3 (n = 31)	6.1		9.6	
Sum of target lesion diameters > 100 mm (n = 65)	6.2	0.48	11.8	0.01
Sum of target lesion diameters < 100 mm (n = 25)	7.9		25.7	
	Stage IV			
All Stage IV patients (n = 67)	6.1 (5.9–8)	-	12.4 (10.1–20.7)	-
Brain metastases: present (n = 22)	5.9 (4.1–13.6)	0.73	11.9 (6.1–NR)	0.95
Brain metastases: absent (n = 45)	6.3 (5.9–9.3)		13.2 (10.1–22.4)	
Liver metastases: present (n = 19)	5.1 (3.8–NR)	0.098	9.6 (4.2–NR)	0.16
Liver metastases: absent (n = 48)	6.2 (5.9–9.2)		13.4 (11.8–25.7)	
Adrenal metastases: present (n = 19)	5.3 (4.6–6.1)	0.001	7.2 (6.2–NR)	0.003
Adrenal metastases: absent (n = 48)	7.6 (6.2–9.1)		14.7 (12.4–30.6)	
Sum of target lesion diameters > 100 mm (n = 51)	6.1 (4.4–NR)	0.62	12.4 (7.4–16.6)	0.04
Sum of target lesion diameters < 100 mm (n = 16)	6.2 (5.7–7.6)		21.6 (11.9–NR)	

Дополнительно был проведен анализ выживаемости среди пациентов только с IV стадией (n = 67). Среди всех больных мВБП была 6,1 мес. (5,9–8), мОВ — 12,4 мес. (10,1–20,7). Были получены статистически значимые различия в ОВ между подгруппами пациентов с метастазами в надпочечниках (n = 19) и без (n = 48): мОВ — 7,2 (6,2–н/д) и 14, 7 мес. (12,4–30,6) соответственно, p = 0,003; между подгруппами с размерами опухолевых очагов > 100 мм (n = 51) / < 100 мм (n = 16): мОВ — 12,4 мес. (7,4–16,6) и 21,6 мес. (11,9–н/д) соответственно, p = 0,04. Напротив, в подгруппах больных с на-

личием метастазами в головном мозге (n = 22) и с их отсутствием (n = 45) не было получено значимых различий в ОВ: мОВ — 11,9 мес. (6,1–н/д) и 13,2 (10,1–22,4). При оценке выживаемости среди пациентов, соответствовавших основным критериям включения в исследование Impower 133 (ECOG 0-1, отсутствие метастазов в головной мозг) были получены следующие результаты: мВБП в данной подгруппе составила 7,9 мес. (95 % ДИ, 6,3–10,1), мОВ — 16,6 мес. (95 % ДИ, 11,5–30,0).

При проведении многофакторного анализа было выявлено, что у пациентов с IV стадией

статистически значимо увеличивает риск смерти, наличие метастазов в надпочечниках — 2,41 (1,09–5,35, $p = 0,030$) и статус ECOG 2-3 — 2,30 (1,06–4,97, $p = 0,034$). Наличие метастазов в другие органы (печень, кости, легкие, головной мозг), а также сумма диаметров метастатических очагов более 100 мм и возраст старше 65 лет не влияли на ОВ. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 3.

Обсуждение

В общей популяции больных получены близкие результаты с исследованием Impower 133 [4] по показателям ВБП и ОВ. Тем не менее портрет пациента отличался и был более неблагоприятным по следующим показателям в нашем исследовании: было больше больных с метастазами в головном мозге (33 % против 8,5 %), с метастазами в надпочечниках (28 % против 18 %), с низким статусом ECOG 2-3 (34 % против 0). Учитывая вышесказанное, нами был проведен поданализ выживаемости больных, подходящих

под критерии включения в исследование Impower 133, где были получены лучшие результаты. Тем не менее следует иметь в виду, что выделить больных, подходящих под все критерии включения, и не имеющих ни одного критерия невключения в ретроспективном анализе представляет весьма сложную задачу, в связи с этим в данную группу были определены пациенты в статусе ECOG 0-1 и без метастазов в головном мозге. В одном из крупных проспективных пост маркетинговых исследований реальной клинической практики из Кореи, результаты которого были опубликованы в 2023 г., также были получены лучшие, чем в Impower 133, результаты: мВБП составила 6 мес., мОВ — 13,5 мес. [6]. Следует отметить, что в данной работе 26 % больных были включены с метастазами в головном мозге и 6 % со статусом ECOG 2-3, допускалось проведение консолидирующей ЛТ (проведена у 26 % пациентов), что не могло не сказаться на улучшении результатов лечения. При многофакторном анализе в данном исследовании было показано, что наличие метастазов в головном

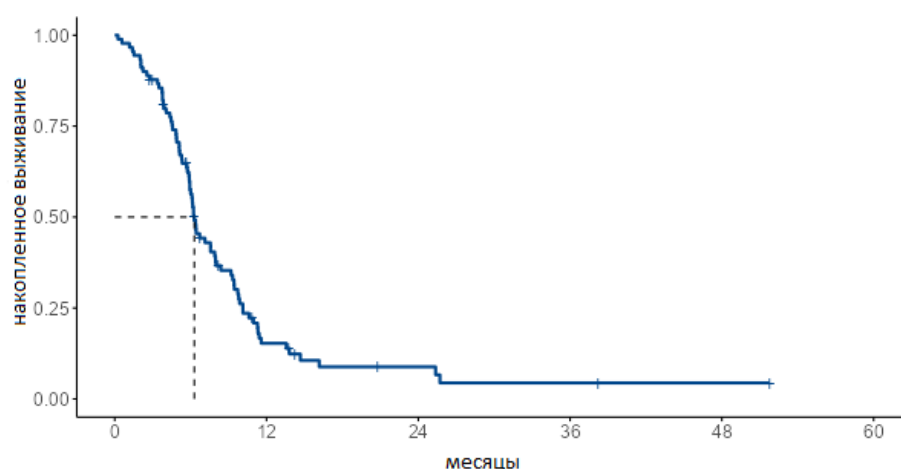


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 1. Progression-free survival

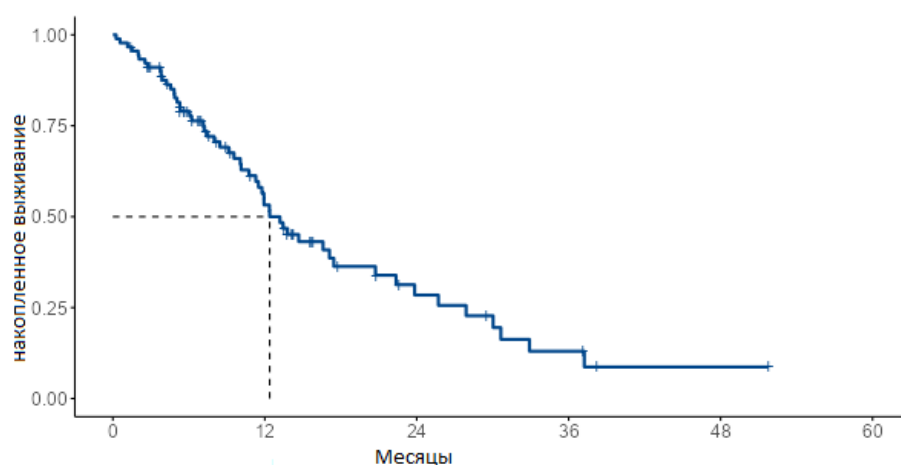


Рис. 2. Общая выживаемость
Fig. 2. Overall survival

мозге и статус по шкале ECOG 2-3 статистически значимо повышают риск смерти — ОР 2,143 (1,06–4,4) и ОР 8,19 (1,04–64,5) [6]. В нашем исследовании многофакторный анализ не показал статистически значимого влияния наличия

метастазов в головном мозге на ОВ — ОР 1,34 (0,58–3,06, $p = 0,491$), однако статус по шкале ECOG 2-3, также как в работе коллег, повышал риск смерти как среди всех больных в однофакторном анализе ($p = 0,006$), так и среди больных

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа

Фактор	ОР, однофакторный анализ	ОР, многофакторный анализ
Метастазы в печени Нет — 48 (71,6 %) Да — 19 (28,4 %)	1 1,70 (0,81–3,59, $p = 0,162$)	1 1,51 (0,65–3,52, $p = 0,342$)
Метастазы в костях Нет — 52 (77,6 %) Да — 15 (22,4 %)	1 1,39 (0,67–2,89, $p = 0,374$)	1 1,51 (0,67–3,42, $p = 0,318$)
Метастазы в головном мозге Нет — 45 (67,2 %) Да — 22 (32,8 %)	1 1,02 (0,51–2,06, $p = 0,953$)	1 1,34 (0,58–3,06, $p = 0,491$)
Метастазы в легких Нет — 51 (71,6 %) Да — 16 (23,9 %)	0,90 (0,46–1,79, $p = 0,0771$)	1,30 (0,59–2,84, $p = 0,513$)
Метастазы в лимфатических узлах Нет — 43 (64,2 %) Да — 24 (35,8 %)	0,83 (0,40–1,71, $p = 0,612$)	0,85 (0,36–2,00, $p = 0,714$)
Метастазы в надпочечниках Нет — 48 (71,6 %) Да — 19 (28,4 %)	2,94 (1,41–6,10, $p = 0,004$)	2,41 (1,09–5,35, $p = 0,030$)
Возраст > 65 — 38 (56,7 %) < 65 — 29 (43,3 %)	1,05 (0,56–1,97, $p = 0,886$)	0,96 (0,47–1,98, $p = 0,912$)
ECOG статус 0 — 44 (65,7 %) 2-3 — 23 (34,3 %)	3,18 (1,60–6,31, $p = 0,001$)	2,30 (1,06–4,97, $p = 0,034$)
Сумма диаметров очагов < 100 мм — 16 (23,9 %) > 100 мм — 51 (76,1 %)	2,60 (1,01–6,67, $p = 0,047$)	2,15 (0,77–5,98, $p = 0,144$)

Table 3. Results of multivariable analysis

Factor	Univariate Analysis HR	Multivariate Analysis HR
Liver metastases No — 48 (71.6 %) Yes — 19 (28.4 %)	1.70 (0.81–3.59; $p = 0.162$)	1.51 (0.65–3.52; $p = 0.342$)
Bone metastases No — 52 (77.6 %) Yes — 15 (22.4 %)	1.39 (0.67–2.89; $p = 0.374$)	1.51 (0.67–3.42; $p = 0.318$)
Brain metastases No — 45 (67.2 %) Yes — 22 (32.8 %)	1.02 (0.51–2.06; $p = 0.953$)	1.34 (0.58–3.06; $p = 0.491$)
Lung metastases No — 51 (71.6 %) Yes — 16 (23.9 %)	0.90 (0.46–1.79; $p = 0.0771$)	1.30 (0.59–2.84; $p = 0.513$)
Lymph node metastases No — 43 (64.2 %) Yes — 24 (35.8 %)	0.83 (0.40–1.71; $p = 0.612$)	0.85 (0.36–2.00; $p = 0.714$)
Adrenal metastases No — 48 (71.6 %) Yes — 19 (28.4 %)	2.94 (1.41–6.10; $p = 0.004$)	2.41 (1.09–5.35; $p = 0.030$)
Age > 65 — 38 (56.7 %) < 65 — 29 (43.3 %)	1.05 (0.56–1.97; $p = 0.886$)	0.96 (0.47–1.98; $p = 0.912$)
ECOG 0 — 44 (65.7 %) 2-3 — 23 (34.3 %)	3.18 (1.60–6.31; $p = 0.001$)	2.30 (1.06–4.97; $p = 0.034$)
Sum of target lesion diameters < 100 mm — 16 (23.9 %) > 100 mm — 51 (76.1 %)	2.60 (1.01–6.67; $p = 0.047$)	2.15 (0.77–5.98; $p = 0.144$)

с IV стадией как в однофакторном ($p = 0,001$), так и в многофакторном ($p = 0,034$) анализах. В похожем по дизайну, но более крупном проспективном наблюдательном исследовании из Японии было включено 403 пациента, характеристики которых отличались от предыдущего главным образом большим процентом больных с ECOG 2-3 (16 %). мВБП составила 5,1 мес. (4,7–5,3), мОВ — 16,5 мес. (14,9–18,2), однолетняя ОБ — 63,7 %. При подгрупповом анализе было показано, что наличие метастазов в печени и статус ECOG 2-3 статистически значимо ухудшают ОБ: ОР 2,65 (2,02–3,48) и ОР 2,00 (1,43–2,80) [7]. Таким образом, во всех работах было показано негативное предиктивное влияние низкого статуса по шкале ECOG на ОБ.

В настоящее время опубликован ряд ретроспективных анализов реальной клинической практики применения в первой линии лечения МРЛ химиотерапии в сочетании с атезолизумабом. В одной из отечественных статей на эту тему ($n = 33$) мВБП составила 6 мес., двухлетняя общая выживаемость — 29,6 мес. [8]. Однако в статье не представлены основные характеристики пациентов, за исключением стадии и возрастных характеристик, а также включено малое число больных, в связи с чем сравнение результатов с нашим исследованием не может быть полноценным [8]. В 2024 г. на ASCO представлены результаты другого ретроспективного анализа, в котором сравнивали стандартную химиотерапию ($n = 19$) и химиотерапию в сочетании с атезолизумабом ($n = 22$). В группе химиоиммунотерапии мВБП составила 6,9 мес. (5–8,7), мОВ — 11,7 мес. (9,2–14,2). Обращает на себя малое число включенных больных и невозможность, в связи с этим проведения подгруппового анализа [9]. Еще в одном ретроспективном анализе ($n = 59$) из Великобритании показатели мВБП составили 6,6 мес., мОВ — 12,8 мес. [10]. В ретроспективной работе коллег из Китая включено было уже 87 больных, получавших атезолизумаб в комбинации с химиотерапией при МРЛ в первой линии, мВБП составила 6,9 мес., данные по ОБ не представлены, подгрупповой анализ проведен не был [11]. Таким образом, все вышеперечисленные ретроспективные исследования не включали подгрупповых анализов, что является их недостатком.

Заключение

В нашем ретроспективном исследовании показаны равнозначные результаты с исследованием Impower 133 по показателям ВПБ и ОБ у больных МРЛ, получавших атезолизумаб в сочетании с химиотерапией в первой линии лечения МРЛ. При размерах таргетных очагов

более 100 мм и статусе ECOG 2-3 в общей популяции больных, а также при наличии метастазов в надпочечниках в группе больных с IV стадией и статусе ECOG 2-3, показатели ВПБ и ОБ статистически значимо снижались. Наличие метастазов в головном мозге не влияло на отдаленные результаты терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование носило ретроспективный характер и перед началом лечения все пациенты подписывали информированное согласие с планом лечения в соответствии с установленной формой. Лечение проводилось согласно рекомендациям по лечению мелкоклеточного рака легкого МЗ Российской Федерации и РУССКО.

Compliance with patient's rights and principles of bioethics

This was a retrospective study. All patients provided written informed consent for treatment in accordance with a standard institutional form prior to the initiation of therapy. All treatment was administered in line with the clinical guidelines for small cell lung cancer from the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO).

Участие авторов

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

All authors contributed equally to the study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation, and the drafting and critical revision of the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication and agree to be accountable 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. American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. (2022).-URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-small-cell/statistics> (21/03/2022).
2. Rossi A., Di Maio M., Chiodini P., et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1692-8.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4905>.
3. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Злокачественное новообразо-

- вание бронхов и легкого», Москва. 2022; 104.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>. [Ministry of Health of the Russian Federation Clinical guidelines: Malignant bronchial and lung neoplasm, Moscow. 2022; 104.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf> (In Rus)].
4. Horn L., Mansfield A., Havel I., et al. First-Line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2220-9.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>.
 5. Pas-Arez L., Dvorkin M., Chen Y., et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10212): P1929-1939.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6).
 6. Choi M., Kim Y., Lee J., et al. The real-world outcome of first line atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer: A multicenter prospective cohort study. *Cancer Res Treat*. 2024; 56(2): 422-429.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2023.913>.
 7. Miyauchi E., Nishio M., Ohashi K., et al. J-TAIL-2: A prospective, observational study of atezolizumab combined with carboplatin and etoposide in patients with extensive-stage SCLC in Japan. *JTO Clin Res Rep*. 2025; 6: 100783.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2024.100783>.
 8. Гамаюнов С.В., Шегурова М.М., Овчинникова Е.Г., et al. Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого: анализ собственных данных. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022; 11 (3): 36-40.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103136>. [Gamayunov S.V., Shegurova M.M., Ovchinnikova E.G., et al. Experience with atezolizumab combination therapy for small cell lung cancer: analysis of the author's own data. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022; 11(3): 36-40.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103136> (In Rus)].
 9. Lamin M., Casas R., Azcuna J., et al. A retrospective study of first line atezolizumab-carboplatin-etoposide in extensive-stage small cell lung cancer: Real world data from a Spanish tertiary center. *Jorn Clin Oncol*. 2024; 42(16 suppl).-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e20100.
 10. Pemberton L., Owadally W., Ayre G., et al. Real-world evaluation of atezolizumab alongside chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC): A retrospective review from the University Hospitals Bristol and Weston (UHBW) NHS Foundation Trust. *Lung Cancer*. 2025; 200(Suppl 1).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108333>.
 11. Zhuo M., Chen H., Ma X., et al. 145P Clinical outcomes of atezolizumab in combination with etoposide/platinum for extensive-stage small cell lung cancer in China: A real-world, multi-center, retrospective, controlled study. *Ann of Oncol*. 2022; 33(2).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.176>.

Поступила в редакцию / Received / 25.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Михаил Анатольевич Осипов / Mikhail A. Osipov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9082-1755>.

Сергей Михайлович Алексеев / Sergey M. Alekseev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8689>.





© С.Н. Новиков¹, И.А. Акулова¹, Е.Р. Ветлова², А.Р. Геворков³, А.В. Голанов^{2,4},
К.Б. Гордон⁵, П.В. Даценко³, Т.Р. Измайлов⁶, С.В. Медведев³, Н.Ю. Некласова⁷,
И.К. Осипов⁸, О.П. Трофимова^{4,9}, Е.И. Тюряева¹, М.В. Черных^{9,10}, С.В. Усичкин¹¹

Консенсус экспертов по использованию режимов гипофракционирования дозы у больных с злокачественными новообразованиями головного мозга, головы и шеи, раком молочной железы, прямой кишки и предстательной железы. «Белые ночи 2025»*

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

²Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸Акционерное общество «Деловой центр нейрохирургии», Москва, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁰Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

¹¹«Медскан Nadassah», филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал ЛТД» в Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Sergey N. Novikov¹, Irina A. Akulova¹, Elena R. Vetlova², Artem R. Gevorkov³,
Andrey V. Golanov^{2,4}, Konstantin B. Gordon⁵, Pavel V. Datsenko³, Timur R. Izmailov⁶,
Sergei V. Medvedev³, Natalia Yu. Neklasova⁷, Ivan K. Osinov⁸, Oxana P. Trofimova^{4,9},
Elena I. Tiuriaeva¹, Marina V. CHernykh^{9,10}, Sergey V. Usychkin¹¹

Expert Consensus on the Use of Hypofractionated Radiotherapy for Brain, Head and Neck, Breast, Colorectal, and Prostate Cancer. White Nights 2025**

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, the Russian Federation

³P.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

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

⁵A.F. Tsyba Medical Radiological Scientific Center — the Branch of the FSBI National Medical Research Radiological Center, Obninsk, the Russian Federation

⁶N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, the Russian Federation

⁷A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

⁸JSC Neurosurgery Business Center, Moscow, the Russian Federation⁹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation¹⁰Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation¹¹Hadassah Medscan, the Branch of Hadassah Medical LLC, Moscow, the Russian Federation

В статье представлены результаты голосования консенсуса экспертов по использованию режимов гипофракционирования дозы у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций, посвященного наиболее актуальным и спорным вопросам лучевой лечения опухолей головного мозга, головы и шеи, рака молочной железы, прямой кишки и предстательной железы.

В консенсусе приняли участие 46 ведущих экспертов в области лучевой терапии злокачественных новообразований различных локализаций, проголосовавшие в ходе прямого эфира по 14 вопросам, разделенным на пять блоков. Учитывая возможность использования результатов экспертного голосования при составлении клинических рекомендаций, консенсус считался достигнутым только при 70 %-ном и более совпадении голосов.

Ключевые слова: Консенсус «Белые ночи»; опухоли головного мозга; опухоли головы и шеи; рак молочной железы; рак прямой кишки; рак предстательной железы; лучевая терапия; гипофракционирование

Для цитирования: Новиков С.Н., Акулова И.А., Ветлова Е.Р., Геворков А.Р., Голанов А.В., Гордон К.Б., Даценко П.В., Измайлов Т.Р., Медведев С.В., Некласова Н.Ю., Осипов И.К., Трофимова О.П., Тюрязева Е.И., Черных М.В., Усычкин С.В. Консенсус экспертов по использованию режимов гипофракционирования дозы у больных с злокачественными новообразованиями головного мозга, головы и шеи, раком молочной железы, прямой кишки и предстательной железы. «Белые ночи 2025». *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 414-423.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2595>

✉ Контакты: Акулова Ирина Александровна, akulova_irina91@mail.ru

Введение

На протяжении нескольких последних десятилетий произошла стремительная эволюция методов лучевой терапии, которая характеризуется существенным повышением точности подведения дозы, повсеместным внедрением методов 3D конформной лучевой терапии, широким клиническим использованием технологий инструментального контроля положения мишени и окружающих нормальных органов и тканей (IGRT), развитием технологий прецизионной лучевой терапии, в том числе с использованием моделированной по интенсивности (IMRT) лучевой терапии, ротационных методик облучения (VMAT, динамические арки). Все эти достижения обеспечили возможность существенного увеличения дозы, подводимой к мишени, при одновременном снижении радиационной нагрузки на нормальные органы и в конечном счете привели к существенному росту эффективности и безопасности лучевого лечения. Неудивительно, что в последние десятилетия с одной стороны существенно возросла потребность в проведении лучевой терапии в качестве самостоятельного радикального метода лечения, а с другой — в качестве неотъемлемого компонента

This article presents the results of an expert consensus vote on the use of hypofractionated radiotherapy for malignant tumors of various sites. The voting focused on the most pertinent and contentious issues in the treatment of brain, head and neck, breast, rectal, and prostate cancers.

A panel of 46 leading experts in radiation oncology voted on 14 questions divided into five sections during a live session. Consensus, defined as $\geq 70\%$ agreement, was required for a recommendation to be considered valid, given the intended application of these results to inform clinical practice guidelines.

Keywords: White Nights Consensus; brain tumors; head and neck tumors; breast cancer; rectal cancer; prostate cancer; radiation therapy; hypofractionation.

For Citation: Sergey N. Novikov, Irina A. Akulova, Elena R. Vetlova, Artem R. Gevorkov, Andrey V. Golanov, Konstantin B. Gordon, Pavel V. Datsenko, Timur R. Izmailov, Sergei V. Medvedev, Natalia Yu. Neklasova, Ivan K. Osinov, Oxana P. Trofimova, Elena I. Tiuriaeva, Marina V. Chernykh, Sergey V. Usyckin. Expert consensus on the use of hypofractionated radiotherapy for brain, head and neck, breast, colorectal, and prostate cancer. *White Nights 2025. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 414-423.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2595>

комбинированной и комплексной терапии, что в конечном итоге значительно увеличило нагрузку на отделения радиотерапии. Логичным следствием роста потребностей в проведении лучевого лечения (в настоящее время в выполнении лучевой терапии на том или ином этапе лечения нуждается более половины онкологических больных) стал поиск новых форм организации работы отделений радиотерапии и новых технологий облучения, которые обеспечат условия для сокращения сроков лучевого лечения при сохранении его высокой эффективности.

Радиобиологические и клинические исследования последних десятилетий показывают, что внедрение в клиническую практику режимов гипофракционирования дозы при ряде злокачественных новообразований может существенно сократить сроки лечения и повысить доступность лучевой терапии при сохранении высокой эффективности и безопасности. С другой стороны, при некоторых злокачественных новообразованиях, например при плоскоклеточном раке различных локализаций, имеются указания на то, что применение режимов гипофракционирования дозы снижает эффективность облучения и увеличивает риск возникновения осложнений.

Несомненно, основой для принятия решения о возможности и целесообразности клинического применения режимов гипофракционирования дозы являются экспериментальные и клинические радиобиологические исследования. Следует отметить, что на сегодняшний день линейно-квадратическая модель (LQ-модель) остается основным инструментом радиобиологического планирования гипофракционированных режимов облучения. При этом диссонанс результатов культуральных и ряда клинических исследований требует большой осторожности в окончательной оценке базовых параметров LQ-модели для отдельных опухолей. Важно отдельно подчеркнуть, что использование режимов ультрагипофракционирования (экстремального гипофракционирования) дозы (с разовой дозой облучения 5–10 Гр и выше), в том числе при проведении стеротаксической лучевой терапии, требует особой осторожности и может быть рекомендовано только после выполнения тщательных клинических исследований.

В настоящее время стала очевидной необходимость анализа накопленных научных данных и обсуждения возможностей клинического использования различных режимов гипофракционирования дозы при наиболее распространенных злокачественных новообразованиях, что и послужило основанием для проведения представленной встречи экспертов-радиотерапевтов в рамках XI онкологического форума «Белые ночи 2025», обсуждения и формирования консенсуса экспертов по использованию режимов гипофракционирования дозы у больных с злокачественными новообразованиями головного мозга, головы и шеи, раком молочной железы, прямой кишки, предстательной железы.

Методология

Всероссийский консенсус по использованию режимов гипофракционирования дозы при лучевом лечении онкологических больных «Белые ночи 2025» проводился в прямом эфире 4–5 июля 2025 г. при очном участии 46 членов экспертной панели (прил., табл. 1). В качестве экспертов были приглашены ведущие специалисты со степенью доктора медицинских наук, кандидата медицинских наук при условии наличия публикаций по обсуждаемой тематике за последние пять лет, главные радиотерапевты регионов России, заведующие отделениями радиотерапии. Было сформировано шесть сессий, на которых анализировались современные клинические и экспериментальные данные об использовании различных режимов гипофракционирования дозы с изложением аргументов за и против применения режимов гипофракци-

онирования при обсуждаемых злокачественных новообразованиях. Перед консенсусом были подготовлены 14 вопросов с вариантами ответов, разделенные на пять блоков: злокачественные опухоли головного мозга, злокачественные новообразования головы и шеи, рак молочной железы, рак прямой кишки, рак предстательной железы. Вопросы были разосланы для согласования 13 докладчикам-экспертам и после обсуждения вынесены на голосование во время проведения сессий.

Принимая во внимание предположение о том, что результаты голосования могут быть использованы при составлении клинических рекомендаций, консенсус считался достигнутым только при 70 %-ном и более совпадении голосов экспертов.

Гипофракционирование в лучевой терапии злокачественных новообразований головного мозга

С позиций классической радиобиологии целесообразность применения режимов гипофракционирования при проведении лучевого и химиолучевого лечения у больных глиобластомами и астроцитомами высокой степени злокачественности вызывает сомнения, которые в первую очередь связаны с агрессивностью этих новообразований и высоким показателем α/β (10) при одновременной низкой толерантности к увеличению дозы за фракцию (α/β 1,5–3) окружающих тканей головного мозга. При этом следует помнить, что соматический и неврологический статус значительной части больных с злокачественными новообразованиями центральной нервной системы после хирургического этапа лечения существенно осложняет проведение длительной лучевой терапии и использование режимов умеренного гипофракционирования дозы представляется единственной возможностью для реализации полного курса облучения [1, 2]. Пациентам с плохим функциональным статусом или пожилым пациентам (старше 65 лет) рекомендовано выполнение ускоренного курса лучевой терапии с целью завершения лечения за 24 нед. Наиболее часто рекомендуемые режимы: 34 Гр/10 фракций, 40 Гр/15 фракций или 54–57 Гр/18–19 фракций [3–7].

Важной задачей остается выбор оптимальных режимов фракционирования дозы при облучении всего головного мозга. Стандартный режим облучения всего головного мозга (ОВГМ) составляет 30 Гр за 10 фракций (биологически эквивалентная доза, BED $\approx$ 40 Гр) и рекомендуется как предпочтительный, поскольку модифицированные режимы дозы и фракционирования не демонстрируют существенных различий в

медиане общей выживаемости или локальном контроле заболевания по сравнению с данным режимом. Необходимо подчеркнуть, что применение доз ОВГМ, превышающих 30 Гр за 10 фракций (или эквивалентный BED), не рекомендуется, за исключением пациентов с выраженным ухудшением общего состояния или крайне ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, для которых, как правило, рассматриваются укороченные (20 Гр за пять фракций), а не усиленные режимы облучения.

Согласно данным систематических обзоров и клинических рекомендаций онкологических обществ, модифицированные схемы фракционирования ОВГМ не продемонстрировали преимуществ в отношении общей выживаемости или неврологической функции по сравнению с наиболее распространенными стандартными режимами. Практически во всех клинических руководствах существует полный консенсус в отношении того, что альтернативные схемы, включая ускоренное гиперфракционирование и эскалацию дозы радиации, не обеспечивают клинического преимущества ни по выживаемости, ни по интракраниальному контролю болезни по сравнению со стандартным режимом 30 Гр за 10 фракций.

У пациентов с метастазами в головном мозге радиорезистентных злокачественных новообразований (меланом, злокачественных новообразований толстой кишки, почек и т.д.) предпочтение отдается методам радиохирургии/стереотаксической лучевой терапии, однако появились предположения о возможности облучения всего головного мозга с использованием разовой дозы 4 Гр и выше при наличии множественных метастатических очагов, что значительно повышает токсичность облучения и не может считаться приемлемым в настоящее время.

Положение 1 (приложение, вопрос № 1)

Консенсус частично достигнут

По первой части вопроса об использовании режима умеренного гипофракционирования у всех больных глиобластомой консенсус не достигнут: 47,4 % экспертов проголосовали против.

По второй части вопроса за возможность использования режимов умеренного гипофракционирования дозы при облучении пожилых и/или ослабленных больных проголосовало 92,1 % экспертов.

Положение 2 (приложение, вопрос № 2)

Консенсус достигнут

Большинство экспертов (85,7 %) высказались против использования режима умеренного гипофракционирования дозы у больных астроцитомой Grade III, в том числе и у пожилых больных (против — 48,6 %)

Положение 3 (приложение, вопрос № 3)

Консенсус не достигнут

При обсуждении вопроса об оптимальном подходе при выборе тактики лучевого лечения при многоочаговом (более пяти очагов) метастатическом поражении головного мозга у больных радиорезистентными злокачественными новообразованиями более половины экспертов отдали предпочтение радиохирургическому лечению (57,5 %), 12,5 % высказались за облучение всего головного мозга и четверть (25 %) указала возможность применения обоих подходов. Несмотря на то, что исключительное значение радиохирургического подхода не было подтверждено большинством голосов, 82,5 % экспертов указали на возможность использования радиохирургии/стереотаксической лучевой терапии в этой клинической ситуации.

Положение 4 (приложение, вопрос № 4)

Консенсус достигнут

Большинство экспертов (87,9 %) не поддержало идею о возможности облучения всего головного мозга в режиме «экстремального» гипофракционирования дозы (с разовой дозой, равной или выше 4 Гр) как альтернативы облучению в режиме 10 фракций по 3 Гр, в том числе и у больных с радиорезистентными злокачественными новообразованиями, например с метастазами меланомы (против — 57,6 %). Следует также учитывать, что сегодня возможно применение методик облучения всего мозга с интегрированным «бустом» на очаги метастазирования с необходимым и соответствующим распределением дозы.

Гипофракционирование в лучевой терапии злокачественных новообразований головы и шеи

Идея о гипофракционировании дозы при лучевой терапии опухолей головы и шеи пока далека от рутинного практического применения [8]. Изучаются возможности умеренного гипофракционирования дозы при облучении опухолей небольшого объема, например при локализованном раке гортани, когда можно ограничиться облучением только пораженной связки [9]. Проводится анализ применения режимов умеренного гипофракционирования дозы и при облучении больших объемов, включающих первичную опухоль и регионарные лимфоколлекторы, в том числе с применением интегрированного «буста». Существенный вклад в развитие данного направления внес опыт, полученный при проведении лучевой терапии во время пандемии Covid 19 [10].

Положение 5 (приложение, вопрос № 5)

Консенсус достигнут

Большинство экспертов (82,9 %) высказались в пользу использования режимов классическо-

го фракционирования дозы (с разовой дозой не более 2 Гр) при проведении радикального лучевого/химиолучевого лечения больных раком слизистой полости рта.

Положение 6 (приложение, вопрос № 6)

Консенсус достигнут

Большинство экспертов (80,5 %) предположило, что режим умеренного гипофракционирования дозы может рассматриваться как альтернатива режиму классического фракционирования дозы при радикальном лучевом лечении больных раком глотки в случае обоснованной необходимости сокращения длительности курса лечения (например, с учетом соматического состояния пациента и локального характера поражения, а также при соответствующей эпидемиологической обстановке).

Положение 7 (приложение, вопрос № 7)

Консенсус не достигнут

Только половина экспертов (53,1 %) высказалась о возможности проведения радикального лучевого лечения рака гортани в режиме умеренного гипофракционирования дозы, которое на сегодняшний день в ряде случаев может быть оправданно при локальном поражении органа.

Положение 8 (приложение, вопрос № 8)

Консенсус не достигнут

Немногим больше половины экспертов (60 %) посчитали возможным проведение радикальной терапии злокачественных новообразований головы и шеи в режиме умеренного гипофракционирования дозы у больных с ослабленным соматическим состоянием и/или пациентов старше 69 лет.

Таким образом, стандартным подходом при лечении больных опухолями головы и шеи на сегодняшний день остается облучение в режиме традиционного фракционирования, тогда как гипофракционирование является предметом дальнейшего изучения и требует большой доказательной базы со значительными сроками наблюдения, несмотря на позитивный опыт применения альтернативных режимов подведения доз в ряде публикаций последних лет [9]. В первую очередь следует рассматривать гипофракционирование в случае паллиативного облучения, а также при необходимости сокращения курса лечения в силу ослабленного соматического статуса, возраста больных или иных причин.

Гипофракционирование в лучевой терапии рака прямой кишки

Накопленный клинический опыт и анализ проведенных рандомизированных исследований, а также обобщенные результаты метаанализов подтвердили практически равную эффективность классического пролонгированного курса

химиолучевой терапии и крупнофракционной лучевой терапии (КЛТ) у больных раком прямой кишки [11–20]. Выбор того или иного варианта облучения в достаточной степени субъективен, несмотря на попытки выработки алгоритма, конкретизирующего показания к классическому или крупнофракционному варианту облучения в рамках тотальной неoadъювантной терапии [21].

Наиболее веским аргументом в пользу пролонгированной химиолучевой терапии служат отдаленные результаты рандомизированного исследования RAPIDO, зарегистрировавшего более высокий уровень поздних локальных рецидивов и локального прогрессирования в группе КЛТ при сроках наблюдения более двух лет (медиана — 5,6 года) [22]. Кроме того, в последние годы стали появляться сообщения о том, что при использовании тактики *watch and wait* у больных с полным клиническим ответом опухоли на проведенную неoadъювантную терапию выполнение КЛТ может ассоциироваться с увеличением частоты локальных рецидивов и снижением безрецидивной выживаемости [23].

Наиболее часто дискутируется вопрос о целесообразности применения режима 5,0 Гр х 5 фракций при лечении низко расположенных опухолей. Метаанализ четырех многоцентровых проспективных рандомизированных сравнительных исследований свидетельствует, что непосредственные результаты (уровень осложнений, радикальность R0 оперативного лечения, сфинктерсохраняющий характер хирургического вмешательства, частота локорегионарных рецидивов) не имели достоверных различий в группах с локализацией опухоли менее 5 см от анального края и выше 5 см [24].

Немаловажный аргумент в пользу выбора КЛТ — медико-экономическая составляющая: сокращение длительности курса, общих затрат на лечение, расширение возможностей оказания необходимой радиотерапевтической помощи более широкому кругу пациентов.

Положение 9 (приложение, вопрос № 9)

Консенсус достигнут

Абсолютное большинство экспертов (92,9 %) подтвердили возможность использования короткого курса предоперационной лучевой терапии (пять фракций по 5 Гр) в качестве альтернативы предоперационной химиолучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы у больных раком верхней и средней трети прямой кишки.

Положение 10 (приложение, вопрос № 10)

Консенсус не достигнут

Только 58 % экспертов согласились с тем, что у больных с низкорасположенным (нижняя треть) раком прямой кишки предоперационный короткий курс лучевой терапии (пять фракций

по 5 Гр) может рассматриваться в качестве альтернативы предоперационной химиолучевой терапии.

Положение 10 (приложение, вопрос № 10)

Консенсус не достигнут

Почти треть экспертов (32,3 %) не согласилась с положением о том, что у больных местнораспространенным раком прямой кишки короткий курс лучевой терапии (пять фракций по 5 Гр) в рамках тотальной неoadъювантной терапии является адекватной или предпочтительной альтернативой предоперационного химиолучевого лечения в режиме классического фракционирования дозы.

Гипофракционирование в лучевой терапии рака молочной железы

В настоящее время основой лечения больных ранним раком молочной железы (РМЖ) является выполнение органосберегающих операций в комбинации с лучевой и лекарственной терапией.

На протяжении многих десятилетий при проведении послеоперационной лучевой терапии у больных раком молочной железы режим классического фракционирования дозы (25 фракций по 2 Гр) рассматривался в качестве единственно возможного варианта облучения. Однако большая продолжительность лечения (5–7 нед) вызывала существенные проблемы у больных (длительная нетрудоспособность, проблемы с логистикой и др.) и у медицинских организаций (низкая пропускная способность отделений радиотерапии, очереди на лечение, высокая стоимость лечения и др.), что послужило стимулом к проведению проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности режимов гипофракционирования дозы.

Наиболее важный вклад во внедрение режимов гипофракционирования в лечение больных РМЖ внесли результаты канадского [25, 26] и английских [27–29] исследований. В этих крупных работах была доказана безопасность и эффективность лучевой терапии в виде 15 фракций с разовой дозой 2,67 Гр или 13 фракций по 3 Гр через день.

В последующем сопоставимая эффективность и безопасность режимов «классического» и умеренного гипофракционирования дозы были подтверждены в ряде крупных рандомизированных исследований III фазы, в том числе и у больных DCIS [30].

Следует отметить особую роль опубликованных в 2019 г. результатов Пекинского протокола, в котором была подтверждена эффективность и безопасность режима умеренного гипофракционирования дозы (15 фракций по 2,9 Гр) при

проведении послеоперационного облучения молочной железы/мягких тканей передней грудной стенки и зон лимфооттока [31]. Эти данные позднее были подтверждены другим проспективным сравнительным исследованием, в котором у 1265 больных РМЖ T1-3N0-3M0 проводилось сравнение эффективности и безопасности послеоперационной лучевой терапии с облучением зон лимфооттока в режиме 15 фракций по 2,67 Гр или с помощью режима классического фракционирования дозы [32]. При медиане наблюдения 4,8 года частота локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов, показатели общей и канцер-специфической выживаемости, частота лимфедемы верхней конечности достоверно не различались при применении обоих режимов фракционирования.

Положение 11 (приложение, вопрос № 11)

Консенсус не достигнут

При обсуждении вопроса о возможности применения режима экстремального гипофракционирования дозы (пять фракций по 5,2 Гр) в качестве альтернативы послеоперационной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования дозы (15–16 фракций по 2,66–2,67 Гр) при послеоперационном облучении оставшихся тканей молочной железы почти половина экспертов (43,6 %) высказались против использования режима экстремального гипофракционирования.

Положение 12 (приложение, вопрос № 12)

Консенсус достигнут

Эксперты почти единогласно (94,4 %) подтвердили возможность проведения облучения в режиме умеренного гипофракционирования дозы (15–16 фракций по 2,66–2,67 Гр) после выполнения реконструктивно-пластических операций на молочной железе.

Положение 13 (приложение, вопрос № 13)

Консенсус не достигнут

Более половины экспертов (57,9 %) выступило против выполнения лучевой терапии в режиме экстремального гипофракционирования дозы (пять фракций по 5,2 Гр) после реконструктивно-пластических операций.

Положение 14 (приложение, вопрос № 14)

Консенсус достигнут

Эксперты большинством голосов (73 %) выступили против возможности использования режима экстремального гипофракционирования (пять фракций по 5,2 Гр) при послеоперационном облучении оставшейся молочной железы/тканей передней грудной стенки и регионарных лимфоузлов.

Гипофракционирование в лучевой терапии рака предстательной железы

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения

РФ 2021 г., облучение в режиме классического фракционирования дозы остается стандартом лучевой терапии для пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы. Крупный метаанализ 2025 г., в котором изучались результаты лучевой терапии 5880 больных раком предстательной железы, показал, что облучение в режиме 20 фракций до 60 Гр обеспечивает оптимальный баланс эффективности и безопасности и должен рассматриваться в качестве стандартного режима гипofракционирования [33]. Вместе с тем, данные крупных проспективных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы и результаты метаанализов указывают на сопоставимую эффективность и безопасность «классических» режимов фракционирования дозы и ультрагипofракционированного облучения в виде стереотаксической лучевой терапии [34–38]. В дополнение к этому в последнее десятилетие проводятся активные исследования эффективности и безопасности различных режимов гипofракционирования лучевой терапии при облучении предстательной железы и тазовых лимфоузлов в рамках сочетанной лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска рецидива [39–41].

Положение 15 (приложение, вопрос № 15)

Консенсус достигнут

Абсолютное большинство экспертов (96,3 %) высказались в пользу возможности использования стереотаксической лучевой терапии в режиме пяти фракций по 7–8 Гр в качестве альтернативы режиму стандартного фракционирования дозы при радикальном лучевом лечении больных раком предстательной железы группы низкого-промежуточного риска рецидива.

Положение 16 (приложение, вопрос № 16)

Консенсус не достигнут

Почти половина экспертов (46,2 %) решили, что в настоящее время недостаточно данных, позволяющих рекомендовать применение режимов гипofракционирования дозы при облучении тазовых лимфоузлов у больных раком предстательной железы высокого или крайне высокого риска рецидива.

Положение 17 (приложение, вопрос № 17)

Консенсус достигнут

Большинство экспертов (80 %) высказались против проведения послеоперационной «спасительной» лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в режиме экстремального гипofракционирования дозы.

Заключение

При обсуждении перспектив использования различных режимов гипofракционирования в

широкой клинической практике эксперты в области радиотерапии злокачественных новообразований достигли консенсуса большинством голосов (более 70 %) в отношении возможности применения режимов умеренного гипofракционирования дозы при облучении пожилых и ослабленных больных глиобластомой, неоправданности гипofракционирования у больных астроцитомой Grade III и нецелесообразности облучения всего головного мозга в режиме «экстремального» гипofракционирования дозы (с разовой дозой 4 Гр и выше) даже у пациентов с метастазами в головной мозг радиорезистентных злокачественных новообразований.

Эксперты высказались в пользу использования режимов классического фракционирования дозы у больных раком полости рта и указали на возможность применения умеренного гипofракционирования дозы при лечении больных раком глотки.

Согласно результатам голосования, подтверждена возможность проведения короткого курса (пять фракций по 5,2 Гр) неoadъювантной лучевой терапии у больных раком средней трети прямой кишки.

У больных раком молочной железы достигнут консенсус в отношении допустимости проведения лучевой терапии в режиме умеренного гипofракционирования дозы после реконструктивно-пластических операций, а также указано на нецелесообразность послеоперационного облучения оставшихся тканей молочной железы/передней грудной стенки и регионарных лимфоузлов в режиме «экстремального» гипofракционирования дозы.

У пациентов с раком предстательной железы низкого и промежуточного риска рецидива эксперты подтвердили возможность использования стереотаксической лучевой терапии в качестве метода радикальной лучевой терапии.

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.

Новиков С.Н. — председатель 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, участие в дискуссии, анализ данных, написание

и редактирование текста статьи, одобрение финальной версии статьи перед публикацией.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the criteria of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Novikov S.N. chaired the expert panel, participated in the voting, provided the idea of publication, developed the concept of the manuscript, analyzed the data, drafted the text of the article, edited and approved the text of the article.

All authors were members of the expert panel, voted, collected and analyzed the data, drafted and edited the article. All authors approved the final version of the article before submission for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Malmström A., Grönberg B.H., Marosi C., et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): 916-26.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70265-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70265-6).
- Roa W., Kepka L., Narendra Kumar N., et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2015; 10; 33(35): 4145-50.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6606>.
- Чугуев А.С., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Даценко П.В. Результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(5): 995-1003.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2206>. [Chuguev A.S., Gerasimov V.A., Kaprin A.D., Datsenko P.V. Results of the study of two fractionation regimens in grade 4 gliomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(5): 995-1003.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2206> (In Rus)].
- Hingorani M., Colley W.P., Dixit S., Beavis A.M. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol.* 2012; 85(1017): 770-781.-DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/83827377>.
- Perlow H.K., Prasad R.N., Yang M., et al. Accelerated hypofractionated radiation for elderly or frail patients with a newly diagnosed glioblastoma: A pooled analysis of patient-level data from 4 prospective trials. *Cancer.* 2022; 128(12): 2367-2374.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34192>.
- Liao G., Zhao Z., Yang H., Li X. Efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2019; 9: 1017.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01017>.
- Ziu M., Kim B.Y.S., Jiang W., et al. The role of radiation therapy in treatment of adults with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update. *J Neurooncol.* 2020; 150(2): 215-267.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03612-7>.
- Marcu L.G. Radiation therapy fractionation in the modern era of head and neck oncology towards an improved therapeutic window. *Academia Oncology.* 2024; 1.-DOI: <https://doi.org/10.20935/AcadOnco7352>.
- Eom K.Y. Hypofractionated radiation therapy for head and neck cancers in the era of intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol J.* 2024; 42(1): 1-3.-DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2024.00178>.
- Gupta T., Ghosh-Laskar S., Agarwal J.P. Resource-sparing curative-intent hypofractionated-accelerated radiotherapy in head and neck cancer: More relevant than ever before in the COVID era. *Oral Oncol.* 2020; 111: 105045.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105045>.
- Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36(6): 564-572.-DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02049863>.
- Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B., Dahlberg M., et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997; 336(14): 980-987.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361402>.
- Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A., et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(10): 1215-1223.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5506>.
- Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J., et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3827-3833.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597>.
- Erlandsson J., Löfinc E., Ahlberg M., et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer — Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol.* 2019; 135: 178-186.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.03.016>.
- Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W., et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1298-1303.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz186>.
- Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(1): 29-42.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6).
- Jin J., Tang Y., Hu C., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022; 40(15): 1681-1692.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667>.
- Ищанов Д.Г., Черных М.В., Иванов В.А., et al. Сравнение непосредственных результатов неoadъювантной дистанционной лучевой терапии больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное исследование с использованием псевдорандомизации. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(5): OF-2380.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2380>. Ichshanov D.G., Cherhykh M.V., Ivanov V.A., et al. Comparison of immediate outcomes of neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer during the COVID-19 pandemic. A propensity score-matched multicenter retrospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(5): OF-2380.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2380> (In Rus)].

20. Patel A., Spychalski P., Corrao G., et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy with consolidation chemotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2021; 60(10): 1308-1316.-DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1953137>.
21. Giunta E.F., Bregni G., Pretta A., et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Making sense of the results from the RAPIDO and PRODIGE 23 trials. *Cancer Treat Rev.* 2021; 96: 102177.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102177>.
22. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: A 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg.* 2023; 278(4): e766-e772.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005799>.
23. Bercz A., Park B.K., Pappou E., et al. Organ preservation after neoadjuvant long-course chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy. *Ann Oncol.* 2024; 35(11): 1003-1014.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.07.729>.
24. Socha J., Kairevice L., Kepka L., et al. Should short-course neoadjuvant radiation therapy be applied for low-lying rectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 108(5): 1257-1264.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.077>.
25. Whelan T., MacKenzie R., Julian J., et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(15): 1143-1150.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/94.15.1143>.
26. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N., et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362(6): 513-520.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906260>.
27. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9(4): 331-341.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70077-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70077-9).
28. START Trialists' Group, Bentzen S.M., Agrawal R.K., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet.* 2008; 371(9618): 1098-1107.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7).
29. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R., et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81(1): 59-68.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042>.
30. Offersen B.V., Alsner J., Nielsen H.M., et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: The DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(31): 3615-3625.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01363>.
31. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(3): 352-360.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30813-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30813-1).
32. Brion T., Ghodssighasemabadi R., Auzac G., et al. Early toxicity of moderately hypofractionated radiation therapy in breast cancer patients receiving locoregional irradiation: First results of the UNICANCER HypoG-01 phase III trial. *Radiother Oncol.* 2025; 207: 110849.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2025.110849>.
33. Kishan A.U., Sun Y., Tree A.C., et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer (HYDRA): an individual patient data meta-analysis of randomised trials in the MARCAP consortium. *Lancet Oncol.* 2025; 26(4): 459-469.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00034-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00034-8).
34. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L., et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394(10196): 385-395.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6).
35. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): 1047-1060.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4).
36. van As N., Griffin C., Tree A., et al. Phase 3 trial of stereotactic body radiotherapy in localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2024; 391(15): 1413-1425.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403365>.
37. Lehrer E.J., Kishan A.U., Yu J.B., et al. Ultrahypofractionated versus hypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of phase III randomized trials. *Radiother Oncol.* 2020; 148: 235-242.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.037>.
38. Draulans C., Haustermans K., Pos F.J., et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the intraprostatic tumor for intermediate and high risk prostate cancer: 5-year efficacy and toxicity in the hypo-FLAME trial. *Radiother Oncol.* 2024; 201: 110568.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110568>.
39. Mohamad O., Zamboglou C., Zilli T., et al. Safety of ultrahypofractionated pelvic nodal irradiation in the definitive management of prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024; 118(4): 998-1010.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.09.053>.
40. Murthy V., Mallick I., Maitre P., et al. Pelvic regional control with 25 Gy in 5 fractions in stereotactic radiation therapy for high-risk prostate cancer: Pooled prospective outcomes from the SHARP consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2025; 122(1): 93-98.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.12.018>.
41. Самарцева Е.Е., Новиков С.Н., Ильин Н.Д., et al. Использование режима умеренного гипофракционирования дозы при облучении тазовых лимфатических узлов у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива: предварительные результаты. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(5): 1070-1081.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-5-of-2451>. [Smartseva E.E., Novikov S.N., Ilyin N.D., et al. Moderate hypofractionation of dose in pelvic lymph node irradiation for patients with high and very high risk prostate cancer: preliminary results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(5): 1070-1081.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-5-of-2451> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.01.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.01.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 06.03.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.
Елена Рэмовна Ветлова / Elena R. Vetlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4904-0324>.
Артем Рубенович Геворков / Artem R. Gevorkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9181-7811>.
Андрей Владимирович Голанов / Andrey V. Golanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>.
Константин Борисович Гордон / Konstantin B. Gordon / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3146-5615>.
Павел Владимирович Даценко / Pavel V. Datsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-2328>.
Тимур Раисович Измайлов / Timur R. Izmailov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-6446>.
Сергей Васильевич Медведев / Sergei V. Medvedev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6057-1230>.
Наталья Юрьевна Некласова / Natalia Yu. Neklasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8657-9494>.
Иван Константинович Осин / Ivan K. Osinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>.
Оксана Петровна Трофимова / Oxana P. Trofimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>.
Елена Ивановна Тюреева / Elena I. Tiuriaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4546-447X>.
Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>.
Сергей Владимирович Усычкин / Sergey V. Usyckin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7250-3363>.





© Е.С. Лыгина¹, В.А. Ступакова¹, Л.А. Воробьева², И.Л. Никитина¹,
Ю.В. Диникина¹

Хронический миелоидный лейкоз у детей: обзор литературы, клинические наблюдения

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский санаторий «Солнечное», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena S. Lygina¹, Viktoria A. Stupakova¹, Ludmila A. Vorobyeva², Irina L. Nikitina¹,
Yulia V. Dinikina¹

Chronic Myeloid Leukemia in Children: A Literature Review and Case Reports

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

²Rehabilitation pediatric Centre "Solnechnoe", St. Petersburg, the Russian Federation

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) является крайне редким заболеванием в педиатрической практике, насчитывая до 2–3 % всех случаев лейкемии у детей до 15 лет и до 9 % у пациентов подросткового возраста (15–19 лет). Диагностика и лечение ХМЛ у детей и подростков имеют ряд отличий по сравнению со взрослыми, что, наряду с редкостью патологии, актуализирует представляемую проблему. ХМЛ у детей может иметь более агрессивное течение, обуславливая тяжесть клинической симптоматики в дебюте заболевания.

В статье представлено описание клинических случаев ХМЛ у пациентов детского возраста с акцентом на особенности дебюта заболевания, спектр ассоциированных осложнений, подходы к специфической и сопроводительной терапии.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз; дети; таргетная терапия; ингибиторы тирозинкиназ; осложнения

Для цитирования: Лыгина Е.С., Ступакова В.А., Воробьева Л.А., Никитина И.Л., Диникина Ю.В. Хронический миелоидный лейкоз у детей: обзор литературы, клинические наблюдения. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 424-436. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2503>

Chronic myeloid leukemia (CML) is an extremely rare disease in pediatric practice, accounting for only 2–3 % of all leukemias in children under 15 years of age and up to 9 % in adolescents (15–19 years). The diagnosis and treatment of CML in children and adolescents differ in several aspects from those in adults, which, combined with the rarity of the pathology, makes the issue particularly relevant. CML in children may have a more aggressive course, often resulting in severe clinical symptoms at disease onset.

This study presents clinical case reports of CML in pediatric patients, with a focus on the specific features of disease presentation, the spectrum of associated complications, and the approaches to both specific and supportive therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia; children; targeted therapy; tyrosine kinase inhibitors; complications

For Citation: Elena S. Lygina, Viktoria A. Stupakova, Ludmila A. Vorobyeva, Irina L. Nikitina, Yulia V. Dinikina. Chronic myeloid leukemia in children: A literature review and case reports. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 424-436. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2503>

✉ Контакты: Лыгина Елена Сергеевна, lyginale@yandex.ru

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) является клональным миелопролиферативным заболеванием, обусловленным образованием химерного гена *BCR-ABL1* в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 [1]. Морфологическая картина при ХМЛ характеризуется гиперклеточным костным мозгом, неконтролируемой пролиферацией миело-

идных клеток, что приводит к появлению избыточного числа незрелых форм гранулоцитов и их предшественников в периферической крови, определяя характер клинических проявлений заболевания и риски развития ассоциированных осложнений [1].

ХМЛ преимущественно регистрируется у взрослых, в то время как в детском возрасте составляет менее 10 % от всех случаев ХМЛ в популяции, не более 2–3 % от всех случаев лей-

козов у детей младше 15 лет и до 9 % в возрасте 15–19 лет [2–4]. В соответствии с эпидемиологическими данными, показатель заболеваемости ХМЛ варьирует от 1 до 2,5 на 1 000 000 детского населения в год и увеличивается по мере взросления [1, 3]. У младенцев ХМЛ встречается крайне редко [3].

В связи с редкостью заболевания у детей факторы риска для педиатрической популяции не определены, у взрослых таковым может являться ионизирующее излучение. Описаны случаи развития ХМЛ как вторичного заболевания после перенесенной лучевой и/или химиотерапии лимфомы Ходжкина или неходжкинских лимфом. Данных о наличии семейной предрасположенности нет, так как частота ХМЛ не увеличивается среди здоровых братьев и сестер, а также среди близнецов, где один из детей болен [1, 4, 5].

У детей, как правило, ХМЛ имеет более агрессивное течение [3, 5]. Если у 20–50 % взрослых заболевание может протекать бессимптомно и становится случайной находкой при исследовании клинического анализа крови, то у детей нередко в дебюте регистрируются астенический синдром (30 %), лихорадка (30 %), снижение веса (5 %), геморрагические осложнения (5 %) [6, 7]. Согласно литературным данным, в 14 % выявляются экстрамедуллярные очаги (поражение кожи, мягких тканей, костей и центральной нервной системы (ЦНС) [1, 7]. Характерной особенностью манифестации ХМЛ у детей также является выраженный гиперлейкоцитоз до 250 тыс./мкл с большим количеством бластов в периферической крови, в то время как у взрослых пациентов среднее количество лейкоцитов при постановке диагноза колеблется от 60 до 150 тыс./мкл [1, 8]. Помимо изменений в гемограмме, клинически значимым симптомом у детей является выраженная спленомегалия. Увеличение селезенки, в среднем, составляет до + 8 см ниже реберной дуги, но могут регистрироваться и значимо большие размеры (> 20 см) [8].

Наиболее часто встречающимися осложнениями в дебюте ХМЛ, преимущественно в фазы бластного криза или продвинутой акселерации, являются синдром острого лизиса опухоли (СОЛО), гиперлейкоцитоз (ГЛ), геморрагические и инфекционные осложнения, что требует своевременной инициации сопроводительной терапии [6].

В основе диагностики ХМЛ лежит морфологическое исследование периферической крови с оценкой лейкоцитарной формулы, уровня бластов, базофилов, тромбоцитов, а также морфологическое и цитогенетическое исследования костного мозга. Для верификации диагно-

за ключевым является выявление транскрипта *BCR::ABL1* методом качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9]. Дополнительным методом служит количественная ПЦР, основная цель которой заключается в определении уровня относительной экспрессии химерного гена *BCR::ABL1* по международной шкале, что может быть использовано с целью мониторинга молекулярного ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) [9]. Проведение FISH (флуоресцентной гибридизации *in situ*) рекомендовано при неинформативности стандартного цитогенетического исследования, при скрытых перестройках, выявлении сложных транслокаций с вовлечением трех и более хромосом, а также при отсутствии экспрессии *BCR::ABL1* p210 и невозможности выявления атипичных вариантов химерных транскриптов методом ПЦР [6, 9].

В зависимости от точки разрыва, ДНК выделяют несколько регионов — главный (*major*) кластерный регион BCR (M-BCR), малый (*minor*) BCR (m-BCR) и микро (*micro*) BCR (μ-BCR), что определяет синтез различных белков p210, p190 и p230 BCR-ABL1 [5]. Ранее считалось, что молекулярно-генетические события, лежащие в основе патогенеза ХМЛ, имеют одинаковую природу у взрослых и детей. Однако на сегодняшний день стало очевидным, что изменения генома в детской популяции имеют более сложный характер. Химерный ген *BCR-ABL1* активирует большое количество онкогенных сигнальных путей, включающих *PI3K/AKT/mTOR*, *RAS/RAF/MEK/ERK* и *JAK/STAT*, имеющих отношение к трансформации здоровой клетки в неопластическую и принимающих участие в патогенезе ХМЛ [5]. Также при ХМЛ встречаются различные соматические мутации в генах, таких как *RUNX1*, *TET2*, *DNMT3A*, *BCOR* или *IKZF1*, которые могут присутствовать при постановке диагноза или появляться в ходе течения заболевания [10]. Наиболее часто вовлеченным геном, особенно у детей и молодых взрослых (до 60 % случаев), является *ASXL1* [11, 12]. Носители такового изначально имеют более высокие уровень лейкоцитов и тромбоцитов, а также сниженный ответ на терапию ИТК, что определяет менее благоприятный прогноз [13].

Принципиальное значение для выбора тактики ведения пациентов с ХМЛ имеет определение фазы заболевания, критерии установления которой представлены в табл. 1. В настоящее время актуальными являются критерии European LeukemiaNet (ELN) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [14–16].

Показанием к цитологическому исследованию ликвора являются подозрение на БК и/или наличие соответствующих клинических пока-

Таблица 1. Критерии определения фазы ХМЛ, установленные ELN и NCCN [14–16]

Фаза	ELN	NCCN
ХФ	Отсутствие критериев, соответствующих другой фазе ХМЛ	Отсутствие критериев, соответствующих другой фазе ХМЛ
ФА	15–29 % бластов в ПК и/или КМ или сумма бластов и промиелоцитов в ПК или КМ ≥ 30 % при количестве бластов < 30 %. Базофилы в крови ≥ 20 %. Персистирующая тромбоцитопения $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией. Дополнительные хромосомные аномалии высокого риска* в Ph+ клетках, выявленные в ходе терапии	15–29 % бластов в ПК или КМ. Сумма бластов и промиелоцитов в ПК или КМ ≥ 30 %. Базофилы в крови ≥ 20 %. Персистирующая тромбоцитопения $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией. ДХА высокого риска* в Ph+ клетках, выявленные в ходе терапии
БК	≥ 30 % бластов в КМ или в ПК. Наличие экстрамедуллярных очагов (за исключением печени и селезенки)	≥ 30 % бластов в КМ или в ПК. Наличие экстрамедуллярных очагов (за исключением печени и селезенки). Повышенное количество лимфобластов

Примечания: ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; ХФ — хроническая фаза; ФА — фаза акселерации; БК — бластный криз; ПК — периферическая кровь; КМ — костный мозг.

*трисомии 8, 19; удвоение Ph-хромосомы; изохромосома 17; моносомия 7; делеция 7q; перестройки хромосомного района 3q26.2, а также комплексные aberrации, включающие две ДХА и более. Из этого числа наиболее прогностически неблагоприятными являются 7/7q-; перестройки 3q26.2, а также комплексные aberrации, включающие две ДХА и более [17]. ФА или БК устанавливают при наличии хотя бы одного критерия.

Table 1. Diagnostic criteria for determining the phase of CML: a comparison of ELN and NCCN guidelines [14–16]

Phase	European LeukemiaNet (ELN) Criteria	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Criteria
CP	Absence of criteria for any other phase of CML	Absence of criteria for any other phase of CML
AP	15–29 % blasts in peripheral blood (PB) and/or bone marrow (BM) or combined blasts and promyelocytes in PB or BM ≥ 30 %, provided blasts are < 30 %. PB basophils ≥ 20 %. Platelet count $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$, unrelated to therapy. New, high-risk ACAs* in Ph+ cells detected during therapy	15–29 % blasts in PB or BM or Combined blasts and promyelocytes in PB or BM ≥ 30 %. PB basophils ≥ 20 %. Platelet count $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$, unrelated to therapy. New, high-risk ACAs* in Ph+ cells
BC	≥ 30 % blasts in BM or PB. Presence of extramedullary blast proliferation (except in liver and spleen)	≥ 30 % blasts in BM or PB. Presence of extramedullary blast proliferation (except in liver and spleen). Increased number of lymphoblasts

Abbreviations: ACA, additional chromosomal abnormalities; CP, chronic phase; AP, acceleration phase; BC, blast crisis; PB, peripheral blood; BM, bone marrow.

*Trisomies 8, 19; double Ph chromosome; isochromosome 17; monosomy 7; deletion 7q; rearrangements of chromosome region 3q26.2, and complex aberrations involving two or more ACAs. Among these, most prognostically unfavorable are -7/7q-, rearrangements at 3q26.2, and complex aberrations involving two or more ACAs [17]. The diagnosis of AP or BP is established upon the presence of at least one criterion for that phase.

заний (головная боль, когнитивные изменения, прогрессирующий неврологический дефицит, нарушение зрения) [1, 18]. При этом не следует забывать о вероятности развития тяжелых осложнений, в частности геморрагических, связанных с проведением инвазивных манипуляций [19].

При ХМЛ геморрагический синдром является редким осложнением, с отсутствием четкого понимания его механизмов. Среди возможных причин обсуждаются нарушение функции тромбоцитов, вызванное дисфункциональными мегакариоцитами в КМ, возникающий дефицит факторов XIII и Виллебранда в плазме крови [1, 20]. К факторам риска отнесены мужской пол, азиатская раса и гиперлейкоцитоз [21].

Стандартом лечения ХМЛ у детей и подростков, как и во взрослой популяции пациентов, является использование ИТК [12]. Золотым стандартом оценки ответа на проводимую терапию ИТК является ПЦР. Мониторинг с помощью ПЦР рекомендуется проводить всем пациен-

там после начала терапии ИТК каждые 3 мес., включая тех, у кого достигнуты контрольные показатели ответа через 3, 6 и 12 мес. В зависимости от полученных данных, принимается решение о продолжении лечения или смене терапии [14, 15]. На сегодняшний день рекомендации по оценке ответа на терапию, предложенные NCCN, в полной мере представляют алгоритм принятия терапевтических решений о тактике клинического ведения на основании чувствительности опухолевого клона по результатам молекулярно-генетической диагностики [14]. В любой точке наблюдения необходима оценка приверженности пациента к терапии и межлекарственных взаимодействий. В случае неоптимального ответа рекомендуется диагностика на предмет мутаций киназного домена гена *BCR-ABL*, рассмотреть возможность цитогенетического исследования КМ для оценки ДХА (при неудаче терапии), определения наличия полного цитогенетического ответа (ПЦО) на 12-м месяце терапии (в случае предупреждения) [14].

Основой для принятия решений в терапии ХМЛ является оценка молекулярного ответа, который зависит от уровня транскрипта *BCR-ABL1*. В совокупности с молекулярным также рассматривают цитогенетический ответ (табл. 2).

У большинства больных снижение числа лейкоцитов на фоне терапии достигается через 1–2 недели от инициации ИТК, нормализация

их числа происходит в течение 4–6 недель [6]. Необходимая продолжительность применения ИТК после достижения полного ответа не регламентирована, а отмена лекарственной терапии сопряжена с рисками рецидива заболевания [6, 12]. Переносимость ИТК определяется как удовлетворительная с преобладанием среди нежелательных явлений (НЯ) гематологической

Таблица 2. Варианты ответа на терапию при ХМЛ [22]

Ответ	Определение	
ПГО	Лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Базофилы менее 5 %. В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов. Тромбоциты менее $450 \times 10^9/\text{л}$. Селезенка не пальпируется	
Молекулярный		
БМО	Соотношение $BCR::ABL1 / ABL1$ (IS) $\leq 0,1$ % и $> 0,01$ %	
ГлМО	МО 4,0	Соотношение $BCR::ABL1/ABL$ (IS) $\leq 0,01$ % и $> 0,0032$ % или неопределяемый уровень $BCR::ABL1$ при количестве $ABL1 \geq 10\ 000$ и $< 32\ 000$ копий
	МО 4,5	Соотношение $BCR::ABL1 / ABL1$ (IS) $\leq 0,0032$ % и $> 0,001$ % или неопределяемый уровень $BCR::ABL1$ при количестве $ABL1 \geq 32\ 000$ и $< 100\ 000$ копий
	МО 5,0	Соотношение $BCR::ABL1/ABL1$ (IS) $\leq 0,001$ % или неопределяемый уровень $BCR::ABL1$ при количестве $ABL1 \geq 100\ 000$ копий
Цитогенетический		
ПЦО	Ph-хромосома в метафазах не определяется (Ph+ 0 %)	
ЧЦО	Ph-хромосома в 1–35 % метафаз (Ph+ 1–35 %)	
МЦО	Ph-хромосома в 36–65 % метафаз (Ph+ 36–65 %)	
МинЦО	Ph-хромосома в 66–95 % метафаз (Ph+ 66–95 %)	
Нет ЦО	Ph-хромосома в более 95 % метафаз (Ph+ >95 %)	

Примечания: ПГО — полный гематологический ответ; БМО — большой молекулярный ответ; ГлМО — глубокий молекулярный ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ; МЦО — малый цитогенетический ответ; МинЦО — минимальный цитогенетический ответ; ЦО — цитогенетический ответ; МО — молекулярный ответ; IS — международная шкала.

Table 2. Definitions of therapeutic response in CML [22]

Response	Definition	
CHR	- WBC < 10 × 10⁹/L - Basophils < 5 % - No myelocytes, promyelocytes, or myeloblasts in blood count - Platelets < 450 × 10⁹/L - Spleen not palpable	
Molecular		
MMR	BCR::ABL1/ABL1 ≤ 0.1 % IS (> 0.01 %)	
DMR	MR 4.0	BCR::ABL1/ABL1 ≤ 0.01 % IS (> 0.0032 %) or Undetectable BCR::ABL1 with ABL1 ≥ 10,000 and < 32,000 copies
	MR 4.5	BCR::ABL1/ABL1 ≤ 0.0032 % IS (> 0.001 %) or Undetectable BCR::ABL1 with ABL1 ≥ 32,000 and < 100,000 copies
	MR 5.0	BCR::ABL1/ABL1 ≤ 0.001 % IS or Undetectable BCR::ABL1 with ABL1 ≥ 100,000 copies
Cytogenetic		
CCyR	0 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ 0 %)	
PCyR	1–35 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ 1–35 %)	
MCyR	36–65 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ 36–65 %)	
MinCyR	66–95 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ 66–95 %)	
No CyR	> 95 % Ph ⁺ metaphases (Ph ⁺ > 95 %)	

Abbreviations: CHR, complete hematologic response; MMR, major molecular response; DMR, deep molecular response; CCyR, complete cytogenetic response; PCyR, partial cytogenetic response; MCyR, minor cytogenetic response; MinCyR, minimal cytogenetic response; CyR, cytogenetic response; IS, International Scale; WBC, White Blood Cell Count.

токсичности 3–4-й степени (анемия, тромбоцитопения, нейтропения), хронической усталости, нарушений со стороны костной и мышечной систем (артралгия, миалгия, непроизвольные сокращения мышц, задержка роста) [3], эндокринных расстройств (гипопаратиреоз, задержка полового развития), кардиотоксичности [14]. Пациенты с ранним дебютом ХМЛ (в детском возрасте) потребуют продолжения терапии в течение многих лет, в том числе в периоды активного роста и пубертатного периода, что не исключает развитие и других ассоциированных НЯ [6, 12].

Еще одной проблемой терапии ИТК является развитие резистентности. Первичная резистентность подразумевает отсутствие ответа на терапию ИТК, в то время как вторичная связана с потерей достигнутого ответа. Различают BCR::ABL1-зависимую и BCR::ABL1-независимую резистентность. К первой относят мутации в киназном домене BCR-ABL1, гиперэкспрессию BCR-ABL, геномную нестабильность. К BCR::ABL1-независимой резистентности — ДХА, активацию альтернативных сигнальных путей (SRC, JAK/STAT, RAS/MAPK, PI3K/AKT), покоящиеся лейкемические стволовые клетки, изменение фармакокинетики ИТК [23, 24]. При неэффективности ИТК1 рекомендован переход на альтернативный ИТК с учетом мутационного статуса [14, 24].

Ранее аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) была оптимальным методом лечения детей и подростков с ХМЛ, но на сегодняшний день, учитывая значимое преобладание ассоциированной токсичности метода в сравнении с таргетной терапией ИТК, таковую в подавляющем большинстве случаев не применяют [8]. Тем не менее, случаи ХМЛ в фазе бластного криза, прогрессирования в продвинутые фазы, рефрактерного течения и выраженной токсичности на фоне терапии ИТК остаются показанием к аллоТГСК [5, 25]. При выявлении заболевания в стадии акселерации, специалисты рекомендуют инициировать поиск донора с последующим принятием решения об аллоТГСК [15, 26]. Дискутабельными остаются вопросы проведения аллоТГСК у детей раннего возраста в аспектах избежания пожизненного применения ИТК и развития возможных ассоциированных НЯ ввиду отсутствия данных об исходах при их длительном применении [8]. Целью нашей статьи является представление редких клинических случаев ХМЛ у детей с акцентом на особенности дебюта заболевания, тяжесть ассоциированных осложнений, подходы к специфической и сопроводительной терапии.

Материалы и методы

Выполнена ретроспективная оценка случаев ХМЛ у пациентов детского возраста за период с октября 2015 по декабрь 2023 г. Терапия проводилась в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга (ТКМ) для детей. Первичная диагностика ХМЛ, а также оценка ответа на терапию включала морфологическое, молекулярно-генетическое (ПЦР, FISH) и цитогенетическое исследования КМ. Для диагностики заболевания и оценки ответа на терапию использовались российские клинические рекомендации по лечению ХМЛ [22], рекомендации NCCN [14]. Помимо верификации основного диагноза всем пациентам выполнялась оценка инфекционного статуса, а также других осложнений, ассоциированных с течением основного заболевания, включая СОЛО, геморрагический синдром, гиперлейкоцитоз и другие. Используемыми методами мониторинга вышеуказанных осложнений были микроскопическая, микробиологическая, серологическая диагностика биологических жидкостей (кровь, моча, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж — БАЛ), кала, зева/носа; клинический и биохимический анализы крови (креатинин, мочевины, трансаминазы, электролиты, мочевины, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин и фракции), коагулограмма, контроль маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, фибриноген). В качестве визуализирующих методов диагностики при наличии показаний использовались мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, магнитно-резонансная томография головного мозга.

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника PedsQL [27, 28]. В соответствии с результатами международных исследований, таковой определен как метод выбора для оценки качества жизни детей и подростков, переведен на русский язык и является валидированным для использования в клинической практике при различных заболеваниях, в том числе онкологических. Анкетирование проводилось среди пациентов с использованием опросников для детей и родителей соответственно — «Опросник по качеству жизни для детей», «Опросник по качеству жизни ребенка». Оценивались уровень физической активности, эмоциональное состояние, общение, уровень социализации в детском саду/школе по бальной системе [27, 28].

Анализ литературных данных по ХМЛ в педиатрической практике был выполнен с исполь-

зованием международных баз данных PubMed, ClinicalKey и Elibrary.

Клинический случай № 1

Мальчик 14 лет с неотягощенным анамнезом жизни, впервые обратился к врачу по месту жительства в связи с периодической тянущей болью в поясничной области слева при длительной статической нагрузке. Интенсивность боли пациент оценивал на 7–8 баллов по визуально-аналоговой шкале, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и спазмолитики для купирования боли не использовались. В поликлинике инициировано обследование, в клиническом анализе крови диагностированы тромбоцитопения 1 ст. ($104 \times 10^9/\text{л}$) и лейкоцитоз ($269 \times 10^9/\text{л}$). Пациент госпитализирован в стационар по месту жительства. Состояние было средней степени тяжести, обусловленное интоксикационным, кожно-геморрагическим синдромами; обращала на себя внимание гепатоспленомегалия (печень + 1 см, селезенка + 3 см из-под реберной дуги). В гемограмме отмечалось нарастание тромбоцитопении до $48 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоза до $292,4 \times 10^9/\text{л}$, при этом лейкоцитарная формула была представлена зрелыми и созревающими формами, бласты составляли 8 %. Получал инфузионную, антибактериальную и симптоматическую терапию. С подозрением на ХМЛ пациент госпитализирован в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет анемического и прогрессирующего кож-

но-геморрагического синдрома. В клиническом анализе имел место гиперлейкоцитоз (уровень лейкоцитов — $229 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарная формула была представлена нейтрофильным лейкоцитозом с миелоцитарным сдвигом, отмечалась базофильно-эозинофильная ассоциация, уровень бластов составлял 6 %. В миелограмме уровень бластов составлял 4 %, отмечалось расширение гранулоцитарного ростка преимущественно за счет зрелых клеток, эритроцитарный и мегакариоцитарный ростки были сужены.

По результатам молекулярно-генетического исследования костного мозга обнаружен транскрипт *BCR-ABL p210* на 19.8 цикле ПЦР. На основании полученных данных установлен диагноз ХМЛ в фазе акселерации. Специфическая терапия ИТК первого поколения иматинибом в комбинации с гидроксикарбамидом инициирована на фоне стандартной сопроводительной терапии.

В первые сутки лечения у пациента отмечено нарастание грубой неврологической симптоматики в виде снижения фотореакции, альтернирующего расходящегося косоглазия, левосторонней гемиплегии, прогрессирующего нарушения сознания до сопора. По результатам МСКТ в правой лобной области диагностирована обширная внутримозговая гематома размерами 42 x 56 x 54 мм (объем ~60 мл) с небольшой зоной отека и умеренной компрессией переднего рога правого бокового желудочка и дислокацией мозговых структур (рис. 1А). В экстренном порядке была выполнена декомпрессионная краниоэктомия с расширяющей дуропластикой

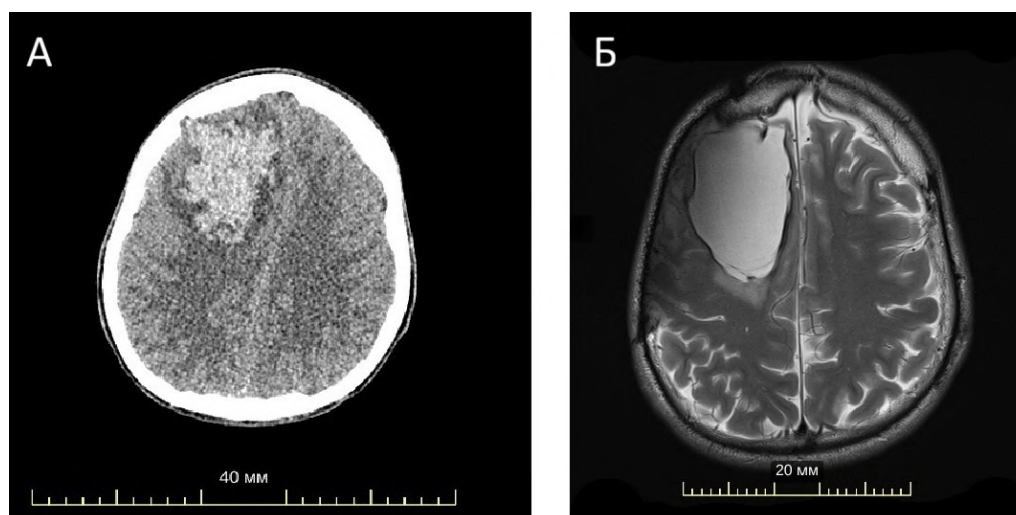


Рис. 1. А. МСКТ головного мозга. На снимке визуализируется внутримозговая гематома размерами 42 x 56 x 54 мм с небольшой зоной отека по периферии, умеренной компрессией переднего рога правого бокового желудочка, смещением срединных структур влево преимущественно в передних отделах до 8–10 мм. Боковые желудочки асимметричны, не расширены, III и IV желудочки без особенностей. Б. МРТ головного мозга (Ax T2 TSE). Порэнцефалическая киста лобной и теменной долей правого полушария

Fig. 1. A. Brain MSCT (Multislice Computed Tomography). The image demonstrates an intracerebral hematoma measuring 42 × 56 × 54 mm with a small peripheral edema zone, moderate compression of the anterior horn of the right lateral ventricle, and a leftward shift of midline structures predominantly in the anterior regions up to 8–10 mm. The lateral ventricles are asymmetrical but not dilated; the third and fourth ventricles are unremarkable. Б. Brain MRI (Axial T2 TSE sequence). Porencephalic cyst in the frontal and parietal lobes of the right cerebral hemisphere

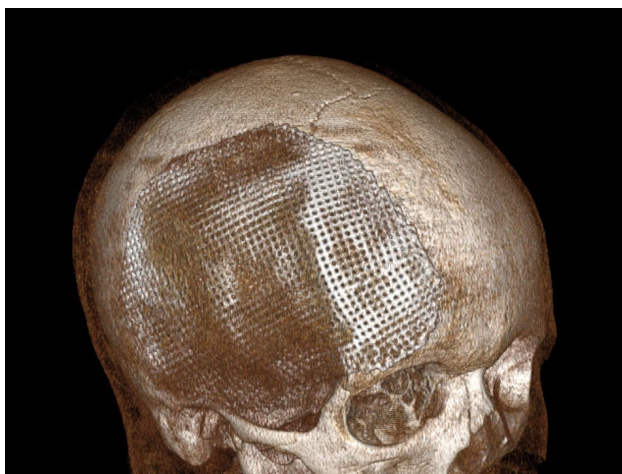


Рис. 2. 3D-реконструкция МСКТ черепа после закрытия дефекта костей свода черепа в правой лобно-теменно-затылочной области титановой пластиной

Fig. 2. 3D CT reconstruction of the skull after right frontoparietooccipital cranioplasty with a titanium mesh implant

в правой лобно-теменно-затылочной области. На шестые сутки удалена подкожная гематома. В послеоперационном периоде проводилась нейровегетативная блокада (тиопенталом натрия, дифенином, фентанилом), ИВЛ в течение 1 мес., нейропротективная (ипидакрином, амантадином) терапия и комбинированное противоопухолевое лечение с применением ИТК 1-го поколения и гидроксикарбамида. По тяжести состояния пациент являлся носителем трахеостомы, гастростомы.

На фоне специфической терапии наблюдалось постепенное снижение уровня лейкоцитов. Отмена гидроксикарбамида была выполнена после снижения лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ с последующей монотерапией ИТК. Нормализация уровня лейкоцитов в периферической крови достигнута через 3 недели от дня инициации специфического лечения. Ассоциированным осложнением стала тромбоцитопения 4-й степени, что требовало временной редукции дозы иматиниба на 50 %. На фоне лечебных и реабилитационных мероприятий было достигнуто постепенное разрешение неврологических осложнений.

На 3-м мес. терапии иматинибом в редуцированной дозе (50–75 %) зафиксирован полный гематологический ответ. Уровень относительной экспрессии химерного гена составил 18,8 %, что, согласно критериям оценки ответа, являлось предупредительным [14]. Дальнейшая терапия ИТК была продолжена по месту жительства в амбулаторных условиях, после разрешения НЯ с переходом на терапевтическую дозу иматиниба. По результатам обследования на 8-м мес. (в более ранние сроки госпитализация была невозможна по семейным обстоятельствам) диагностировано сохранение относительной экспрессии химерного гена

BCR/ABL p210 на уровне 2,6 %, что соответствовало оптимальному ответу и не требовало модификации терапии [14].

В отдаленном периоде (9 мес. от начала терапии) в плановом порядке пациенту выполнено оперативное лечение по краниопластике дефекта костей свода черепа в правой лобно-теменно-затылочной области индивидуальной титановой пластиной (рис. 2).

Результаты обследования на 12-м мес. терапии свидетельствовали о сохранении полного гематологического ответа, при этом уровень относительной экспрессии химерного гена составлял 1,2 %, что расценивалось как возможная резистентность к ИТК, в связи с чем было принято решение о смене иматиниба на ИТК второго поколения — дазатиниб [14]. Молекулярно-генетическая диагностика не выявила мутаций киназного домена гена *BCR/ABL*, обуславливающих низкую чувствительность к ИТК. На фоне шести последующих месяцев терапии дазатинибом был достигнут оптимальный ответ (*BCR::ABL1* (IS) — 0,28 %) [14].

За период наблюдения пациента отмечены спонтанные кратковременные эпилептические приступы. По данным МРТ головного мозга, диагностирована ненатянутая порэнцефалическая киста лобной и теменной долей правого полушария как следствие перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу (рис. 1Б.) Данные электроэнцефалографии указывали на распространенные изменения с очагом пароксизмальной активности в височном отделе правого полушария. Выполнена коррекция противосудорожной терапии с эффектом, показаний к нейрохирургическому вмешательству не определено.

На период оценки статуса заболевания (три года на фоне терапии ИТК 1, 2) состояние ребенка соответствовало удовлетворительному. В неврологическом статусе сохранялась эпилепсия с простыми парциальными приступами с достижением ремиссии на фоне коррекции противосудорожной терапии. Применение ИТК2 продолжено в прежнем объеме с хорошей переносимостью.

Мальчик получает среднее профессиональное образование очно, не нуждается в специальных условиях обучения. Результаты анализа качества жизни представлены в табл. 3. По совокупности полученных данных пациент демонстрирует относительно хорошее качество жизни. По результатам оценки *proху*-версии, отмечены заниженные показатели физической, ролевой и психосоциальной сфер жизни, что может быть обусловлено большей настороженностью родителя, трудностями в коммуникации с ребенком, а также переоценкой своих возможностей пациентом.

Таблица 3. Результаты оценки качества жизни пациентов согласно опроснику PedsQL 4.0 [27, 28]

Сфера жизни	Пациент 1	Родитель пациента 1	Пациент 2	Родитель пациента 2
Физическая	95	70	100	100
Эмоциональная	68,75	81,25	87,5	100
Социальная	100	100	100	100
Ролевая	83,3	66,6	83,3	100
Психосоциальная	84	82,6	90,2	100
Общее	86,7	79,46	92,7	100

Table 3. Quality of life assessment using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales [27, 28]

Life domain	Patient 1	Parent of Patient 1	Patient 2	Parent of Patient 2
Physical	95	70	100	100
Emotional	68.75	81.25	87.5	100
Social	100	100	100	100
School	83.3	66.6	83.3	100
Psychosocial	84	82.6	90.2	100
Total Score	86.7	79.46	92.7	100

Клинический случай № 2

Девочка с неотягощенной наследственностью и спокойным анамнезом жизни заболела в возрасте четырех лет. Первыми симптомами болезни в течение 1,5 мес. были слабость, повышенная утомляемость, периодические боли в животе, вздутие живота, а в течение последних 3 недель до обращения за медицинской помощью родители стали отмечать значимое увеличение живота в объеме. При первом визите к педиатру и контроле клинического анализа крови был диагностирован гиперлейкоцитоз (лейкоциты — $445 \cdot 10^9/\text{л}$) и анемия 2-й степени (гемоглобин — 95 г/л). В экстренном порядке больная была госпитализирована в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

На момент поступления в гемограмме уровень гемоглобина составлял 61 г/л, тромбоцитов — $291 \cdot 10^9/\text{л}$, нарастал гиперлейкоцитоз ($598 \cdot 10^9/\text{л}$) с уровнем бластов — 2 %, лейкоцитарная формула была представлена преимущественно созревающими и зрелыми клетками. В биохимическом анализе крови имело место повышение уровня ЛДГ до 1232 Ед/л, показатели функции почек и уровень электролитов крови находились в пределах нормальных значений. По результатам клинического осмотра диагностирован анемический синдром, гепатоспленомегалия (печень + 2 см, селезенка + 17 см, нижний край селезенки находился в малом тазу), в остальном соматический статус был без особенностей.

На основании полученных данных обследования (гемограммы, миелограммы, молекулярно-генетического и цитогенетического исследования костного мозга) был верифицирован ХМЛ, хроническая фаза. У пациентки имел место позитивный транскрипт *BCR-ABL p210* на 27-м цикле ПЦР и слабо позитивный *BCR-ABL p190* на позднем 32-м цикле ПЦР. Цитогенетическое исследование костного мозга выявило женский кариотип с реципрокной транслокацией между длинными плечами хромосом 9 и 22 (46, XX,t(9;22)(q34;q11). По данным литературы, частота коэкспрессии p190/p210 вариабельна и находится в пределах 5–100 % [26, 29, 30], может определяться фазой ХМЛ [30].

Противоопухолевое лечение с включением иматиниба в лечебной дозе и гидроксикарбамида на фоне стандартной сопроводительной терапии было инициировано в первые сутки верификации диагноза. С учетом гиперлейкоцитоза и ассоциированных рисков жизнеугрожающих осложнений [6] было принято решение о проведении циторедукции с применением аппаратного экстракорпорального лейкоцитафереза (ЭКЛ). На фоне специфической терапии в комбинации с ЭКЛ (n = 6) к восьмому дню у ребенка отмечалось двукратное уменьшение размеров селезенки, трехкратное снижение уровня лейкоцитов (лейкоциты — $152 \cdot 10^9/\text{л}$). Тем не менее, на девятый день лечения отмечено нарастание числа лейкоцитов в периферической крови за счет зрелых гранулоцитов до уровня $264 \cdot 10^9/\text{л}$. Уровень относительной экспрессии химерного гена *BCR-ABL Mbc* составлял 245 %, но, ввиду отсутствия первичных данных, динамику количественного

определения уровня транскрипта оценить было невозможно. Выполнен поиск мутаций киназного домена гена *BCR/ABL*, при этом таковых, имеющих достоверную диагностическую ценность и обуславливающих низкую чувствительность к ИТК, выявлено не было. Находкой было обнаружение минорного клона *BCR-ABL* с делецией 185bp (с.1086-1270del p. R362fs*21), патогенный потенциал которого, согласно литературным данным, остается неясным; тем не менее, обсуждается возможное влияние на чувствительность к иматинибу [31, 32].

Учитывая отрицательную динамику в виде нарастания числа лейкоцитов, а также сохранения размеров селезенки на фоне терапии ИТК1, принято решение о смене препарата на ИТК 2-го поколения дазатиниб в стандартной расчетной дозе. В течение 2 недель приема дазатиниба констатируется положительная динамика в виде уменьшения спленомегалии (до + 4 см из-под края реберной дуги), тенденция к нормализации показателей гемограммы (гемоглобин — 90 г/л, тромбоциты — $77 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты — $8 \cdot 10^9$ /л). В связи с достижением контроля над основным заболеванием и удовлетворительным статусом ребенка, продолжение терапии выполнялось в амбулаторных условиях по месту жительства. Через месяц от инициации дазатиниба зарегистрирована гематологическая токсичность в виде тромбоцитопении 3-й степени, что потребовало редукции дозы препарата на 50 %.

Полный гематологический ответ в соответствии с международными критериями [14] у пациентки был достигнут через 2 мес. от инициации ИТК2. Уровень относительной экспрессии транскрипта химерного гена *BCR-ABL Mbcrt(9,22)p210* составил 58,5 % (со снижением в динамике), клон с делецией 185bp (с.1086-1270del p.R362fs*21) сохранялся. Принято решение об увеличении дозы дазатиниба до терапевтической с последующим контролем ответа через 3 мес.

При обследовании пациентки через 6 мес. от начала терапии отмечено дальнейшее снижение уровня относительной экспрессии химерного гена до 2,5 %. Полный ПЦО был зарегистрирован на 12-м мес. терапии с уровнем относительной экспрессии химерного гена 0,28 % [14]. БМО на момент публикации не был достигнут, планируется обследование пациентки на 15-м мес. терапии.

Качество жизни девочки через год на фоне терапии ИТК2 соответствует высокому (данные представлены в табл. 3), общий показатель оценки КЖ ребенком и ее папой согласно опроснику PedsQL 4.0 составили 92,7 и 100 соответственно [27, 28]. На фоне терапии ИТК2 ребенок ведет полноценную жизнь, родители не отмечают выраженного влияния заболевания на семью.

Обсуждение

ХМЛ является относительно редким миелопролиферативным заболеванием, преимущественно характерным для взрослых. Тем самым каждый случай ХМЛ у детей является уникальным событием, что определяет высокую актуальность представленных наблюдений.

Как правило, клиническое течение ХМЛ у детей и степень выраженности ассоциированных осложнений в дебюте имеют более агрессивный характер [5, 6]. Часто встречаются случаи выраженных ГЛ и спленомегалии, являясь факторами риска СОЛО и ряда других соматических осложнений, как, например, геморрагические, инфекционные, нарушение зрения, нарушение кровообращения, приапизм [19, 5, 6, 8]. Очевидно, что своевременная инициация сопроводительного, включающего массивную инфузионную терапию, коррекцию электролитных нарушений, уровня мочевой кислоты, и противоопухолевого лечения будет являться ключевым фактором исхода [6]. Сопоставляя наши наблюдения с литературными данными, мы отмечаем схожие закономерности; при этом во втором клиническом случае у пациентки более раннего возраста степень ГЛ и спленомегалии были выражены тяжелее. Принимая во внимание степень ГЛ, в обоих случаях применялась комбинированная терапия ИТК с гидроксикарбамидом, что соответствует международным рекомендациям [6], а также во втором клиническом случае — терапевтического лейкофереза с хорошей эффективностью [6].

Одним из наиболее редких и жизнеугрожающих вариантов осложнений является тяжелый геморрагический синдром; при этом точных факторов риска и причин его развития до настоящего времени не установлено. Возможности профилактики развития такового также ограничены заместительной гемотрансфузионной терапией в силу предполагаемого многофакторного генеза [1, 20, 21]. В первом клиническом случае мы акцентируем внимание на развитии спонтанного геморрагического инсульта, осложненного тяжелыми неврологическими нарушениями, что потребовало длительного комплексного лечения ребенка с участием многопрофильной команды специалистов с благоприятным исходом.

Стандартом лечения ХМЛ вне зависимости от возраста на сегодняшний день является применение ИТК [23, 31]; при этом верифицированный диагноз требует незамедлительной инициации терапии. Известной проблемой применения ИТК является развитие резистентности. Таковой феномен продемонстрирован нами в обоих клинических случаях, при этом во втором из них — на ранних сроках лечения, когда мы отметили стремительное нарастание лейкоцитоза и сохра-

нение спленомегалии с девятого дня терапии. Несмотря на отсутствие доказанных причин резистентности на основании поиска мутаций киназного домена гена *BCR/ABL*, был обнаружен минорный клон *BCR-ABL* с делецией 185bp (c.1086_1270del p.R362fs*21), который, как было

отмечено ранее, может влиять на связывание иматиниба, что, в свою очередь, способно приводить к развитию резистентности [32]. Замена иматиниба на дазатиниб в стандартной расчетной дозе определила достижение последующего терапевтического эффекта.

Таблица 4. Рекомендации по обследованию пациентов с ХМЛ [6, 11, 14, 22]

Метод диагностики	Рекомендуемые сроки
Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой	До достижения и подтверждения ПГО — каждые 15 дней; далее — каждые 3 мес. или чаще по мере необходимости
Биохимический анализ крови	1-й мес. терапии — каждые 15 дней; 2-3-й мес. терапии — 1 раз в мес.; После 3-х мес. терапии — 1 раз в 3–6 мес. При необходимости мониторинга токсичности показан более частый контроль
Объективный осмотр с оценкой размеров печени и селезенки относительно нижнего края реберной дуги	При каждом осмотре врача
Аспирационная биопсия костного мозга и стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (не менее 20 метафаз)	1. На 3-м, 6-м и 12-м мес. терапии. В случае достижения ПГО на 3-м мес. и подтверждении на 6-м мес. — исследование на 12-м мес. может не выполняться. 2. В случае неудачи терапии по данным молекулярного мониторинга на любом этапе терапии. 3. При наличии ДХА высокого риска, выявленных в дебюте или в ходе терапии, в Ph ⁺ клетках целесообразен цитогенетический мониторинг не реже 1 раза в год. Если в ходе количественной ПЦР-РВ соотношение <i>BCR::ABL1/ABL1</i> составляет менее 1 % , выполнение цитогенетического исследования нецелесообразно
Молекулярное исследование в периферической крови (определение транскрипта <i>BCR::ABL</i>)	В дебюте заболевания, далее — каждые 3 мес. до достижения уровня <i>BCR-ABL1</i> ≤ 1 %; Далее каждые 3 мес. на протяжении двух лет; После двух лет терапии — один раз в 3–6 мес.
ЭКГ (QT-интервал)	1 раз в 3 мес.
Определение мутаций <i>BCR::ABL1</i>	В дебюте заболевания у больных с ФА или БК. При неудаче терапии первой или последующих линий ИТК. При переходе на другие ИТК или другие виды терапии

Примечания: ПГО — полный гематологический ответ; ПГО — полный цитогенетический ответ; ДХА — дополнительные хромосомные аномалии; ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени; ФА — фаза акселерации; БК — бластный криз; ИТК — ингибитор тирозинкиназ.

Table 4. Recommended monitoring schedule for patients with CML [6, 11, 14, 22]

Monitoring Method	Recommended Frequency
Complete blood count with differential leukocyte count	Every 15 days until complete hematologic response (CHR) is confirmed; then every 3 months or as clinically indicated.
Biochemical blood test	Month 1: Every 15 days. Months 2–3: Monthly. After Month 3: Every 3–6 months. More frequent monitoring is indicated for toxicity management.
Physical exam (assessment of liver/spleen size relative to costal margin)	At every physician visit.
Bone marrow aspirate biopsy with conventional cytogenetics (≥ 20 metaphases)	1. Routine: At 3, 6, and 12 months of therapy. May be omitted at 12 months if complete cytogenetic response (CCyR) is achieved and confirmed at 3 and 6 months. 2. Therapeutic failure: Upon failure at any time based on molecular monitoring. 3. High-risk ACAs: If high-risk additional chromosomal abnormalities (ACAs) are present at diagnosis or arise during therapy, annual monitoring is advised. Note: Cytogenetic testing is generally not required if <i>BCR::ABL1</i> (IS) ≤ 1 % by quantitative PCR.
Quantitative RT-PCR for <i>BCR::ABL1</i> in peripheral blood	At diagnosis. Until MMR (<i>BCR::ABL1</i> ≤ 0.1 % IS): Every 3 months. For 2 years after MMR: Every 3 months, after 2 years of therapy, once every 3–6 months
ECG (QT interval)	Every 3 months
<i>BCR::ABL1</i> kinase domain mutation analysis	At diagnosis for patients in accelerated phase (AP) or blast crisis (BC). Upon failure or suboptimal response to first- or subsequent-line TKI therapy. Prior to switching to an alternative TKI or treatment modality.

Abbreviations: CHR, Complete Hematologic Response; CCyR, Complete Cytogenetic Response; ACA, Additional Chromosomal Abnormality; RT-PCR, Real-Time Polymerase Chain Reaction; AP, Acceleration Phase; BC, Blast Crisis; TKI, Tyrosine Kinase Inhibitor; MMR, major molecular response.

В первом случае модификация терапии на ИТК2 была выполнена на 12-м мес. приема иматиниба в связи с недостижением оптимального ответа, несмотря на отсутствие молекулярно-генетических детерминант резистентности. Выбранная тактика позволила добиться оптимального ответа на терапию [14].

Целями терапии ХМЛ для пациентов всех возрастов являются достижение ремиссии заболевания с максимально возможным сохранением качества жизни и снижением риска прогрессирования [12], что продемонстрировано в наших клинических случаях. Преимуществом применения ИТК является быстрое достижение ответа с низким профилем токсичности терапии, однако следует помнить о рисках развития резистентности, что определяет показания к проведению мониторинга статуса заболевания в декретированные сроки с использованием комбинированных методов диагностики (табл. 4) [6, 11, 14, 22].

Вопрос необходимой длительности применения ИТК остается дискуссионным, при этом период приема ИТК может достигать десятилетий, определяя вероятность развития НЯ, особенно у пациентов с дебютом ХМЛ в раннем возрасте, как правило имеющих дозозависимый эффект и купирующихся на фоне редукции дозы/отмены [6, 12]. За период наблюдения пациентов на фоне применения ИТК мы отмечали гематологическую токсичность, токсический дерматит, которые разрешались на фоне редукции доз и симптоматической терапии. На сегодняшний день показания к применению аллоТГСК значительно сужены, в нашем случае у обоих пациентов таковые не были определены.

КЖ пациентов с ХМЛ, принимая во внимание современные возможности терапии, имеет определяющее значение [34–36]. Применение ИТК позволяет достигать полноценной социализации пациентов и отсутствия негативного влияния на физическую, эмоциональную и психосоциальную сферы, что подтверждается нашими наблюдениями и результатами международных исследований [34–36].

Заключение

Уникальность ХМЛ у детей определяется низкой частотой встречаемости, многообразием клинических проявлений, рисками развития редких мультисистемных жизнеугрожающих осложнений, нередко требующих участия многопрофильной команды специалистов. Высокую значимость в аспектах исходов заболевания имеют своевременная верификация диагноза с применением современных методов молекулярно-генетической диагностики, определяющих

выбор терапевтической тактики. В основе лечения на сегодняшний день лежит использование ИТК, позволяющих достигать высокого качества жизни пациентов на фоне лечения. При этом реабилитация и мультисистемный мониторинг являются неотъемлемой частью оказания медицинской помощи указанной когорте пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

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 participant.

Участие авторов

Лыгина Е. С. — сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме; Ступакова В. А. — сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Воробьева Л. А. — анализ научного материала, финальное одобрение текста рукописи, финальное одобрение текста рукописи;

Никитина И. Л. — научное редактирование, анализ научного материала, финальное одобрение текста рукописи; Диникина Ю. В. — разработка концепции и дизайна статьи, написание текста статьи, научное редактирование, финальное одобрение текста 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

Lygina E.S.: Data collection, formal analysis, literature review, manuscript writing, preparation of references, and abstract drafting;

Stupakova V.A.: Data collection, formal analysis, literature review, manuscript writing, and final approval of the manuscript;

Vorobyeva L.A.: Formal analysis, and final approval of the manuscript;

Nikitina I.L.: Scientific editing, formal analysis, and final approval of the manuscript;

Dinikina Yu.V. Conceptualization and design of the article, formal analysis, and final approval of 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. Suttorp M., Millot F., Sembill S., et al. Definition, epidemiology, pathophysiology, and essential criteria for diagnosis of pediatric chronic myeloid leukemia. *Cancers* (Basel). 2021; 13(4): 798.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13040798>.
2. Athale U., Hijiya N., Patterson B.C., et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(9): e27827.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27827>.
3. Giona F., Bianchi S. Update in childhood chronic myeloid leukemia. *Hemato*. 2022; 3(4): 718-730.-DOI: <https://doi.org/10.3390/hemato3040048>.
4. Moschovi M., Kelaidi C. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents: The achilles heel of oncogenesis and tyrosine kinase inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(15): 7806.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22157806>.
5. Бойченко Э.Г. Хронический миелолейкоз у детей: редкая и уникальная болезнь. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022; 21(1): 156-172.-DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172>. [Boychenko E.G. Two case reports of bilateral adrenal myelolipomas. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022; 21(1): 156-172.-DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-156-172> (In Rus)].
6. Patel A.A., Patel K.M., Jain A. Chronic myeloid leukemia in childhood: Review Article. *GCSMC J Med Sci*. 2013; 2(2): 5-8.-URL: <https://gcsmc.org/assets/pdf/journal/journal-1222/review-article/chronic-myeloid-leukemia-in-childhood201810051723075952430.pdf>.
7. Meral Günes A., Millot F., Kalwak K., et al. Features and outcome of chronic myeloid leukemia at very young age: Data from the International Pediatric Chronic Myeloid Leukemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(1): e28706.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28706>.
8. Hijiya N., Schultz K.R., Metzler M., et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016; 127(4): 392-399.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648667>.
9. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966-984.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
10. Kreipe H.H., Schlegelberger B. Cytogenetics and genomics in CML and other myeloproliferative neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2024; 37(2): 101552.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2024.101552>.
11. Athale U., Hijiya N., Patterson B.C., et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(9): e27827.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27827>.
12. Carofiglio F., Lopalco A., Lopodota A., et al. Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pediatric CML. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(12): 4469.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21124469>.
13. Behrens Y.L., Gaschler L., Nienhold R, et al. Somatic variant profiling in chronic phase pediatric chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2024; 109(3): 942-947.-DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283800>.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network. 2025.-URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1427>.
15. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872-884.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>.
16. Kantarjian H.M., Tefferi A. Classification of accelerated phase chronic myeloid leukemia in the era of the BCR: ABL1 tyrosine kinase inhibitors: A work in progress. *Am J Hematol*. 2023; 98(9): 1350-1353.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.27007>.
17. Wang W., Cortes J.E., Tang G., et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016; 127(22): 2742-2750.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690230>.
18. Jin M., Xuan C., Gao J., et al. Chronic myeloid leukemia extramedullary blast crisis presenting as central nervous system leukemia: A case report. *Medicine* (Baltimore). 2018; 97(45): e13131.-DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013131>.
19. Yahyaoui A., Douichi I., Ouahabi N., et al. Pediatric chronic myeloid leukemia: a case report of a disease with a unique biology. *PAMJ Clinical Medicine*. 2024; 14: 41.-DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj-cm.2024.14.41.42993>.
20. AlGahtani F.H., Alshaman L., ElGohary G., et al. Bleeding diathesis as the initial presentation of chronic myeloid leukemia: A case series. *Cureus*. 2023; 15(4): e37201.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.37201>.
21. Ahmed A., Saeed S., Soliman D.S., et al. Hematoma or bleeding as initial presentation of chronic myeloid leukemia (CML): Review. *Blood*. 2022; 140(Supplement 1): 12231-12232.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-160132>.
22. Минздрав России. Клинические рекомендации: Хронический миелоидный лейкоз. 2024.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations: Chronic myeloid leukemia. 2024.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (In Rus)].
23. Osman A.E.G., Deininger M.W. Chronic myeloid leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev*. 2021; 49: 100825.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100825>.
24. Sun J., Hu R., Han M., et al. Mechanisms underlying therapeutic resistance of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Int J Biol Sci*. 2024; 20(1): 175-181.-DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.86305>.
25. Chaudhury S., Sparapani R., Hu Z.H., et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and young adults with chronic myeloid leukemia: A CIBMTR cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(6): 1056-1064.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.02.015>.
26. Ayatollahi H., Keramati M.R., Shirdel A., et al. BCR-ABL fusion genes and laboratory findings in patients with chronic myeloid leukemia in northeast Iran. *Caspian J Intern Med*. 2018; 9(1): 65-70.-DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.9.1.65>.
27. Королев Г.А., Пименова Е.С., Морозов Д.А. Применение опросника PedsQL 4.0 в оценке качества жизни детей с нарушениями дефекации, оперированных по поводу врожденных пороков развития. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 12(2): 177-86.-DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1010>. [Korolev G.A., Pimenova E.S., Morozov D.A. Application of

- the PedsQL 4.0 questionnaire in assessing the quality of life of children with defecation disorders after surgical treatment of congenital malformations. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022; 12(2): 177–86.-DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1010> (In Rus)].
28. Varni J.W., Burwinkle T.M., Seid M., Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003; 3(6): 329-341.-DOI: [https://doi.org/10.1367/1539-4409\(2003\)003%3C0329:tpaapp%3E2.0.co;2](https://doi.org/10.1367/1539-4409(2003)003%3C0329:tpaapp%3E2.0.co;2).
 29. Arana-Trejo R.M., Ruíz Sánchez E., Ignacio-Ibarra G., et al. BCR/ABL p210, p190 and p230 fusion genes in 250 Mexican patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Clin Lab Haematol*. 2002; 24(3): 145-150.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2002.00413.x>.
 30. van Rhee F., Hochhaus A., Lin F., et al. p190 BCR-ABL mRNA is expressed at low levels in p210-positive chronic myeloid and acute lymphoblastic leukemias. *Blood*. 1996; 87(12): 5213-5217.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V87.12.5213.bloodjournal87125213>.
 31. Hijiya N., Suttrop M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019; 133(22): 2374-2384.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2018882233>.
 32. Deshpande P.A., Padmawar G.B., Ekbote V.S. A novel in-frame 231bp deletion mutation in ABL1 kinase activation loop. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2019; 40: 141-3.-DOI: https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_221_17.
 33. Patkar N., Ghodke K., Joshi S., et al. Characteristics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia from India: not just missense mutations but insertions and deletions are also associated with TKI resistance. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(11): 2653-2660.-DOI: <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1157868>.
 34. Ионов Т.И., Никитин Т.П., Ломаиа Е.Г., et al. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга. *Онкогематология*. 2015; 10(3): 18-27.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27>. [Ionova T.I., Nikitina T.P., Lomaia E.G., et al. Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: results of 2-year follow-up. *Oncohematology*. 2015; 10(3): 18-27.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27> (In Rus)].
 35. Schoenbeck K.L., Flynn K.E. Health-related quality of life of patients with chronic myeloid leukemia as measured by patient-reported outcomes: Current state and future directions. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021; 16(6): 491-499.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00656-y>.
 36. Flynn K.E., Atallah E. Quality of life and long-term therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016; 11(2): 80-85.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11899-016-0306-5>.

Поступила в редакцию / Received / 24.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Елена Сергеевна Лыгина / Elena S. Lygina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9716>.
 Виктория Алексеевна Ступакова / Viktoria A. Stupakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5948-3752>.
 Людмила Анатольевна Воробьева / Ludmila A. Vorobyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3020-5941>.
 Ирина Леоровна Никитина / Irina L. Nikitina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>.
 Юлия Валерьевна Диникина / Yulia V. Dinikina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>.





© Yile Lin¹, Huiyang Li², Ekaterina A. Kalacheva³, Alexander A. Filin³,
Jun Cai⁴, Elmar R. Musaev^{1,5}, Sergey A. Ivanov^{6,7}, Leonid P. Zhavoronkov⁷,
Matthew O. Shkap⁸, Shu Li⁹, Chen Ding¹, Haixiao Wu¹⁰, Chao Zhang¹⁰, Jun Wang⁶

Landmark Studies in Cell Morphology: A Bibliometric Analysis*

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

²Department of Gynecology and Obstetrics, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, China

³Department of Fundamental and Applied Neurobiology, V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Department of Cancer Pharmacology, Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin Medicine and Health Research Center, Tianjin, China

⁵Moscow Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Department of Health, Moscow, the Russian Federation

⁶Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education

“Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia”, Moscow, the Russian Federation

⁷A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Centre for Radiology, Ministry of Health of Russia, Obninsk, the Russian Federation

⁸Neuroregeneration Laboratory, Federal Center for Brain and Neurotechnology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁹School of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, China

¹⁰Department of Bone and Soft Tissue Tumor, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin’s Clinical Research Center for Cancer, Tianjin, China

© И. Лин¹, Х. Ли², Е.А. Калачева³, А.А. Филин³, Ц. Цай⁴, Э.Р. Мусаев^{1,5}, С.А. Иванов^{6,7},
Л.П. Жаворонков⁷, М.О. Шкап⁸, Ш. Ли⁹, Ч. Дин¹, Х. У¹⁰, Ч. Чжан¹⁰, Ц. Ван⁶

Основные исследования в области морфологии клеток: библиометрический анализ

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Отделение акушерства и гинекологии, Главная больница Тяньцзиньского медицинского университета, Тяньцзинь, Китай

³Отдел фундаментальной и прикладной нейробиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Кафедра фармакологии противораковых препаратов, Тяньцзиньский институт медицинских и фармацевтических наук, Центр медицинских и здравоохранительных исследований Тяньцзиня, Тяньцзинь, Китай

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁷Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁹Институт управления, Тяньцзиньский университет традиционной китайской медицины, Тяньцзинь, Китай

¹⁰Отделение опухолей и костей мягких тканей, Национальный клинический исследовательский центр по онкологии, Ключевая лаборатория профилактики и терапии рака, Тяньцзиньский клинический исследовательский центр по онкологии, Тяньцзинь, Китай

Introduction. Cell morphology has been a crucial area of study since the invention of the microscope, evolving significantly with the advancement of ultramicroscopic techniques. This study analyzes the top 100 most cited publications on cell morphology to uncover key research trends and influential works from the past three decades.

Актуальность. Морфология клеток остается важнейшей областью исследования с момента изобретения микроскопа, получив значительный импульс к развитию с внедрением ультрамикроскопических методов. В данной работе представлен анализ 100 наиболее цитируемых публикаций по морфологии клеток, выполненный с целью

* The article contains an online application that contains additional materials.

Materials and Methods. A bibliometric analysis was conducted using the Web of Science Core Collection database, covering articles published from January 1985 to April 2023. From an initial pool of 1,251,024 articles, the top 100 most cited publications were identified. Data on publication year, citation counts, journals, authors, geographical distribution, institutions, and keywords were extracted. VOSviewer and Bibliometrix were used for statistical analysis.

Results. The top 100 articles were published in 43 journals, including high-impact publications such as *Nature*, *Science*, and *Cell*. The most cited article, “Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification,” had 9,832 citations. The United States contributed 70 articles. Key research themes identified included the mechanical microenvironment, stem cell research, and advanced imaging techniques.

Conclusion. This study highlights the importance of the extracellular matrix and signaling pathways in determining cell morphology. It underscores the predominant role of high-impact journals and emphasizes the need for multidisciplinary approaches in future research on cell morphology.

Keywords: cell morphology; bibliometric analysis; extracellular matrix; imaging technology; cell behavior

For Citation: Yile Lin, Huiyang Li, Ekaterina A. Kalacheva, Alexander A. Filin, Jun Cai, Elmar R. Musaev, Sergey A. Ivanov, Leonid P. Zhavoronkov, Matthew O. Shkap, Shu Li, Chen Ding, Haixiao Wu, Chao Zhang, Jun Wang. Landmark studies in cell morphology: A bibliometric analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 437-456.- DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2494>

✉ Contacts: Wang Jun, kbcwbw2000@163.com

Introduction

Cell morphology observation began with the invention of the microscope [1], leading to the gradual description of various human cells and tissues [2]. The advancement of ultramicroscopic techniques further enhanced the understanding of cell morphology and ultrastructure [3]. Given the close relationship between cell morphology, intracellular ultrastructure, cell function, and cell fate, the study of cell morphology holds significant value.

Cells undergo multilevel activation, motility, and response events both in vivo and in vitro, ultimately achieving a quasi-equilibrium morphology linked to their functional state. These states include fundamental cellular processes such as proliferation, adhesion, apoptosis, migration, and differentiation [4-6]. Cell morphology, in turn, revealed critical insights into cell function, treatment responses, resistance, and signaling pathway activation. In breast cancer research, single-cell morphology encodes the molecular, migratory, and biophysical architecture of cancer cells, exhibiting specific alterations in

определения ключевых тенденций в исследованиях за последние три десятилетия и выявления наиболее значимых работ в данной области.

Материалы и методы. Библиометрический анализ выполнен с использованием базы данных Web of Science Core Collection, в которую включены статьи, опубликованные в период с января 1985 по апрель 2023 г. Из первоначальной выборки, состоявшей из 1 251 024 публикаций, были отобраны 100 наиболее цитируемых статей. Были извлечены следующие данные: год публикации, количество цитирований, журналы, авторы, географическое распределение, учреждения и ключевые слова. Для статистического анализа и визуализации данных применялись программы VOSviewer и Bibliometrix.

Результаты. 100 наиболее цитируемых статей были опубликованы в 43 журналах, включая издания с высоким импакт-фактором, такие как *Nature*, *Science* и *Cell*. Наиболее цитируемая работа, «Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification», получила 9832 цитирования. Авторы из США внесли вклад в размере 70 статей. Ключевыми темами стали изучение механических свойств микроокружения, исследования стволовых клеток и передовые методы визуализации.

Выводы. Настоящее исследование подчеркивает ключевую роль внеклеточного матрикса и сигнальных путей в определении морфологии клеток. Работа также демонстрирует доминирующую роль журналов с высоким импакт-фактором в данной области и указывает на необходимость применения междисциплинарных подходов в будущих исследованиях клеточной морфологии.

Ключевые слова: морфология клеток; библиометрический анализ; внеклеточный матрикс; технологии визуализации; поведение клеток

osteotropic phenotypes [7]. Such morphological analyses were widely applied in various aspects of cancer research, including diagnosis, prognosis estimation, treatment decision-making, and evaluation of treatment responses [8, 9, 10]. For instance, in the diagnosis and prognosis prediction of hematopoietic system diseases, chromosome karyotype and molecular features played pivotal roles. In chronic myeloid leukemia, peripheral blood smears and bone marrow biopsy results reveal increased myeloid cells with high nuclear-cytoplasmic ratios, irregular nuclear contours, and prominent nucleoli, providing essential diagnostic information [11].

With increasing interest in the relationship between cell morphology and cell function, high-content imaging [12], image processing [13, 14], and algorithms [15] have greatly progressed. This enhanced imaging capability has particularly advanced our understanding of nanoscale features of cellular structures and morphology. For instance, recent studies using these advanced imaging methods have demonstrated that changes in mitochondrial structures actively participate in programmed cell death

[16, 17] and influence membrane morphological structure changes [18]. The morphology-phenotype connection has been previously summarized; several studies suggest that changes in cell shape influence cell state through mechanotransduction and nuclear changes [19].

Bibliometrics was extensively employed across various disciplines to pinpoint significant publications and assess research trends. It analyzed metrics such as citation counts, publication years, authorship, journals, and keywords to provide insights into the research dynamics and developmental trajectories within a particular field. For instance, Li et al. analyzed the top 100 most cited papers on bone metastasis and uncovered key research hotspots and future directions [20]. This method not only highlighted the most influential studies within a field but also aided researchers in identifying potential collaborators and charting future research paths [20, 21].

This study examined the top 100 most cited publications in cell morphology, offering an in-depth analysis of their quality and impact. It highlighted pivotal milestones and emerging research directions over the past three decades. By exploring these influential studies, the review provided valuable insights into the evolving trends and current research hotspots in the field, thereby guiding future advancements and encouraging continued innovation in cell morphology research.

Material and Methods

Data source and search strategy

The Web of Science (WOS) database, available at <http://apps.webofknowledge.com>, is the world's largest citation database. It includes nearly 9,000 authoritative journals and helps evaluate the academic significance of articles in specific fields. Relevant articles from the Web of Science Core Collection (WoSCC) were searched and exported on April 16, 2025. The search strategy employed was [TS (topic search) = (morphology OR shape OR component OR structure OR architecture OR cytoarchitecture OR cytomorphology OR cytoshape) AND (cell OR cellular)]. To facilitate further analysis, only original articles and reviews written in English were included. This search yielded a total of 1,251,024 articles, which were ranked in descending order of citation frequency. A full record and cited references were then exported from WoSCC in plain text format. For preliminary literature screening, the top 2,000 cited articles were downloaded. From these, the top 100 cited records specifically focused on cell morphology were identified from the top 1,600 cited articles. Any disagreements during the selection process were resolved by discussion until a consensus was reached. The flowchart of data collection and analysis is shown in Figure S1 (see online appendix).

Data extraction

After identifying the top 100 most-cited articles, all pertinent details were sourced from the WoSCC. These details included the article's title, citation count, citation density, year of publication, authorship, contributors, publishing journal, PMID, and other relevant information. Citation density was manually calculated as the average number of citations received per year since the publication of each work.

Statistical analysis

We employed the VOSviewer (version 1.6.17) to integrate author countries, contributing institutions, and to visualize keyword mapping. In the visual maps generated, various nodes represented authors, nations, institutions, and keywords. The size of each node indicated the volume of associated references or citations, while the connections between nodes represented collaboration and co-occurrence relationships. Different colors were assigned to nodes and links to denote clusters and various attributes. To further analyze bibliographic information and create visualizations, we used the Bibliometrix package (version 4.1.4) in R (version 4.3.3). The Biblioshiny app, a graphical web interface within the RStudio environment (RStudio version 2023.12.1+402 "Ocean Storm"), was also utilized to streamline the visualization process. Descriptive statistics for year of publication, number of citations, citations per year, authors, country, organization, journal, and impact factor (IF) of journal (based on the 2022 science edition of the Journal Citation Reports (Thomson Reuters, New York, NY, USA)) by the Microsoft Excel 2016 software.

Result

Article analysis

A total of 1,264,465 articles were obtained from January 1985 to April 2025. Among these, 1,251,024 articles were written in English. The top 100 articles were included based on the number of citations and were displayed in the Tab. 1. The most cited article, "Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification" by Engler et al., published in *Cell*, received 9,832 citations, averaging 578.4 citations per year. The average citations per year provided a clearer picture of an article's impact over time. "Deep Learning in Medical Image Analysis," published in 2017, averaged 324.8 citations per year, reflecting the growing importance of artificial intelligence in medical imaging. As the most recent article among the top 100 cited papers, it highlighted contemporary relevance and rapid advancements in cell morphology and AI research. The least cited article [22] (1,009 citations) is "Nanoscale Architecture of Integrin-Based Cell Adhesions" by Kanchanawong et al., published in *Nature*, with an average of 77.6 citations per year.

Table 1. List of the 100 top-cited articles

Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS	Core	Average per year
1[23]	Matrix elasticity directs stem cell lineage specification	CELL	2006	9832		578.4
2[24]	Apoptosis: A review of programmed cell death	TOXICOLOGIC PATHOLOGY	2007	8230		514.4
3[25]	Rho GTPases and the actin cytoskeleton	SCIENCE	1998	5101		204.0
4[26]	Comprehensive Mapping of Long-Range Interactions Reveals	SCIENCE	2009	4732		338.0
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS	Core	Average per year
	Folding Principles of the Human Genome					
5[27]	Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate	SCIENCE	2005	4627		257.1
6[28]	A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells	CELL	2006	3883		228.4
7[29]	Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions	NATURE	2012	3875		352.3
8[30]	Cell migration: Integrating signals from front to back	SCIENCE	2003	3681		184.1
9[31]	A 3D Map of the Human Genome at Kilobase Resolution Reveals Principles of Chromatin Looping	CELL	2014	3522		391.3
10[32]	Role of YAP/TAZ in mechanotransduction	NATURE	2011	3258		271.5
11[33]	Cell shape, cytoskeletal tension, and RhoA regulate stem cell lineage commitment	DEVELOPMENTAL CELL	2004	3223		169.6
12[34]	CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes	GENOME BIOLOGY	2006	3218		189.3
13[35]	Astrocytes: biology and pathology	ACTA NEUROPATHOLOGICA	2010	3191		245.5
14[36]	Foreign body reaction to biomaterials	SEMINARS IN IMMUNOLOGY	2008	3178		211.9
15[37]	Tensional homeostasis and the malignant phenotype	CANCER CELL	2005	2802		155.7
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS	Core	Average per year
16[38]	Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function	PHARMACOLOGICAL REVIEWS	2010	2395		184.2
17[39]	Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue	STEM CELLS	2006	2344		137.9
18[40]	Taking cell-matrix adhesions to the third dimension	SCIENCE	2001	2335		106.1
19[41]	Functional neurogenesis in the adult hippocampus	NATURE	2002	2210		105.2
20[42]	A microRNA component of the p53 tumour suppressor network	NATURE	2007	2144		134.0
21[43]	Autophagy in health and disease: A double-edged sword	SCIENCE	2004	2110		111.1
22[44]	The biology and function of fibroblasts in cancer	NATURE REVIEWS CANCER	2016	2106		300.9
23[45]	Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways	SCIENCE	2004	2086		109.8

24[46]	Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps	JOURNAL OF CELL BIOLOGY	2007	2077	129.8
25[47]	The biology of human natural killer-cell subsets	TRENDS IN IMMUNOLOGY	2001	2071	94.1
26[48]	Unmutated Ig V-H genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia	BLOOD	1999	2055	85.6
27[49]	Mechanisms of fibrosis:	NATURE	2012	2050	186.4
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS Core	Average per year
	therapeutic translation for fibrotic disease	MEDICINE			
28[50]	Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function	NATURE MEDICINE	2001	1991	90.5
29[51]	Deep Learning in Medical Image Analysis	ANNUAL REVIEW OF BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL 19	2017	1949	324.8
30[52]	Focal adhesion kinase: In command and control of cell motility	NATURE REVIEWS MOL CELL BIOL	2005	1914	106.3
31[53]	In vitro cytotoxicity testing of polycations: influence of polymer structure on cell viability and hemolysis	BIOMATERIALS	2003	1896	94.8
32[54]	Three-dimensional super-resolution imaging by stochastic optical reconstruction microscopy	SCIENCE	2008	1886	125.7
33[55]	Apoptosis: controlled demolition at the cellular level	NATURE REVIEWS MOL CELL BIOL	2008	1834	122.3
34[56]	Environmental sensing through focal adhesions	NATURE REVIEWS MOL CELL BIOL	2009	1828	130.6
35[57]	Close contacts with the	SCIENCE	1998	1751	70.0
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS Core	Average per year
	endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca ²⁺ responses				
36[58]	Transmembrane extracellular matrix-cytoskeleton crosstalk	NATURE REVIEWS MOL CELL BIOL	2001	1744	79.3
37[59]	Structure and regulation of voltage-gated Ca ²⁺ channels	ANNUAL REVIEW OF CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY	2000	1782	77.5
38[60]	Crystal structure of a mammalian voltage-dependent Shaker family K ⁺ channel	SCIENCE	2005	1743	96.8
39[61]	Cell mechanics and the cytoskeleton	NATURE	2010	1727	132.8
40[62]	Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesion	CELL MOTILITY AND THE CYTOSKELETON	2005	1722	95.7
41[63]	Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria	NATURE	2008	1687	112.5
42[64]	Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA	NATURE	2002	1681	80.0
43[65]	Local force and geometry sensing regulate cell functions	NATURE REVIEWS MOL CELL BIOL	2006	1673	98.4
44[66]	The caveolae membrane system	ANNUAL REVIEW OF BIOCHEMISTRY	1998	1648	65.9

Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS	Core	Average per year
45[67]	Cells lying on a bed of microneedles: An approach to isolate mechanical force	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	2003	1550		77.5
46[68]	Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues	JOURNAL OF CELL SCIENCE	2006	1541		90.6
47[69]	X-ray structure of a voltage-dependent K ⁺ channel	NATURE	2003	1530		76.5
48[70]	Morphogenesis and oncogenesis of MCF-10A mammary epithelial acini grown in three-dimensional basement membrane cultures	METHODS	2003	1517		75.9
49[71]	The 26S proteasome: A molecular machine designed for controlled proteolysis	ANNUAL REVIEW OF BIOCHEMISTRY	1999	1508		62.8
50[72]	Role of target geometry in phagocytosis	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	2006	1484		87.3
51[73]	Control of Stem Cell Fate by Physical Interactions with the Extracellular Matrix	CELL STEM CELL	2009	1413		100.9
52[74]	Nanomechanical	NATURE	2007	1396		87.3
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS	Core	Average per year
	analysis of cells from cancer patients	NANOTECHNOLOGY				
53[75]	Geometric cues for directing the differentiation of mesenchymal stem cells	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	2010	1346		103.5
54[76]	Regulation of the small GTP-binding protein Rho by cell adhesion and the cytoskeleton	EMBO JOURNAL	1999	1337		55.7
55[77]	Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	1999	1332		55.5
56[78]	Structural determinants of water permeation through aquaporin-1	NATURE	2000	1329		57.8
57[79]	The role of dynamin-related protein 1, a mediator of mitochondrial fission, in apoptosis	DEVELOPMENTAL CELL	2001	1317		59.9
58[17]	Mitochondrial fusion and fission in cell life and death	NATURE REVIEWS MOL CELL BIOL	2010	1316		101.2
59[80]	Mitochondria: More than just a powerhouse	CURRENT BIOLOGY	2006	1313		77.2
60[81]	A tense situation: forcing tumour progression	NATURE REVIEWS CANCER	2009	1312		93.7
61[82]	Non-muscle myosin II	NATURE	2009	1298		92.7
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS	Core	Average per year
	takes centre stage in cell adhesion and migration	REVIEWS MOL CELL BIOL				
62[83]	Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells	MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL	2001	1298		59.0

63[84]	Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum	JOURNAL OF CELL BIOLOGY	2008	1293	86.2
64[85]	The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	2008	1286	85.7
65[86]	Myotubes differentiate optimally on substrates with tissue-like stiffness: pathological implications for soft or stiff microenvironments	JOURNAL OF CELL BIOLOGY	2004	1273	67.0
66[87]	ER Tubules Mark Sites of Mitochondrial Division	SCIENCE	2011	1264	105.3
67[88]	Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain	NATURE	2004	1264	66.5
68[89]	X-ray structure of a CIC	NATURE	2002	1264	60.2
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS	Core Average per year
69[90]	chloride channel at 3.0angstrom reveals the molecular basis of anion selectivity Lipid rafts: Elusive or illusive?	CELL	2003	1262	63.1
70[91]	Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	2005	1256	69.8
71[92]	Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system	PHYSIOLOGICAL REVIEWS	2001	1250	56.8
72[93]	Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	2009	1247	89.1
73[94]	Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness	AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY	2000	1239	53.9
74[95]	Nanotubular highways for intercellular organelle transport	SCIENCE	2004	1225	64.5
75[96]	Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	2008	1213	80.9
76[97]	Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood	BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY	2000	1184	51.5
77[98]	During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability	NATURE CELL BIOLOGY	2011	1177	98.1
78[99]	Filopodia: molecular	NATURE	2008	1170	78.0
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS	Core Average per year
79[100]	architecture and cellular functions Microglia in neurodegenerative disease	REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY NATURE REVIEWS NEUROLOGY	2010	1160	89.2
80[101]	Stress, memory and the amygdala	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	2009	1145	81.8
81[102]	Deconstructing the third dimension - how 3D culture microenvironments alter cellular cues	JOURNAL OF CELL SCIENCE	2012	1144	104.0

82[103]	Phenotypic heterogeneity of the endothelium I. Structure, function, and mechanisms	CIRCULATION RE-SEARCH	2007	1142	71.4
83[104]	Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again	FASEB JOURNAL	2006	1136	66.8
84[105]	Regulation of actin dynamics through phosphorylation of cofilin by LIM-kinase	NATURE	1998	1136	45.4
85[106]	Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy	NATURE	2013	1130	113.0
86[107]	Compensation mechanism in tumor cell migration: mesenchymal-amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis	JOURNAL OF CELL BIOLOGY	2003	1115	55.8
87[108]	Focal contacts as	JOURNAL OF	2001	1108	50.4
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS Core	Average per year
	mechanosensors: Externally applied local mechanical force induces growth of focal contacts by an mDia1-dependent and ROCK-independent mechanism	CELL BIOLOGY			
88[109]	Second-harmonic imaging microscopy for visualizing biomolecular arrays in cells, tissues and organisms	NATURE BIOTECHNOLOGY	2003	1089	54.5
89[110]	Membrane recognition by phospholipid-binding domains	NATURE REVIEWS MOL CELL BIOL	2008	1078	71.9
90[111]	The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses	CELL	2004	1066	56.1
91[112]	Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	2008	1043	69.5
92[113]	Optical deformability as an inherent cell marker for testing malignant transformation and metastatic competence	BIOPHYSICAL JOURNAL	2005	1040	57.8
93[114]	The crystal structure of a voltage-gated sodium channel	NATURE	2011	1034	86.2
94[115]	International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium	PHARMACOLOGICAL REVIEWS	2005	1028	57.1
Rank	Article Title	Journal	Publication Year	Times Cited WoS Core	Average per year
	channels				
95[116]	Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore	NATURE	2003	1023	51.2
96[117]	Structure and signalling in the IL-17 receptor family	NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY	2009	1019	72.8
97[118]	The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond	PHYSIOLOGICAL REVIEWS	2014	1017	113.0
98[119]	A Mechanical Checkpoint Controls Multicellular Growth through YAP/TAZ Regulation by Actin-Processing Factors	CELL	2013	1014	101.4
99[120]	Lipid domain structure of the plasma membrane revealed by patching of membrane components	JOURNAL OF CELL BIOLOGY	1998	1013	40.5
100[22]	Nanoscale architecture of integrin-based cell adhesions	NATURE	2010	1009	77.6

The total citation count for the top 100 articles reached 191,485, with citation densities shown in Table 1. The top 100 articles were published in 43 journals, predominantly in the first quartile (Q1) by category. Eight journals with impact factors exceeding 50 were: Nature (64.8), Science (56.9), Nature Reviews Mol Cell Biol (112.7), Cell (64.5), Nature Reviews Cancer (78.5), Nature Medicine (82.9), Cancer Cell (50.3), and Nature Reviews Immunology (100.3). These eight journals collectively contributed 49 articles, representing 49 % of the top 100 (Table S1 (refer to the online appendix)). Nature Reviews Mol Cell Biol, with the highest impact factor of 112.7, contributed eight articles to the list (17, 52, 55, 56, 58, 65, 82, 99). According to Bradford's Law analysis, the core sources include Nature and Science. As shown in Fig. 1A, Nature published the largest number of papers (16), followed by Science with 12 publications. The top 10 sources together contributed a total of 62 papers in this field (fig. 1, B). Nature not only leads in the number of papers but also ranks first with an H-index of 16 (fig. 1, C). In terms of citations, Journal of Biological Chemistry ranks first with 556 citations, making it the most highly cited journal (fig. 1, D). The substantial contributions from Nature, Science, Nature Reviews Mol Cell Biol, and Cell underscored the pivotal role of high-impact journals in advancing cytomorphology research, highlighting the importance of cell morphology studies in the scientific community.

For the 100 publications, 62 were original articles and 38 were reviews. The 100 publications including basic medical research and engineering research. Table S2 (refer to the online appendix) categorized these articles into topics in cellular biology, focusing on microenvironment, cell signaling pathways, and stem cell research. Attention was given to cellular components like cytoskeleton, chromatin, and mitochondria. The importance of multidisciplinary approaches and emerging technologies, such as imaging and bioengineering, should also be highlighted to stay relevant and impactful.

Publishing Year and Citations

The pace of scientific development and theoretical advancements is often reflected in the number of papers published annually. Fig. 2, A illustrates the annual count of articles, showing a peak in 2008 with 10 influential publications. Fig. 2, B highlights that these highly cited manuscripts span several decades, while fig. 2, C visualizes the relationship between the year of publication and key citation metrics: total citations, average citations per paper, and the number of articles. The highest total citations occurred in 2006 (26,424 citations), while 2017 had the lowest (1,949 citations). The highest average citation per article was observed in 2007 (2,997.8 citations), with the lowest in

2013 (1,072 citations). Table S3 (refer to the online appendix) demonstrated that cell morphology research was most prolific between 1998 and 2012, with notable peaks in the periods 1998–2002 and 2003–2007, based on the number of articles and citation metrics.

Countries or Regions, Institutions, and Authors

A total of 443 authors contributed to the top 100 most-cited papers in cell morphology. The most prolific author was CHEN CS, with four publications, followed by CATTERALL WA, DISCHER DE, DUPONT S, GEIGER B, LANDER ES, MACKINNON R, and PICCOLI S, each contributing three publications (fig. 3, A). In terms of local citations, DISCHER DE led with 22 citations, followed by GEIGER B with 17 citations (fig. 3, B). The consistent productivity of authors such as CHEN CS, CATTERALL WA, GEIGER B, and LANDER ES over more than eight years is illustrated in fig. 3, C. CHEN CS also ranked highest in terms of H-index with a score of 4 (fig. 3, D).

Single-country publications (SCP) are most prominent in the USA, indicating its strong independent research capacity (fig. 4, A). However, multiple-country publications (MCP) were notable in countries like Germany, Italy, Switzerland, and the UK, demonstrating strong international collaborations that contribute to advancing the field of cell morphology. Fig. 5, A shows that the USA was the most cited country with 130,540 citations, followed by the UK (1,745 citations) and Germany (1,380 citations). In terms of publication count, the USA led with 195 papers, followed by Germany (21 papers), Italy (14 papers), and the UK (12 papers) (fig. 5, C). International collaboration was analyzed based on country and institution affiliations. The three-field map (fig. S2, A (refer to the online appendix)) revealed that most authors and affiliations were related to USA, with many authors affiliated with Harvard University.

Fig. S2, B illustrates the bibliographic coupling between countries involved in the top 100 most-cited papers in cell morphology. The United States ranks first with 70 publications, followed by Germany [121] and the United Kingdom [1]. The analysis revealed that the United States is the leading contributor, significantly surpassing other countries in terms of both the number of publications and their impact. This dominance is reflected in extensive research output and collaborations with institutions worldwide. Other notable contributors include the United Kingdom, Germany, and Japan, which also demonstrate substantial contributions and strong international research collaborations. The most prolific institutions include the Harvard University, University of California, and the University of Pennsylvania, all of which have significantly contributed to high-impact research (fig. S2, C).

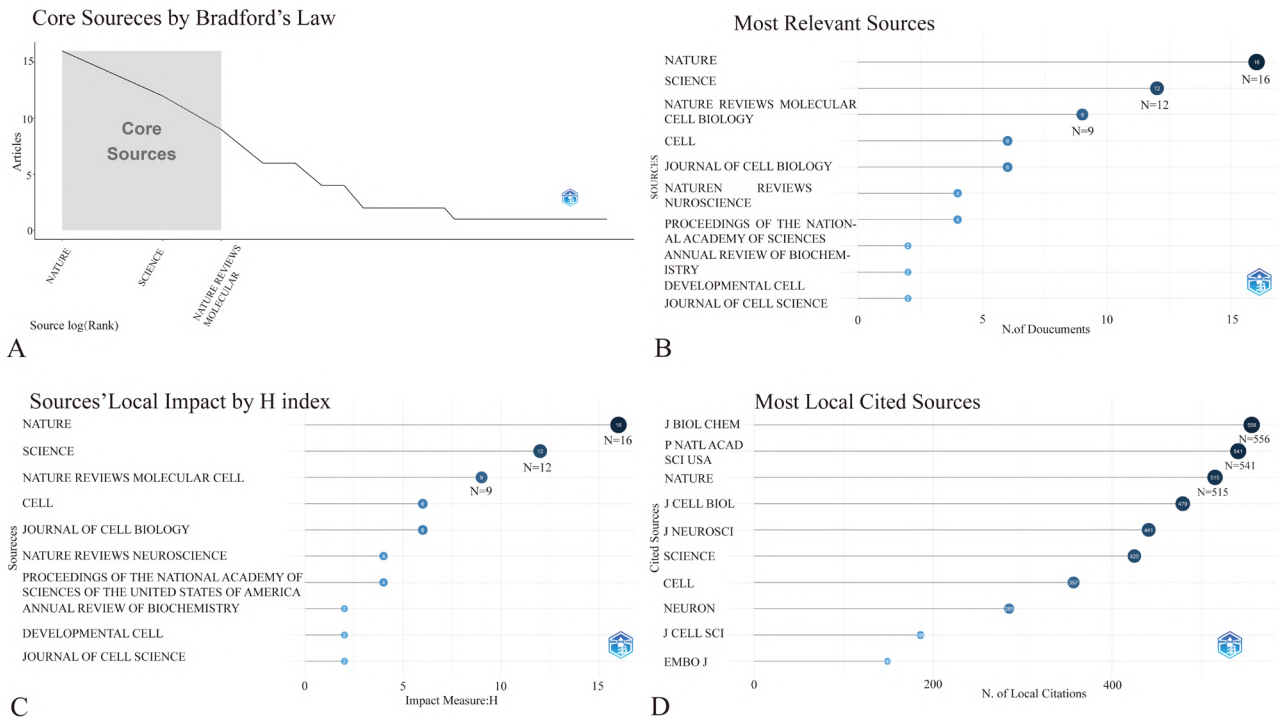


Fig. 1. (A) The top 10 Core journals by Bradford's Law. (B) The number of publications in the top 10 journals. (C) The sources' local impact analysis and visualization among the top 10 journals by H index. (D) The most cited sources analysis in the top 10 journals

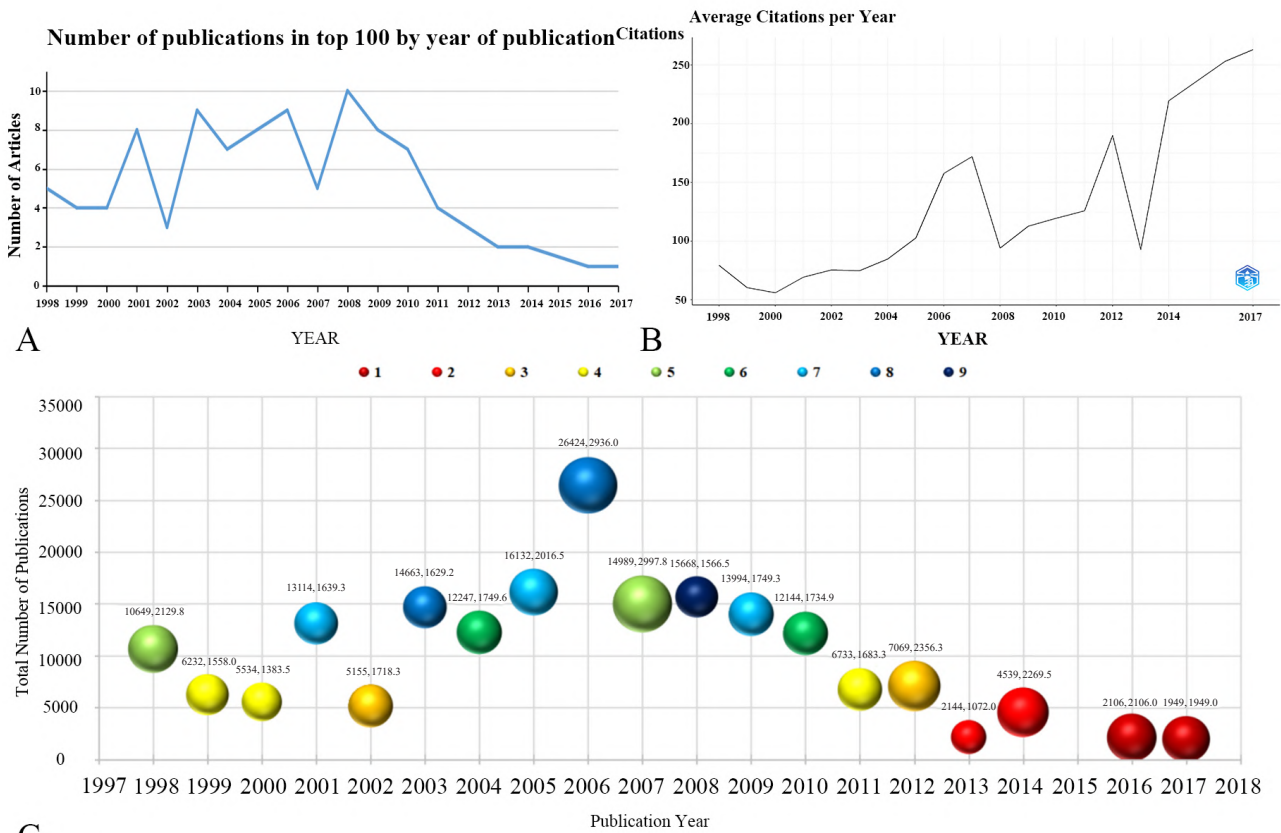


Fig. 2. (A) Line chart of the top 100 publications by year of publication. (B) The average citation trend per year in the top 100 publications. (C) Bubble chart of the year of publication and the top 100 cited articles

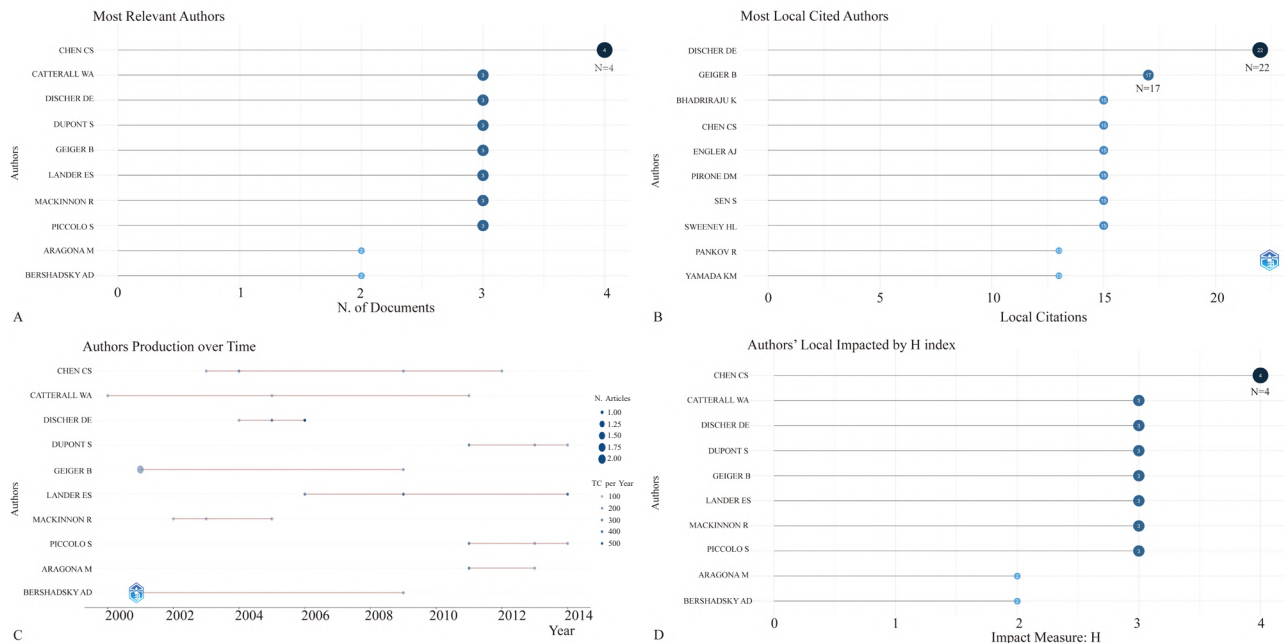


Fig. 3. (A) The top 10 authors on cell morphology in the top 100 publications. (B) The rank of the top 10 authors based on the most local citations in the top 100 publications. (C) The publication trend of the top 10 authors from 2000 to 2014. (D) The top 10 authors based on the local impact by H index

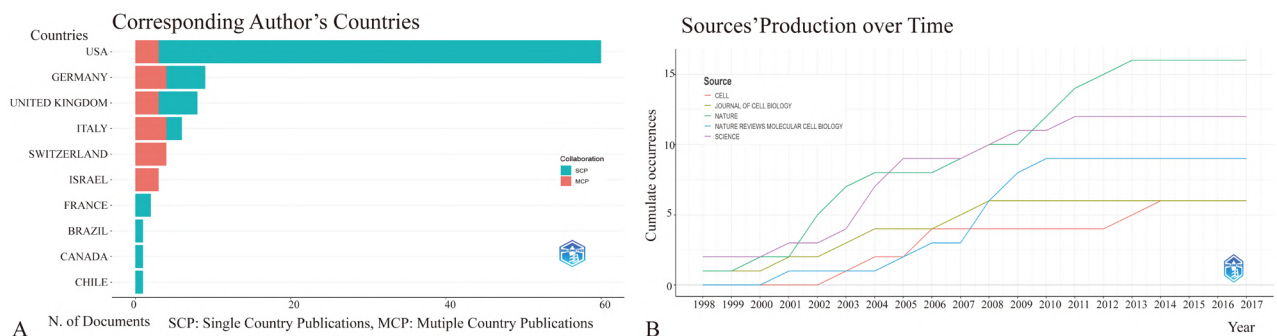


Fig. 4. (A) The top 10 countries visualization studying cell morphology. (B) The sources' production in the top 5 journals from 1998 to 2017

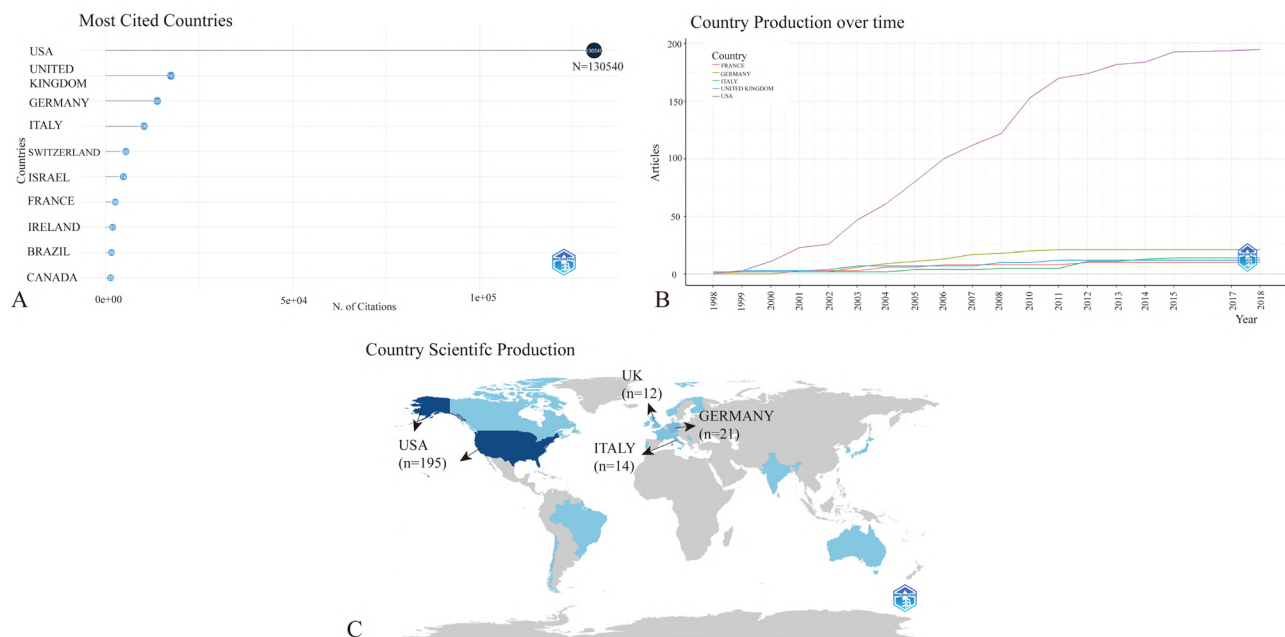


Fig. 5. (A) The citation and visualization analysis among top 10 countries with the publications on cell morphology in the top 100 publications. (B) The publications trend in the field of cell morphology among the top 5 countries from 1998 to 2018. (C) Geographic distribution of global publications on cell morphology in the top 100 publications

Fig. S2, D demonstrates the co-authorship network among the top-cited articles, indicating a high level of collaboration among leading researchers and institutions. Authors were divided into 12 clusters, primarily clustered by Discher, D.E., and Dupont, S. Discher, D.E.'s main contributions are in the mechanical interactions between cells and cellular microenvironment, primarily conducting research in the United States with collaborators mostly from the same country. Dupont, S. focuses on YAP/TAZ signaling and mechanosensing mechanisms, with a geographically diverse set of collaborators and varied research topics. Both Discher, D.E. and Dupont, S. have made substantial contributions to the field, as evidenced by their frequent authorship and co-authorship in high-impact publications.

References Analysis and Keywords

Fig. S3, A (refer to the online appendix) highlights the most locally cited references in cellular morphometry. Studies like Balaban (2001) and Chrzaonowskawodnicka (1996) stand out as the most frequently cited, showcasing their foundational impact on subsequent research. Fig. S3, B (refer to the online appendix) depicts a significant rise in reference citations between 1984 and 2002, reflecting a period of rapid growth and scholarly interest in the field. Fig. S4A and fig. S4, B (refer to the online appendix) present a visual analysis of the most frequently occurring keywords in the top 100 most-cited articles. Terms like “extracellular matrix” and “focal adhesions” are prominently displayed, indicating a concentrated focus on cell structure and adhesion mechanisms. Keywords such as “in vitro” and “in vivo” highlight the balance between experimental models and real biological environments. Other key terms, including “stem cells,” “long-term potentiation,” “expression,” and “differentiation,” underscore critical aspects of cellular function and development. Additionally, terms like “endoplasmic reticulum,” “actin stress fibers,” and “fibroblasts” illustrate the diverse cellular components and mechanisms being studied in this domain.

Discussion

In this study, we employed bibliometric methods to analyze the 100 most cited articles in cell morphology, covering publications from the inception of the field up to April 16, 2023. These articles primarily investigated molecular networks and cellular behaviors associated with cell morphology, including topics such as migration, adhesion, apoptosis, differentiation, cytoskeletal rearrangement, gene/protein regulation, and microenvironmental influences. Prior to 1997, the annual publication counts

in cell morphology were relatively low. However, starting from 1998, there was a noticeable increase in the number of related papers, with a peak observed around 2017. The bibliometric analysis further highlighted the sustained interest of the research community in cell morphology. The top 10 articles with the highest citation counts have collectively garnered over 3200 citations, underscoring the field's significance. Given their impact, it was crucial to continue focusing on in-depth research across various domains within cell morphology.

The recognition of aberrant cell shapes as disease markers dates back to the late 19th century, sparking the early development of cytomorphology [122]. By the mid-20th century, techniques such as fine-needle aspiration began using cell and nuclear morphology as diagnostic tools for cancer detection, marking a significant milestone in clinical applications [123]. Entering the 21st century, research in cell morphology has progressed rapidly, revealing deeper connections between cell shape and behaviors such as differentiation, adhesion, and apoptosis. These discoveries have expanded our understanding of how cellular structure influences biological function. Building on these foundations, fig. S5 (refer to the online appendix) presented an updated framework that integrated the essential aspects of cell morphology. It highlighted the role of key cellular components, such as the cytoskeleton and extracellular matrix, in maintaining cell structure and driving functional outcomes. The framework also mapped the current applications of cell morphology, particularly in disease diagnosis, drug development, and regenerative medicine. Additionally, the framework pointed to future directions for the field, emphasizing its intersection with areas like cancer research, neuroscience, and bioinformatics. While these findings aligned with established knowledge in cytomorphology, our study offered a more detailed, structured visualization of how cell morphology contributed to broader biological processes. The comprehensive nature of fig. S5 not only underscored the importance of morphology in cellular biology but also served as a roadmap for future interdisciplinary research. By focusing on real-time morphological changes and their computational modeling, future studies could further explore how these dynamics impacted cellular behavior in different contexts, such as tissue regeneration and cancer metastasis. This approach could lead to the development of novel therapeutic strategies and diagnostic tools based on cellular morphology.

The most cited article, titled ‘Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification,’ published in 2006, received 9832 citations. This article provided valuable insights into the contractility and sensitivity of stem cells to the mechanical microenvironment, emphasizing the crucial role

of matrix elasticity in directing stem cell lineage specification and behavior through well-controlled signals. Meanwhile, studies including article [27] discovered that observing cell morphology revealed how cells reacted to varying extracellular matrix stiffness [5, 121]. These studies illustrated how microenvironmental cues closely connect with cell shapes. Surgeons could leverage these insights into the mechanical properties of tissues and cells to improve organ transplantation and stem cell therapy, where the mechanical microenvironment plays a crucial role in patient recovery and tissue integration. The second most cited article provided a comprehensive overview of apoptosis, covering its morphology, biochemistry, role in health and disease, detection methods, and potential alternative forms. In addition, as shown in tab.1, the articles [43, 55, 79] and [98] studied programmed cell death (PCD). As a foundation for studying PCD, morphological analysis remains crucial in understanding the various types of cell death processes, wherein specific vesicles activated by intracellular and extracellular stimuli contributed to the rupture of the cell membrane, subsequently leading to the release of cellular contents [124]. Observation and analysis of cell morphology offered indirect but crucial understanding of the phenotypic characteristics of organisms, providing important reference information for phenotypic research.

The actin cytoskeleton played an important role in the alterations of cell morphology. Ranked third among the top 100 most cited articles, the 1998 publication titled “Rho GTPases and the Actin Cytoskeleton” recorded a total of 5101 citations. This study aimed to elucidate the molecular basis of the actin cytoskeleton, which is crucial for various biological functions in eukaryotic cells. Members of the Rho family of small guanosine triphosphatases (GTPases) were identified as key regulators of the actin cytoskeleton, as evidenced by the findings in articles [33] and [76]. Furthermore, their interactions with multiple target proteins facilitated the coordinated control of diverse cellular activities, including gene transcription and adhesion. Concomitant changes in the actin and microtubule cytoskeletons, microtubule dynamics, and cell morphology were observed to be interconnected [125]. Notably, Rho GTPases and the rearrangement of the actin cytoskeleton were intimately linked to cell morphology studies. Mechanistically, Rho GTPases functioned as molecular switches, relaying signals from cell surface receptors to intracellular effectors, ultimately leading to alterations in cellular behavior and morphology [126]. Recent investigations, including articles [32], [118], and [119] validated the positive role of Rho in YAP/TAZ activation and dephosphorylation, revealing that Rho GTPases could modulate YAP/TAZ activity [118]. These dis-

coveries suggested that there were still critical components of the YAP/TAZ pathway that impact cell morphology and remained to be explored.

The topic of automated cell image analysis gained significant attention due to advancements in image processing technology and algorithms. The open-source CellProfiler project, published in 2006 [34], described a powerful and flexible platform for high-throughput cell image analysis. Prior to this, ImageJ/NIH Image was the only open-source option [127]. Article [51] reviewed the most effective applications of deep learning techniques for developing a classification system to analyze medical images. Microscopy had long been a primary method for studying cellular shapes, but there was a bottleneck at the image analysis stage [128]. Automated image cytometry was preferred over manual analysis as it offered consistent, quantitative measures for each cell, capturing heterogeneity in individual responses, and simultaneously assessing cell shape, size, protein localization, and texture [129]. Multiparametric single-cell data obtained from various types of instruments proved to be more effective than whole-population data (such as western blots or mRNA expression chips) for tasks like clustering genes [130], deriving causal networks [131], classifying protein localization [132], and diagnosing disease [133]. Individual cell measurements could uncover differences in samples that might be masked in whole-population measures. Researchers utilized custom programs written in commercial software (such as MetaMorph, ImagePro Plus, MATLAB) or Java to identify, measure, and track cells in images and time-lapse movies [134]. The increasing availability of single-cell data continued to drive future research in evaluating information content in a data-driven manner. The advanced imaging technologies allowed for detailed cellular and subcellular visualization, which was critical during intraoperative decision-making. Pathologists were able to utilize real-time imaging to guide surgeons in removing cancerous tissues more precisely, ensuring a more effective and targeted approach.

In this analysis, the 100 most-cited articles were published in 43 journals, with impact factors ranging from 1.5 to 112.7. Of these journals, 93.02 % were categorized in the Q1 and Q2 quartiles. Only three journals were from the Q3 and Q4 categories: Journal of Cell Science, Molecular Biology of The Cell, and Toxicologic Pathology. Forty-nine percent of the most-cited articles were published in eight journals with impact factors exceeding 50. Nature Reviews Mol Cell Biol had the highest impact factor of 112.7. The substantial contributions from Nature, Science, Nature Reviews Mol Cell Biol, and Cell underscored the pivotal role of high-impact journals in advancing cytomorphology research and high-

lighted the importance of cell morphology studies in the scientific community. Researchers exhibited a preference for submitting high-quality articles to journals with high impact factors. Consequently, articles published in these journals tended to receive a greater number of citations. Authors of the top 100 most-cited articles were from 17 different countries. Researchers from around the world, particularly in North America and Europe, were heavily involved in studying cell morphology changes and development. Scholars from the University of California, Harvard University, and the University of Pennsylvania showed significant interest in cell morphological studies. Professor Dennis E. Discher from the University of Pennsylvania published the most articles and gained the highest number of citations (3 publications, 16,060 total citations). Discher's work highlighted the complex interplay between cell shape and the extracellular matrix. Authoritative scholarships and key institutions contributing to cell morphology research were elucidated. These findings provided new readers with an accessible overview of cell shapes, their natural history, and trends within the field of cell morphology.

This research revealed a prominent interest in exploring the interplay between microenvironment cues and cell morphology. The pivotal role of microenvironment-related factors in shaping cell morphology likely stemmed from intricate heterogeneity. The microenvironment comprised a vast array of components forming a complex, three-dimensional supramolecular framework. The body's ability to generate a nearly inexhaustible array of microenvironment cues, derived from post-transcriptional splicing of matrix protein-encoding mRNAs and extensive post-translational modifications, enhanced this complexity [135]. The microenvironment was dynamic, responding to perturbations while also remodeling and renewing itself. These dynamic changes significantly influenced cell shapes during all developmental stages [136]. Furthermore, the potential of automated image analysis for increasing the availability of single-cell data drove future research. With advancements in imaging analysis and microscope imaging techniques, the molecular mechanisms of the microstructure were poised to become a key research focus.

Undoubtedly, there were some limitations to our analysis. First, as publications were filtered according to citation numbers, recently published articles with significant impact in the field might have been overlooked and excluded due to their relatively low citation counts. Second, the analysis included various types of papers, such as reviews and articles, which might have introduced omission bias. Third, we only included publications in English recorded on the Web of Science, potentially omitting significant works in other languages or databases.

Conclusion

Cell morphology plays a crucial role in understanding cellular function, disease progression, and tissue development, making it a significant and rapidly evolving research field. This bibliometric analysis highlights key research areas in cell morphology, particularly the mechanical microenvironment, stem cell behavior, and advanced imaging technologies. While these fields are established, our study offers new perspectives on global collaboration trends and the integration of bioinformatics with real-time morphological data, which have the potential to transform surgical decision-making. Future research should focus on applying these advancements to develop predictive models that enhance personalized surgical interventions, bridging the gap between fundamental cellular research and practical clinical applications in areas such as cancer surgery and tissue engineering. This study provides a reference and a new perspective for future research in cell morphology.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This work was supported by the Key Laboratory of Tumor Immunology and Pathology–Army Medical University, Ministry of Education (2021jsz704); the Natural Science Foundation of China (81702161, 82011530050, 72304207), the Science & Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (NO. 2022KJ156), the New Teachers' Research Program of TUTCM (NO. XJS2022101).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study is based on publicly available bibliometric data and does not involve human participants, personal data, or any activity requiring ethical approval.

Authors' contributions

The authors confirm that their contributions meet the authorship criteria established by the ICMJE.

Lin Y.: Study conception and design, data analysis and interpretation, manuscript drafting, development of the research methodology, critical revision of the work, and final approval of the manuscript for publication. Lin Y.:

Zhang Ch.: Study conception and design, data analysis and interpretation, literature review, development of the research methodology, scientific editing, and final approval of the manuscript for publication.

Li Y., Wu H., Li Sh., Cai J., Wang J.: Study conception and design, data analysis and interpretation, literature review, development of the research methodology, technical editing, statistical analysis, and scientific editing.

Kalacheva E.A., Filin A.A., Ch Ding, Shkap M.O.: Data analysis and interpretation, technical editing, reference management, and scientific editing.

Musaev E.R., Ivanov S.A., Zhavoronkov L.P.: Study conception and design, literature review, development of the research methodology, and final approval of the manuscript for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hajdu S.I. Cytology from antiquity to papanicolaou. *Acta Cytol.* 1977; 21(5): 668-676.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/341630>.
- Pizzi M., Chaviano F., Rugge M., et al. A lucky mistake: the splenic glands of marcello malpighi. *Hum Pathol.* 2018; 72: 191-195.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.11.007>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29175516>.
- Oikonomou C.M., Jensen G.J. Cellular electron cryotomography: toward structural biology in situ. *Annu Rev Biochem.* 2017; 86: 873-896.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044741>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426242>.
- Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2014; 15(12): 786-801.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm3904>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25415508>.
- Skillin N.P., Kirkpatrick B.E., Herbert K.M., et al. Stiffness anisotropy coordinates supracellular contractility driving long-range myotube-ecm alignment. *Biorxiv: The Preprint Server for Biology.* 2023; 2023-2028.-DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.08.08.552197>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37609145>.
- Vining K.H., Mooney D.J. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2017; 18(12): 728-742.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.108>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29115301>.
- Bemmerlein L., Deniz I.A., Karbanová J., et al. Decoding single cell morphology in osteotropic breast cancer cells for dissecting their migratory, molecular and biophysical heterogeneity. *Cancers (Basel).* 2022; 14(3): 603.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14030603>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158871>.
- Burgess J., Nirschl J.J., Zanellati M., et al. Orientation-invariant autoencoders learn robust representations for shape profiling of cells and organelles. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 1022.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45362-4>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38310122>.
- Phillip J.M., Han K., Chen W., et al. A robust unsupervised machine-learning method to quantify the morphological heterogeneity of cells and nuclei. *Nat Protoc.* 2021; 16(2): 754-774.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41596-020-00432-x>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33424024>.
- Yin C., Zhang J., Guan W., et al. High expression of clec11a predicts favorable prognosis in acute myeloid leukemia. *Front Oncol.* 2021; 11: 608932.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.608932>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33747924>.
- Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(10): 1440-1454.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.08.010>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26434969>.
- Bray M., Singh S., Han H., et al. Cell painting, a high-content image-based assay for morphological profiling using multiplexed fluorescent dyes. *Nat Protoc.* 2016; 11(9): 1757-1774.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.105>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27560178>.
- Cimini B.A., Chandrasekaran S.N., Kost-Alimova M., et al. Optimizing the cell painting assay for image-based profiling. *Nat Protoc.* 2023; 18(7): 1981-2013.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41596-023-00840-9>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37344608>.
- Meijering E., Carpenter A.E., Peng H., et al. Imagining the future of bioimage analysis. *Nat Biotechnol.* 2016; 34(12): 1250-1255.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt.3722>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926723>.
- He S., Sillah M., Cole A.R., et al. D-mains: a deep-learning model for the label-free detection of mitosis, apoptosis, interphase, necrosis, and senescence in cancer cells. *Cells.* 2024; 13(12): 1004.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13121004>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38920634>.
- Sun M.G., Williams J., Munoz-Pinedo C., et al. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2007; 9(9): 1057-1065.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb1630>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721514>.
- Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2010; 11(12): 872-884.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm3013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21102612>.
- Scarpetta V., Bodaleo F., Salio C., et al. Morphological and mitochondrial changes in murine choroid plexus epithelial cells during healthy aging. *Fluids Barriers Cns.* 2023; 20(1): 19.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00420-9>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36918889>.
- Prasad A., Alizadeh E. Cell form and function: interpreting and controlling the shape of adherent cells. *Trends Biotechnol.* 2019; 37(4): 347-357.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.09.007>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316557>.
- Li H., Wu H., Abakumov M.A., et al. The 100 most cited papers on bone metastasis: a bibliometric analysis. *J Bone Oncol.* 2022; 35: 100443.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100443>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35815184>.
- Shi S., Gao Y., Sun Y., et al. The top-100 cited articles on biomarkers in the depression field: a bibliometric analysis. *Psychology, Health & Medicine.* 2021; 26(5): 533-542.-DOI: <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1752924>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290683>.
- Kanchanawong P., Shtengel G., Pasapera A.M., et al. Nanoscale architecture of integrin-based cell adhesions. *Nature.* 2010; 468(7323): 580-584.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09621>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107430>.
- Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell.* 2006; 126(4): 677-689.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.044>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923388>.
- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4): 495-516.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562483>.
- Hall A. Rho gtpases and the actin cytoskeleton. *Science (New York, N.Y.).* 1998; 279(5350): 509-514.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.279.5350.509>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9438836>.
- Lieberman-Aiden E., van Berkum N.L., Williams L., et al. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science (New York, N.Y.).* 2009; 326(5950): 289-293.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1181369>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815776>.

27. Discher D.E., Janmey P., Wang Y. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science (New York, N.Y.)*. 2005; 310(5751): 1139-1143.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1116995>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293750>.
28. Bernstein B.E., Mikkelsen T.S., Xie X., et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell*. 2006; 125(2): 315-326.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.041>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16630819>.
29. Dixon J.R., Selvaraj S., Yue F., et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature*. 2012; 485(7398): 376-380.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11082>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22495300>.
30. Ridley A.J., Schwartz M.A., Burridge K., et al. Cell migration: integrating signals from front to back. *Science (New York, N.Y.)*. 2003; 302(5651): 1704-1709.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1092053>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657486>.
31. Rao S.S.P., Huntley M.H., Durand N.C., et al. A 3d map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell*. 2014; 159(7): 1665-1680.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.021>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497547>.
32. Dupont S., Morsut L., Aragona M., et al. Role of yap/taz in mechanotransduction. *Nature*. 2011; 474(7350): 179-183.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10137>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21654799>.
33. Mcbeath R., Pirone D.M., Nelson C.M., et al. Cell shape, cytoskeletal tension, and rhoa regulate stem cell lineage commitment. *Dev Cell*. 2004; 6(4): 483-495.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(04\)00075-9](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(04)00075-9).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15068789>.
34. Carpenter A.E., Jones T.R., Lamprecht M.R., et al. Cellprofiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes. *Genome Biol*. 2006; 7(10): R100.-DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2006-7-10-r100>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17076895>.
35. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010; 119(1): 7-35.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20012068>.
36. Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008; 20(2): 86-100.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18162407>.
37. Paszek M.J., Zahir N., Johnson K.R., et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell*. 2005; 8(3): 241-254.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.08.010>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169468>.
38. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*. 2010; 62(3): 405-496.-DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716669>.
39. Kern S., Eichler H., Stoeve J., et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*. 2006; 24(5): 1294-1301.-DOI: <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0342>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16410387>.
40. Cukierman E., Pankov R., Stevens D.R., et al. Taking cell-matrix adhesions to the third dimension. *Science (New York, N.Y.)*. 2001; 294(5547): 1708-1712.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1064829>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11721053>.
41. van Praag H., Schinder A.F., Christie B.R., et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*. 2002; 415(6875): 1030-1034.-DOI: <https://doi.org/10.1038/4151030a>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11875571>.
42. He L., He X., Lim L.P., et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature*. 2007; 447(7148): 1130-1134.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05939>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554337>.
43. Shintani T., Klionsky D.J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science (New York, N.Y.)*. 2004; 306(5698): 990-995.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1099993>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15528435>.
44. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews. Cancer*. 2016; 16(9): 582-598.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550820>.
45. Nelson W.J., Nusse R. Convergence of wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science (New York, N.Y.)*. 2004; 303(5663): 1483-1487.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1094291>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15001769>.
46. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *The Journal of Cell Biology*. 2007; 176(2): 231-241.-DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210947>.
47. Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol*. 2001; 22(11): 633-640.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)02060-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)02060-9).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11698225>.
48. Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A., et al. Unmutated ig v(h) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94(6): 1848-1854.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477713>.
49. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012; 18(7): 1028-1040.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2807>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772564>.
50. Kocher A.A., Schuster M.D., Szabolcs M.J., et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001; 7(4): 430-436.-DOI: <https://doi.org/10.1038/86498>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11283669>.
51. Shen D., Wu G., Suk H. Deep learning in medical image analysis. *Annu Rev Biomed Eng*. 2017; 19: 221-248.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044442>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301734>.
52. Mitra S.K., Hanson D.A., Schlaepfer D.D. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nature Reviews. Mol Cell Biol*. 2005; 6(1): 56-68.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm1549>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15688067>.
53. Fischer D., Li Y., Ahlemeyer B., et al. In vitro cytotoxicity testing of polycations: influence of polymer structure on cell viability and hemolysis. *Biomaterials*. 2003; 24(7): 1121-1131.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00445-3](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00445-3).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12527253>.
54. Huang B., Wang W., Bates M., et al. Three-dimensional super-resolution imaging by stochastic optical reconstruction

- microscopy. *Science (New York, N.Y.)*. 2008; 319(5864): 810-813.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1153529>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18174397>.
55. Taylor R.C., Cullen S.P., Martin S.J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2008; 9(3): 231-241.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm2312>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073771>.
 56. Geiger B., Spatz J.P., Bershadsky A.D. Environmental sensing through focal adhesions. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2009; 10(1): 21-33.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm2593>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19197329>.
 57. Rizzuto R., Pinton P., Carrington W., et al. Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca^{2+} responses. *Science (New York, N.Y.)*. 1998; 280(5370): 1763-1766.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.280.5370.1763>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9624056>.
 58. Geiger B., Bershadsky A., Pankov R., et al. Transmembrane crosstalk between the extracellular matrix--cytoskeleton crosstalk. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2001; 2(11): 793-805.-DOI: <https://doi.org/10.1038/35099066>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11715046>.
 59. Catterall W.A. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000; 16: 521-555.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.521>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11031246>.
 60. Long S.B., Campbell E.B., Mackinnon R. Crystal structure of a mammalian voltage-dependent shaker family K^{+} channel. *Science (New York, N.Y.)*. 2005; 309(5736): 897-903.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1116269>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16002581>.
 61. Fletcher D.A., Mullins R.D. Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature*. 2010; 463(7280): 485-492.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08908>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110992>.
 62. Yeung T., Georges P.C., Flanagan L.A., et al. Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesion. *Cell Motility and the Cytoskeleton*. 2005; 60(1): 24-34.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cm.20041>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15573414>.
 63. de Brito O.M., Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature*. 2008; 456(7222): 605-610.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07534>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052620>.
 64. Parkinson G.N., Lee M.P.H., Neidle S. Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric dna. *Nature*. 2002; 417(6891): 876-880.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature755>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12050675>.
 65. Vogel V., Sheetz M. Local force and geometry sensing regulate cell functions. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2006; 7(4): 265-275.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm1890>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607289>.
 66. Anderson R.G. The caveolae membrane system. *Annu Rev Biochem.* 1998; 67: 199-225.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.199>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9759488>.
 67. Tan J.L., Tien J., Pirone D.M., et al. Cells lying on a bed of microneedles: an approach to isolate mechanical force. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(4): 1484-1489.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0235407100>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12552122>.
 68. Da Silva Meirelles L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci.* 2006; 119(Pt 11): 2204-2213.-DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.02932>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16684817>.
 69. Jiang Y., Lee A., Chen J., et al. X-ray structure of a voltage-dependent K^{+} channel. *Nature*. 2003; 423(6935): 33-41.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01580>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12721618>.
 70. Debnath J., Muthuswamy S.K., Brugge J.S. Morphogenesis and oncogenesis of mcf-10a mammary epithelial acini grown in three-dimensional basement membrane cultures. *Methods (San Diego, Calif.)*. 2003; 30(3): 256-268.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1046-2023\(03\)00032-x](https://doi.org/10.1016/s1046-2023(03)00032-x).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12798140>.
 71. Voges D., Zwickl P., Baumeister W. The 26s proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem.* 1999; 68: 1015-1068.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.1015>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10872471>.
 72. Champion J.A., Mitragotri S. Role of target geometry in phagocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(13): 4930-4934.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0600997103>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549762>.
 73. Guilak F., Cohen D.M., Estes B.T., et al. Control of stem cell fate by physical interactions with the extracellular matrix. *Cell Stem Cell*. 2009; 5(1): 17-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.06.016>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19570510>.
 74. Cross S.E., Jin Y., Rao J., et al. Nanomechanical analysis of cells from cancer patients. *Nat Nanotechnol.* 2007; 2(12): 780-783.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.388>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18654431>.
 75. Kilian K.A., Bugarija B., Lahn B.T., et al. Geometric cues for directing the differentiation of mesenchymal stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(11): 4872-4877.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0903269107>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194780>.
 76. Ren X.D., Kiosses W.B., Schwartz M.A. Regulation of the small gtp-binding protein rho by cell adhesion and the cytoskeleton. *The Embo Journal*. 1999; 18(3): 578-585.-DOI: <https://doi.org/10.1093/emboj/18.3.578>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9927417>.
 77. Kopen G.C., Prockop D.J., Phinney D.G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(19): 10711-10716.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.19.10711>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485891>.
 78. Murata K., Mitsuoka K., Hirai T., et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature*. 2000; 407(6804): 599-605.-DOI: <https://doi.org/10.1038/35036519>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034202>.
 79. Frank S., Gaume B., Bergmann-Leitner E.S., et al. The role of dynamin-related protein 1, a mediator of mitochondrial fission, in apoptosis. *Dev Cell*. 2001; 1(4): 515-525.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00055-7](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00055-7).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703942>.
 80. McBride H.M., Neuspiel M., Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Current Biology: Cb.* 2006; 16(14): R551-R560.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.054>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860735>.
 81. Butcher D.T., Alliston T., Weaver V.M. A tense situation: forcing tumour progression. *Nature Reviews. Cancer*. 2009;

- 9(2): 108-122.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2544>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165226>.
82. Vicente-Manzanares M., Ma X., Adelstein R.S., et al. Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2009; 10(11): 778-790.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm2786>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851336>.
 83. Smirnova E., Griparic L., Shurland D.L., et al. Dynamin-related protein drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. *Mol Biol Cell.* 2001; 12(8): 2245-2256.-DOI: <https://doi.org/10.1091/mbc.12.8.2245>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11514614>.
 84. Axe E.L., Walker S.A., Manifava M., et al. Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *The Journal of Cell Biology.* 2008; 182(4): 685-701.-DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.200803137>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18725538>.
 85. Korpala M., Lee E.S., Hu G., et al. The mir-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2. *The Journal of Biological Chemistry.* 2008; 283(22): 14910-14914.-DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.C800074200>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18411277>.
 86. Engler A.J., Griffin M.A., Sen S., et al. Myotubes differentiate optimally on substrates with tissue-like stiffness: pathological implications for soft or stiff microenvironments. *The Journal of Cell Biology.* 2004; 166(6): 877-887.-DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.200405004>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364962>.
 87. Friedman J.R., Lackner L.L., West M., et al. Er tubules mark sites of mitochondrial division. *Science (New York, N.Y.).* 2011; 334(6054): 358-362.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1207385>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885730>.
 88. Ravelli R.B.G., Gigant B., Curmi P.A., et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. *Nature.* 2004; 428(6979): 198-202.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02393>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15014504>.
 89. Dutzler R., Campbell E.B., Cadene M., et al. X-ray structure of a ClC chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. *Nature.* 2002; 415(6869): 287-294.-DOI: <https://doi.org/10.1038/415287a>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796999>.
 90. Munro S. Lipid rafts: elusive or illusive? *Cell.* 2003; 115(4): 377-388.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00882-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00882-1).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14622593>.
 91. Volterra A., Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nature Reviews. Neuroscience.* 2005; 6(8): 626-640.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1722>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16025096>.
 92. Baumann N., Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev.* 2001; 81(2): 871-927.-DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.871>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274346>.
 93. Holtmaat A., Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature Reviews. Neuroscience.* 2009; 10(9): 647-658.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2699>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19693029>.
 94. Hashizume H., Baluk P., Morikawa S., et al. Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness. *The American Journal of Pathology.* 2000; 156(4): 1363-1380.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65006-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65006-7).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10751361>.
 95. Ruston A., Saffrich R., Markovic I., et al. Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science (New York, N.Y.).* 2004; 303(5660): 1007-1010.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1093133>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14963329>.
 96. Pittenger C., Duman R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2008; 33(1): 88-109.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851537>.
 97. Erices A., Conget P., Minguell J.J. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol.* 2000; 109(1): 235-242.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.01986.x>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848804>.
 98. Gomes L.C., Di Benedetto G., Scorrano L. During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability. *Nat Cell Biol.* 2011; 13(5): 589-598.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb2220>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21478857>.
 99. Mattila P.K., Lappalainen P. Filopodia: molecular architecture and cellular functions. *Nature Reviews. Mol Cell Biol.* 2008; 9(6): 446-454.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm2406>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18464790>.
 100. Perry V.H., Nicoll J.A.R., Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neurology.* 2010; 6(4): 193-201.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.17>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20234358>.
 101. Roozendaal B., McEwen B.S., Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews. Neuroscience.* 2009; 10(6): 423-433.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2651>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19469026>.
 102. Baker B.M., Chen C.S. Deconstructing the third dimension: how 3D culture microenvironments alter cellular cues. *J Cell Sci.* 2012; 125(Pt 13): 3015-3024.-DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.079509>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797912>.
 103. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res.* 2007; 100(2): 158-173.-DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17272818>.
 104. Ingber D.E. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *Faseb Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2006; 20(7): 811-827.-DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.05-5424rev>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675838>.
 105. Arber S., Barbayannis F.A., Hanser H., et al. Regulation of actin dynamics through phosphorylation of cofilin by LIM-kinase. *Nature.* 1998; 393(6687): 805-809.-DOI: <https://doi.org/10.1038/31729>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9655397>.
 106. Liao M., Cao E., Julius D., et al. Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature.* 2013; 504(7478): 107-112.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12822>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305160>.

107. Wolf K., Mazo I., Leung H., et al. Compensation mechanism in tumor cell migration: mesenchymal-amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis. *The Journal of Cell Biology*. 2003; 160(2): 267-277.-DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.200209006>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12527751>.
108. Riveline D., Zamir E., Balaban N.Q., et al. Focal contacts as mechanosensors: externally applied local mechanical force induces growth of focal contacts by an mdial-dependent and rock-independent mechanism. *The Journal of Cell Biology*. 2001; 153(6): 1175-1186.-DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.153.6.1175>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402062>.
109. Campagnola P.J., Loew L.M. Second-harmonic imaging microscopy for visualizing biomolecular arrays in cells, tissues and organisms. *Nat Biotechnol*. 2003; 21(11): 1356-1360.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt894>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14595363>.
110. Lemmon M.A. Membrane recognition by phospholipid-binding domains. *Nature Reviews. Mol Cell Biol*. 2008; 9(2): 99-111.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm2328>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18216767>.
111. Li Z., Okamoto K., Hayashi Y., et al. The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses. *Cell*. 2004; 119(6): 873-887.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.11.003>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15607982>.
112. Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2008; 9(3): 206-221.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2286>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270515>.
113. Guck J., Schinkinger S., Lincoln B., et al. Optical deformability as an inherent cell marker for testing malignant transformation and metastatic competence. *Biophys J*. 2005; 88(5): 3689-3698.-DOI: <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.045476>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15722433>.
114. Payandeh J., Scheuer T., Zheng N., et al. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature*. 2011; 475(7356): 353-358.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10238>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21743477>.
115. Catterall W.A., Goldin A.L., Waxman S.G. International union of pharmacology. Xlvii. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev*. 2005; 57(4): 397-409.-DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.57.4.4>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382098>.
116. Miyazawa A., Fujiyoshi Y., Unwin N. Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature*. 2003; 423(6943): 949-955.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01748>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12827192>.
117. Gaffen S.L. Structure and signalling in the il-17 receptor family. *Nature Reviews. Immunology*. 2009; 9(8): 556-567.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2586>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19575028>.
118. Piccolo S., Dupont S., Cordenonsi M. The biology of yap/taz: hippo signaling and beyond. *Physiol Rev*. 2014; 94(4): 1287-1312.-DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2014>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287865>.
119. Aragona M., Panciera T., Manfrin A., et al. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through yap/taz regulation by actin-processing factors. *Cell*. 2013; 154(5): 1047-1059.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.07.042>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954413>.
120. Harder T., Scheiffele P., Verkade P., et al. Lipid domain structure of the plasma membrane revealed by patching of membrane components. *The Journal of Cell Biology*. 1998; 141(4): 929-942.-DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.141.4.929>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9585412>.
121. Jiao A., Moerk C.T., Penland N., et al. Regulation of skeletal myotube formation and alignment by nanotopographically controlled cell-secreted extracellular matrix. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2018; 106(6): 1543-1551.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36351>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368451>.
122. Diamantis A., Beloukas A.I., Kalogeraki A.M., et al. A brief chronicle of cytology: from janssen to papanicolaou and beyond. *Diagn Cytopathol*. 2013; 41(6): 555-564.-DOI: <https://doi.org/10.1002/dc.22887>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22807413>.
123. Merck C., Hagmar B. Myxofibrosarcoma: a correlative cytologic and histologic study of 13 cases examined by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1980; 24(2): 137-144.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6154396>.
124. Zhou S., Liu J., Wan A., et al. Epigenetic regulation of diverse cell death modalities in cancer: a focus on pyroptosis, ferroptosis, cuproptosis, and disulfidptosis. *J Hematol Oncol*. 2024; 17(1): 22.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01545-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38654314>.
125. Zeng Y., Cao Y., Liu L., et al. Sept9_i1 regulates human breast cancer cell motility through cytoskeletal and rhoa/fak signaling pathway regulation. *Cell Death Dis*. 2019; 10(10): 720.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1947-9>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558699>.
126. Saykali B., Mathiah N., Nahaboo W., et al. Distinct mesoderm migration phenotypes in extra-embryonic and embryonic regions of the early mouse embryo. *Elife*. 2019; 8: e42434.-DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.42434>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950395>.
127. Girish V., Vijayalakshmi A. Affordable image analysis using nih image/imagej. *Indian J Cancer*. 2004; 41(1): 47.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15105580>.
128. Kiger A.A., Baum B., Jones S., et al. A functional genomic analysis of cell morphology using rna interference. *Journal of Biology*. 2003; 2(4): 27.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-4924-2-27>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14527345>.
129. Mcfarlin B.K., Venable A.S., Prado E.A., et al. Image-based flow cytometry technique to evaluate changes in granulocyte function in vitro. *Journal of Visualized Experiments: Jove*. 2014; 94: 52201.-DOI: <https://doi.org/10.3791/52201>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25591001>.
130. Vandenbon A., Diez D. A clustering-independent method for finding differentially expressed genes in single-cell transcriptome data. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 4318.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17900-3>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859930>.
131. Wendland K., Meisel A., Mergenthaler P. Investigating gene function for neuronal survival after metabolic stress using semi-automated fluorescence microscopy and automated image analysis. *Front Mol Neurosci*. 2018; 11: 393.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00393>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450034>.
132. Kraus O.Z., Grys B.T., Ba J., et al. Automated analysis of high-content microscopy data with deep learning. *Mol Syst Biol*. 2017; 13(4): 924.-DOI: <https://doi.org/10.15252>

- msb.20177551.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420678>.
133. Zhou Y., Flores S., Mansor S., et al. Spatially constrained kinetic modeling with dual reference tissues improves (18) F-flortaucipir PET in studies of Alzheimer disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48(10): 3172-3186.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05134-w>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599811>.
134. Zhou X., Cao X., Perlman Z., et al. A computerized cellular imaging system for high content analysis in monastrol suppressor screens. *J Biomed Inform*. 2006; 39(2): 115-125.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.05.008>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16011909>.
135. Cox T.R. The matrix in cancer. *Nature Reviews. Cancer*. 2021; 21(4): 217-238.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00329-7>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589810>.
136. Yamada K.M., Collins J.W., Cruz Walma D.A., et al. Extracellular matrix dynamics in cell migration, invasion and tissue morphogenesis. *Int J Exp Pathol*. 2019; 100(3): 144-152.-DOI: <https://doi.org/10.1111/iep.12329>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31179622>.

Received / 26.10.2025

Reviewed / 03.12.2025

Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Йиле Лин / Yile Lin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1836-4059>.
- Хуэйян Ли / Huiyang Li / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8903-6779>.
- Екатерина Александровна Калачева / Ekaterina A. Kalacheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1241-7116>.
- Александр Андреевич Филин / Alexander A. Filin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0654-0055>.
- Цзюнь Цай / Jun Cai / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-0317>.
- Сергей Анатольевич Иванов / Sergey A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.
- Леонид Петрович Жаворонков / Leonid P. Zhavoronkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5100-9118>.
- Эльмар Расимович Мусаев / Elmar R. Musaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1241-3019>.
- Матвей Олегович Шкап / Matthew O. Shkap / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2936-7029>.
- Шу Ли / Shu Li / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6380-4127>.
- Чэнь Дин / Chen Ding / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1719-3688>.
- Хайсяо У / Haixiao Wu / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2699-466X>.
- Чжао Чжан / Chao Zhang / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-8488>.
- Цзюнь Ван / Jun Wang / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5625-0509>.





© Р.Н. Мустафин

Влияние пищевых продуктов на развитие колоректального рака

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
 Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация

© Rustam N. Mustafin

The Impact of Food on the Development of Colorectal Cancer

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

Обзор литературы посвящен описанию пищевых продуктов и их компонентов, снижающих риск развития колоректального рака (КРР), механизмов действия данных компонентов, включая влияние на эпигенетические факторы и резистентность к химиотерапии. Метаанализы свидетельствуют о влиянии вегетарианской и средиземноморской диет, потребления помидор, пищевых волокон, овса, витамина D и чеснока на снижение риска КРР. В экспериментах на клеточных линиях КРР и на животных идентифицированы механизмы противоопухолевого действия множества компонентов пищевых растительных продуктов. К ним относятся бета-каротин овощей и фруктов, ликопин томатов, ингибиторы Боумана-Бирка и генистеин сои, бета-глюкан овса, сульфорафан капусты, куркумин, ресвератрол орехов и винограда, гесперидин и диметилнобилетин цитрусовых, кверцетин укропа и лука, сезамин кунжута. Описано влияние сульфорафана, куркумина, диаллилди-сульфида чеснока, дииндолилметана капусты брокколи, кукурбитацина В тыквы, эпигаллокатехина чая. Воздействуя на ДНК-метилтрансферазы и деметилазы гистонов, вещества оказывают влияние на эпигенетическую регуляцию клеток КРР. Куркумин, ресвератрол, кверцетин, витамин D, рыбий жир, грецкие орехи, полифенолы сливы и антоцианы черной малины влияют на экспрессию специфических микроРНК в канцерогенезе КРР, что свидетельствует о перспективе использования данных компонентов пищевых продуктов для разработки новых способов таргетной терапии КРР. Возможность комплексного применения описанных продуктов питания в лечении КРР связана также с потенцированием эффекта противоопухолевых препаратов и повышением чувствительности к ним клеток КРР. Данная способность определена для куркумина, ресвератрола, сульфорафана, дииндолилметана, генистеина, кверцетина, омега-3 жирных кислот и эпигаллокатехина. Также имеет значение ограничение мяса, ультрапереработанных и жареных продуктов, трансжирных кислот, стимулирующих развитие КРР. Полученные данные могут быть использованы для диетических рекомендаций врачами-онкологами и для проведения дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: диета; канцерогенез; колоректальный рак; микроРНК; пищевые продукты; противоопухолевый эффект; эпигенетические факторы

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Влияние пищевых продуктов на развитие колоректального рака. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 457-467.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2478>

This literature review examines food products and their components that reduce the risk of colorectal cancer (CRC), detailing their mechanisms of action, including effects on epigenetic factors and chemotherapy resistance. Meta-analyses indicate that vegetarian and Mediterranean diets, consumption of tomatoes, dietary fiber, oats, vitamin D, and garlic are associated with a reduced risk of CRC. Experiments on CRC cell lines and in animal models have identified the antitumor mechanisms of multiple phytochemicals. These include beta-carotene from vegetables and fruits, lycopene from tomatoes, Bowman-Birk inhibitors and genistein from soy, beta-glucan from oats, sulforaphane from cabbage, curcumin, resveratrol from nuts and grapes, hesperidin and dimethylno-iletin from citrus fruits, quercetin from dill and onions, and sesamin from sesame. The influence of sulforaphane, curcumin, diallyl disulfide from garlic, diindolylmethane from broccoli, cucurbitacin B from pumpkin, and epigallocatechin from tea on DNA methyltransferases and histone demethylases, thereby affecting the epigenetic regulation of CRC cells, is described. Curcumin, resveratrol, quercetin, vitamin D, fish oil, walnuts, plum polyphenols, and black raspberry anthocyanins modulate the expression of specific microRNAs in CRC carcinogenesis, suggesting their potential for developing novel targeted therapies. The potential for combined use of these foods in CRC treatment is also linked to their ability to potentiate the effects of anticancer drugs and increase the sensitivity of CRC cells to them. This chemosensitizing property has been identified for curcumin, resveratrol, sulforaphane, diindolylmethane, genistein, quercetin, omega-3 fatty acids, and epigallocatechin. Furthermore, limiting the intake of meat, ultra-processed and fried foods, and trans-fatty acids, which stimulate CRC development, is important. The findings can be used for dietary recommendations by clinical oncologists and to inform further clinical research.

Keywords: diet; carcinogenesis; colorectal cancer; microRNA; food products; antitumor effect; epigenetic factors

For Citation: Rustam N. Mustafin. The impact of food on the development of colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 457-467.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2478>

✉ Контакты: Мустафин Рустам Наилевич, ruji79@mail.ru

Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности злокачественным новообразованием в мире [1] и занимает второе место по частоте причин смерти от ЗНО [2]. КРР может быть проявлением наследственных опухолевых синдромов, таких как синдромы Гарднера, ETV6, Линча, MUTYH-ассоциированный полипоз, анемия Даймонда-Блекфена, семейный ювенильный полипоз, синдром Пейтца-Еггерса, развивающиеся вследствие герминальных мутаций в генах супрессорах опухолей [3]. Но большинство случаев КРР являются многофакторным заболеванием, в связи с чем развитие КРР в значительной степени можно предотвратить путем коррекции модифицируемых факторов риска [1], среди которых важное значение имеет характер питания. Этим можно объяснить большую частоту встречаемости КРР в развитых странах, что связано с западным рационом питания [2]. Проведенные метаанализы свидетельствуют о снижении риска КРР по сравнению с общей популяцией у людей, использующих средиземноморскую [4] и вегетарианскую диету [5], употребляющих большое количество помидор [6], пищевых волокон [7], овса [8], витамина D [9] и чеснока [10].

Важное значение имеет исключение продуктов, способствующих развитию КРР. Было показано влияние употребления мяса на риск КРР [11], что может быть обусловлено содержанием гема. В экспериментах на крысах добавки гема в пищу метаболизировались в кишечнике в цитотоксический фактор, усиливающий пролиферацию колоноцитов в два раза и цитотоксичность содержимого толстой кишки в восемь раз [12]. При приготовлении мяса под воздействием высокой температуры образуются мутагенные гетероциклические амины и полициклический ароматический углеводород (ПЦАУ) бензопирен, значительно повышающие риск КРР. Бензопирен приводит к ковалентным модификациям ДНК с нарушением регуляции экспрессии генов за счет специфического изменения метилирования цитозина [13]. Многие мясные полуфабрикаты содержат в своем составе N-нитрозосоединения, которые действуют как алкилирующие агенты. Они могут реагировать с ДНК, вызывая способствующие канцерогенезу мутации. Нитраты пищи восстанавливаются в пищеварительном тракте до нитритов, которые реагируют с аминами и амидами, образуя N-нитрозосоединения, достоверно повышающие риск КРР [14].

Проведенный метаанализ показал, что увеличение в рационе ультрапереработанных продуктов (УПП) на 30 % связано с повышенным риском КРР. К таким продуктам относятся

прошедшие несколько стадий промышленной обработки и содержащие различные пищевые добавки, такие как красители, подсластители, эмульгаторы, загустители, наполнители, усилители вкуса и прочие. УПП разработаны для уменьшения микробной порчи, для транспортировки на большие расстояния, отличаются усиленным вкусом и способны вызывать привыкание. Примерами являются промышленно производимый хлеб, выпечка и мороженое, фруктовые йогурты, сухие завтраки, маргарин, конфеты, безалкогольные напитки и мясные продукты [15]. УПП повышают риск КРР за счет стимуляции ожирения и путем воздействия пищевых добавок и загрязняющих продукты веществ (трансжиры, акриламид, гетероциклические амины, ПЦАУ, галогенуксусные кислоты и оксигалогены, нитрит натрия и нитрозосоединения, диоксид титана, ди(этилгексил)фталат, повреждающий ДНК и стимулирующий стволовые клетки КРР) [16].

Одним из способов предотвращения развития КРР является не только исключение из пищи продуктов, обладающих выраженной канцерогенностью, но и использование определенных способов приготовления (рис. 1). В частности, представляет опасность использование посуды, покрытой политетрафторэтиленом (тефлоном), который при воздействии температуры, особенно выше 330 °С, подвергается деполимеризации с выделением тетрафторэтилена [17]. Об этом свидетельствуют крупномасштабные исследования рабочих, подвергавшихся воздействию тетрафторэтилена. Эксперименты на крысах и мышах подтвердили повышенный риск развития злокачественных новообразований под влиянием тетрафторэтилена [18]. Образующиеся при жарке мяса ПЦАУ вызывают не только образование ДНК-аддуктов, но также подвергаются метаболизму до орто-хинонов, генерируя активные формы кислорода (АФК), повреждающие ДНК [19]. Трансжирные кислоты, которые производятся путем частичной гидрогенизации растительных масел, также повышают риск КРР. Основными источниками трансжиров являются торты, печенье, крекеры, маргарин, жареный картофель, картофельные чипсы, попкорн, мясо и молочные продукты [20]. Механизм канцерогенного влияния трансжирных кислот связан с провоспалительным и иммуномодулирующим действием [21].

Эффективность вегетарианской диеты в предотвращении развития КРР [5] обусловлена не только исключением канцерогенных веществ, содержащихся в мясе и образующихся при его приготовлении, но также содержанием в растительных продуктах компонентов, обладающих противоопухолевым действием на клетки КРР.

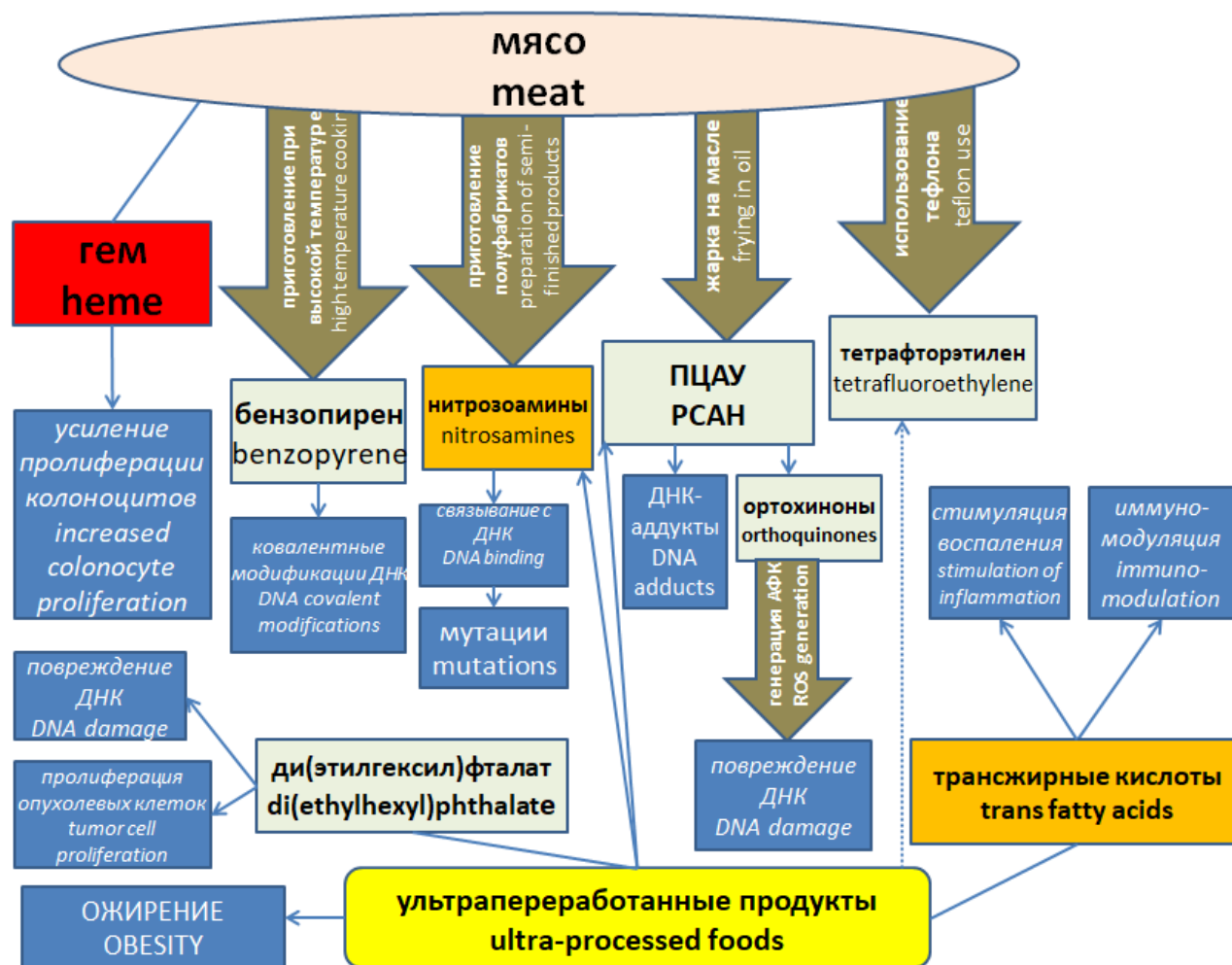


Рис. 1. Пищевые источники повышенного риска развития колоректального рака. ПЦАУ — полициклические ароматические углеводороды

Fig. 1. Food sources associated with an increased risk of colorectal cancer. PCAH, polycyclic aromatic hydrocarbons

Отмечен противоопухолевый эффект в отношении КРР бета-каротина (предшественник витамина А, содержащийся в овощах и фруктах желтого, оранжевого и зеленого цвета) [22, 23], ликопина (содержится в помидорах) [6], ингибиторов Боумана-Бирка (в составе сои, чечевицы, нута, гороха) [24], бета-глюкана овса [25], генистеина (изофлавоноид соевых бобов) [26], растворимых и нерастворимых пищевых волокон в составе растительных продуктов [27], сульфорафана (содержится в капусте, особенно в брокколи) [28], куркумина (компонент куркумы) [29], ресвератрола (содержится в орехах, ягодах, винограде) [30], 5-диметилнобилетина [31] и гесперидина цитрусовых [32], кверцетина (источники — укроп, фенхель, лук, перец чили, шпинат, ягоды) [33], сезамина кунжута [34, 35]. Представляет интерес более подробное изучение влияния компонентов пищевых продуктов на развитие КРР для формирования рекомендаций их использования в комплексном лечении больных КРР, а также лицам с наследственной предрасположенностью к заболеванию.

Механизмы действия компонентов пищевых продуктов на развитие колоректального рака

Исследование роли компонентов пищевых продуктов, помимо статистических анализов влияния особенностей питания на риск развития КРР [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], проводятся в экспериментах на клеточных линиях КРР (таких как HCT-116 [29] Caco-2, HT29 [36], DLD-1, KM12, SNU-1040, SW620 [28]), и лабораторных животных (в основном на крысах и мышах) с индуцированным азоксиметаном КРР [25] или с трансплантированными им клетками КРР [23]. Так, на клеточных линиях HCT-116 показана способность куркумина вызывать p53- и p21-независимую остановку клеточного цикла и апоптоз, индуцировать деградацию E-кадгерина, бета-катенина, нарушая сигнальные пути Wnt и пути межклеточной адгезии [29]. Рекombинантная форма ингибитора Боумана-Бирка оказывала отрицательное влияние на рост клеток рака толстой кишки человека *in vitro* за счет проти-

вовоспалительного и антипролиферативного эффекта [24]. Рутин является активным флавоноидом гречихи, черного чая, яблок и овощей. В экспериментах на клетках Сасо-2 и HT29 подавлял их жизнеспособность, ослаблял выработку супероксида, ингибировал адгезию и миграцию [36]. На линии клеток HCT116, HT-29 показана способность бета-каротина ингибировать их способность к самообновлению, подавлять экспрессию маркеров D44, CD133, ALDH1A1, NOTCH1, Sox2 и бета-катенина. У мышей с ксенотрансплантатами HCT116 бета-каротин замедлял время и развитие KPP с влиянием на пути Wnt/бета-катенина [23]. Также показана способность бета-каротина ингибировать поляризацию M2 макрофагов и активировать фибробласты в тканях KPP на моделях мышей [22].

В экспериментах на крысах с индуцированным азоксиметаном (АОМ) KPP введение в корм бета-глюкана овса повышало общий антиоксидантный статус со снижением активности супероксиддисмутазы и уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-12, СРБ) и повышением продукции противовоспалительного IL-10 [25]. Фитоэстрогенный изофлавоноид, изолированный из соевых бобов, генистеин воздействует на циклинзависимые киназы (CDK) и ингибирует сигналинг Nf- κ B, стимулируя проапоптотические каспазу-3 и каспазу-9 и способствуя апоптозу клеток KPP [37]. Генистеин значительно снижает жизнеспособность клеток KPP, усиливая экспрессию маркеров ферроптоза и сигнальный путь FoxO3/SLC7A11/GPX4 [38]. Входящий в состав крестоцветных овощей (капуста, особенно брокколи) 4-метил-сульфинил-бутил-изотиоцианат (сульфорафан) в клетках Сасо-2, DLD-1, HT-29, KM12, SNU-1040, SW620 индуцирует апоптоз, усиливая активность каспазы-3 и опосредуя расщепление поли(АДФ-рибоза)полимеразы, важной для восстановления ошибочно спаренных оснований ДНК. Также сульфорафан способствует экспрессии проапоптотической Bax, снижая уровни антиапоптотической Bcl-2. Во многих типах клеток KPP МСБИ вызывает остановку клеточного цикла путем активации p21, p38, JNK. Ингибирование ангиогенеза под влиянием МСБИ происходит за счет влияния на HIF-1 α и VEGF [28].

Ресвератрол (транс-3,4',5-тригидроксистерилбен), содержащийся в ягодах, орехах, коже красного винограда [28], ингибировал пентозофосфатный путь с подавлением комплекса фокальной адгезии, подавляя пролиферацию и стимулируя апоптоз клеток HT-29 [30]. Противоопухолевый эффект ресвератрола на клетки KPP обусловлен воздействием на TGF- β , подавление экспрессии E-кадгерина и эпителиально-мезенхимального перехода [39]. Ресвератрол умень-

шал ядерную транслокацию NF- κ B субъединицы p65, снижал активность NF- κ B и фосфорилирование I κ B α [40], активировал экспрессию генов супрессоров опухолей p53 и ATM за счет стимуляции двойных разрывов ДНК опухолевых клеток [41]. Действие ликопина помидор на развитие KPP обусловлено мощным антиоксидантным эффектом и нейтрализацией свободных радикалов, смягчением окислительного стресса [6]. В экспериментах на мышцах с индуцированным АОМ и на линии клеток KPP показано протективное действие входящего в состав цитрусовых 5-диметилнобилетина, оказывающего проапоптотическое, противовоспалительное и антипролиферативное действие [31]. У крыс с индуцированным диметилгидразином KPP введение гесперидина усиливало экспрессию белка активина A и Smad4, оказывая противоопухолевое действие [32].

Кверцетин оказывает противоопухолевое действие на KPP за счет модулирования сигнальных путей Wnt/ β -катенина, PI3K/AKT, MAPK/Erk, JNK, or p38, p53, and NF- κ B [33]. На линии клеток HCT116 показана способность сезамина снижать экспрессию циклина D1, запускать апоптоз путем активации Bax, ингибирования антиапоптотического Bcl-2 и расщепления каспазы-3 и PARP-1 [34]. Также на мышцах, моделированных по KPP, определено подавление сигналинга NF- κ B/HIF-1 α /VEGFA под влиянием сезамина [35]. В зеленом чае содержится эпигаллокатехин-3-галлат, который индуцировал иммуногенную клеточную смерть клеток KPP путем активации экспрессии ими белков теплового шока 70 (HSP70), кальретикулина (CRT), группы высокой подвижности (HMGB1) [42]. Витамин D, содержащийся в жирной рыбе, грибах, яйцах и молочных продуктах, вызывает остановку роста и апоптоз клеток KPP, модулируя сигналинг Wnt, репарацию ДНК и работу иммунной системы [9].

Использование пищевых продуктов и их компонентов перспективно для снижения риска развития KPP, а также для повышения эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Однако помимо статистических сравнительных анализов частоты встречаемости KPP у лиц, употребляющих специфические продукты [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], выявленные в экспериментах эффекты нуждаются в клинических исследованиях, позволяющих подтвердить механизмы действия компонентов пищевых продуктов. Так, у пациентов с KPP пероральный прием 1 грамма куркумина в день снижал уровни TNF- α в сыворотке крови, но повышал экспрессию p53 [43]. Во 2а фазе клинических испытаний у людей с аберрантными очагами в криптах толстой кишки прием 4 грамм куркумина вызывал 40 %-ное

Таблица. Противоопухолевые механизмы действия компонентов пищи на колоректальный рак
Table. Antitumor mechanisms of dietary components in colorectal cancer

Название субстрата (пищевой продукт — источник) Substrate name (food product — source)	Механизм противоопухолевого действия Antitumor Mechanism(s)	Объекты исследования Objects of research
Куркумин (куркума) Curcumin (turmeric)	p53- и p21-независимая остановка клеточного цикла, индукция апоптоза и ингибирование сигнальных путей Wnt p53- and p21-independent cell cycle arrest, apoptosis induction, inhibition of Wnt signaling.	Линии клеток HCT-116 [29] HCT-116 cell lines [29]
Ингибиторы Боумана-Бирка (соя, чечевица, нут, горох) Bowman-Birk inhibitors (soy, lentils, chickpeas, peas)	Противовоспалительный, иммуномодулирующий и антипролиферативный эффект Anti-inflammatory, immunomodulatory and antiproliferative effects	Линии клеток KPP [24] CRC cell lines [24]
Рутин (гречиха, овощи, Черный чай, яблоки) Rutin (buckwheat, vegetables, black tea, apples)	Подавление выработки супероксида, адгезии и миграции Suppression of superoxide production, cell adhesion, and migration	Линии клеток Caco-2 и HT29 [36] Caco-2 и HT29 cell lines [36]
Бета-каротин (овощи и фрукты) Beta-carotene (vegetables and fruits)	Ингибирование сигнальных путей Wnt/бета-катенина Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling pathways	Линии клеток HCT116, HT-29 [22, 23] HCT116, HT-29 cell lines [22, 23]
Бета-глюкан (овес) Beta glucan (oats)	Снижение активности супероксиддисмутазы и уровней IL-1 α , IL-1 β , IL-12, СРБ, стимуляция экспрессии IL-10 Reduces superoxide dismutase activity and levels of IL-1 α , IL-1 β , IL-12, CRP; stimulates IL-10 expression	Крысы [25] Rats [25]
Генистеин (соевые бобы) Genistein (soybeans)	Подавление CDK и сигналинга NF- κ B, стимуляция проапоптотических каспазы-3 и -9, способствуя апоптозу и ферроптозу Inhibits CDK and NF- κ B signaling; stimulates proapoptotic caspase-3 and -9; promotes apoptosis and ferroptosis	Линии клеток KPP [37, 38] CRC cell lines [37, 38]
Сульфорафан (капуста) Sulforaphane (cruciferous vegetables)	Индукция апоптоза за счет усиления активности каспазы-3 и через расщепление поли (АДФ-рибоза) полимеразы, снижение уровня Bcl-2 и стимуляция Bax, p21, p38, JNK Induces apoptosis via caspase-3 activation and poly(ADP-ribose) polymerase cleavage; decreases Bcl-2; stimulates Bax, p21, p38, JNK	Линии клеток Caco-2, DLD-1, HT-29, KM12, SNU-1040, SW620 [28] Caco-2, DLD-1, HT-29, KM12, SNU-1040, SW620 cell lines [28]
Ресвератрол (орехи, виноград, ягоды) Resveratrol (nuts, grapes, berries)	Подавление комплекса фокальной адгезии и пролиферации, стимуляция апоптоза, ингибирование TGF- β , E-кадгерина и эпителиально-мезенхимального перехода, ядерной транслокации NF- κ B, p65, фосфорилирования I κ B α , активация p53 и ATM Suppresses focal adhesion complex and proliferation; stimulates apoptosis; inhibits TGF- β , E-cadherin, EMT; blocks NF- κ B/p65 nuclear translocation; activates p53 and ATM	Линии клеток HT-29 [30, 39-41] HT-cell lines [30, 39-41]
Ликопин (томаты) Lycopene (tomatoes)	Антиоксидантный эффект и нейтрализация свободных радикалов Antioxidant effect, neutralization of free radicals	Клинические исследования [6] Clinical trials [6]
5-диметилнобилетин (цитрусовые фрукты) 5-dimethylnobetone (citrus fruits)	Проапоптотическое, противовоспалительное и антрипролиферативное действие Pro-apoptotic, anti-inflammatory and anti-proliferative effects	Мыши и на линии клеток KPP [31] Mice and CRC cell line [31]
Гесперидин (цитрусовые фрукты) Hesperidin (citrus fruits)	Усиление экспрессии белка активина A и Smad4 Increases expression of activin A and Smad4 proteins	Крысы [32] Rats [32]
Кверцетин (укроп, фенхель, лук, перец чили, шпинат, ягоды) Quercetin (dill, fennel, onion, chili pepper, spinach, berries)	Модулирование сигнальных путей Wnt/ β -катенина, PI3K/AKT, MAPK/Erk, JNK, p38, p53 и NF- κ B Modulates Wnt/ β -catenin, PI3K/AKT, MAPK/Erk, JNK, p38, p53 and NF- κ B signaling pathways	Мыши и на линии клеток KPP [33] Mice and CRC cell line [33]
Сезамин (кунжут) Sesame (sesame)	Снижение экспрессии циклина D1, запуск апоптоза путем активации Bax, ингибирования антиапоптотического Bcl-2 и расщепления каспазы-3 и PARP-1, подавление сигналинга NF- κ B/HIF-1 α /VEGFA Reduces cyclin D1; induces apoptosis via Bax activation, Bcl-2 inhibition, caspase-3/PARP-1 cleavage; suppresses NF- κ B/HIF-1 α /VEGFA signaling	Линии клеток HCT116 [34], мыши [35] HCT116 cell lines [34], mice [35]
Эпигаллокатехин-3-галлат (зеленый чай) Epigallocatechin-3-gallate (green tea)	Индукция иммуногенной клеточной смерти путем активации экспрессии HSP70 Induces immunogenic cell death by activating HSP70 expression	Линии клеток KPP и мыши [42] KRR cell lines and mice [42]
Витамин D (рыба, грибы, яйца, молочные продукты) Vitamin D (fish, mushrooms, eggs, dairy)	Остановка роста и апоптоза клеток KPP, модулирование сигналинга Wnt, репарации ДНК и работы иммунной системы Inhibits CRC cell growth, induces apoptosis; modulates Wnt signaling, DNA repair, and immune function	Метаанализ клинических исследований [9] Meta-analysis of clinical studies [9]

влияния KPP за счет изменения метилирования CpG сайтов гена транскрипционного фактора *RUNX3* [46]. Сульфорафан останавливает клеточный цикл KPP путем снижения активности HDAC с повышением количества ацетилированных гистонов H3, H4, тубулина и p21 [28], а также стимулировал экспрессию гена *Nrf2*, деметилюя его промоторную область за счет ингибирования DNMT [47]. Определена способность куркумина изменять метилирование ДНК в подгруппе частично метилированных генов клеток KPP, тем самым активируя гены супрессоры опухолей [48]. Сeroорганическое соединение чеснока, диаллилдисульфид, индуцирует ацетилирование гистонов H4 и H3 в области промоторов генов супрессоров опухолей *CDKN1A* и *p21WAF1*, повышая их экспрессию в клетках Caco-1 и HT-29, тем самым предотвращая пролиферацию клеток и вызывая остановку клеточного цикла [49]. Содержащийся в брокколи 3,3'-дииндолилметан подавляет экспрессию HDAC класса 1, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу [50]. Терпеноид плодов тыквы кукурбитацин В снижает уровни ДНК-метилтрансфераз DNMT3b, DNMT3a, DNMT1 на клеточных линиях SW480

Для КРР характерны глобальные изменения эпигенетического ландшафта клеток с гиперметилированием и «молчанием» генов супрессоров опухолей, развитием хромосомной и микросателлитной нестабильности. В связи с этим в настоящее время разрабатываются терапевтические стратегии КРР с ингибированием деацетилаз гистонов HDAC (белиностат, вориностат, доматиностат, ресминостат, панобиностат) и ДНК-метилтрансфераз (азацитидин, децитабин или 5-аза-2-дезоксцитидин, зебуларин) [45]. Средиземноморская диета снижает риск раз-

Fig. 2. Proposed mechanisms of action for dietary components in colorectal carcinogenesis

и Сасо-2, индуцируя экспрессию гена *BTG3* за счет деметилирования ДНК [51]. Эпигаллокатехин оказывает ингибирующий эффект на KPP, останавливая клеточный цикл путем стимуляции DNMT3b и ингибирования HDAC3 [52].

Важное значение в развитии и прогрессировании KPP имеет изменение экспрессии специфических микроРНК, регулирующих множество функциональных генов. Сравнительный анализ генома тканей нормальной толстой кишки и KPP показал гиперметилирование miR124-2, miR129-2, miR124-3, miR137, miR34C, miR34B, miR548G, miR9-3, miR762 и гипометилирование miR1204, miR17HG, miR17, miR18A, miR19A, miR19B1, miR548F5, miR20A, miR548I4. Многие из этих микроРНК принимают участие в метастазировании KPP [53]. Различные компоненты пищевых продуктов способны оказывать воздействие на экспрессию специфических микроРНК в клетках KPP. Так, куркумин снижает экспрессию онкогенных miR-27a, miR-20a и miR-17-5p, препятствуя развитию клеток KPP [54]. Ресвератрол активирует транскрипцию генов miR-769-5p в клетках LoVo, NCM460, SW480 и в экспериментах на мышах, моделированных по KPP [55]. Также ресвератрол на клетках SW480 ингибировал *TGFβ1* за счет активации экспрессии онкосупрессорной miR-663 [56]. На клетках HT-29 определена способность комбинации ресвератрола с кверцетином ингибировать онкогенную miR-27a, активируя таким образом выработку белка цинковых пальцев ZBTB10, подавляющего канцерогенез KPP [57]. Содержащийся в рыбе витамин D усиливает экспрессию онкосупрессорной miR-22, мишенями которой являются гены *NFAT5*, *REER*, *HNRPH1*, *OGN*, *NELL2* [58]. Воздействуя на метилазу гистонов JMJD1A, витамин D активирует транскрипцию онкосупрессорной miR-627 в клетках KPP [59]. На крысах, моделированных по KPP, рыбий жир подавлял канцерогенез за счет повышения экспрессии miR-324-5p, miR-191, miR-107, miR-15b, let-7d [60] и miR-203, miR-26b, miR-19b [61]. На моделях мышей с KPP грецкие орехи подавляли рост KPP путем повышения уровней miR-297a и снижения — miR-3068, miR-467c, miR-1903 [62]. Полифенолы сливы ингибируют развитие KPP за счет усиления экспрессии miR-143, которая подавляет сигнальный путь Akt/mTOR [63]. Антоцианы черной малины влияют на клетки KPP путем подавления экспрессии miR-483-3p [64] и miR-24-1-p [65], влияющих на сигнальные пути Wnt/бета-катенина. Описанные механизмы влияния компонентов пищевых продуктов на эпигенетические механизмы канцерогенеза могут стать основой для разработки новых способов таргетной терапии KPP (рис. 2).

Усиление эффективности химиотерапии колоректального рака пищевыми продуктами

Исследование роли компонентов пищи может стать основой для рекомендаций пациентам использования специфической диеты для повышения эффективности лечения. Для этого необходимы клинические исследования, подтверждающие полученные в экспериментах данные. Так, на клеточных линиях HCT-116 куркумин снижал резистентность к 5-фторурацилу путем подавления экспрессии циклина D1, COX-2, АКТ и рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 [66]. На резистентных к оксалиплатину клетках HCT116 куркумин усиливал цитотоксичность препарата и повышал чувствительность HCT116 к лекарству. In vivo на мышах куркумин повышал эффективность оксалиплатина в ингибировании KPP [67]. Ресвератрол и его метаболиты вызывали сенсбилизацию клеток SW620 к оксалиплатину за счет индукции повреждений ДНК и апоптоза [68]. Совместное применение оксалиплатина с сульфорафаном показало повышение противоопухолевой активности в отношении клеток Сасо-2 [69]. Также сульфорафан усиливал эффект PR-104A на клеточные линии HT-29 [70].

Содержащийся в брокколи и цветной капусте дииндолилметан, метаболит индол-3-карбинола, синергетически действовал с 5-фторурацилом, усиливая его ингибирующий эффект на клеточные линии KPP, а также на моделированных по KPP лабораторных животных [50]. Генистеин оказывал синергетическое проапоптотическое действие с 5-фторурацилом за счет усиления экспрессии DR5, образования АФК, с повышением активности каспазы-8 и -9 и подавлением митохондриального мембранного потенциала [37]. Определена способность генистеина усиливать цитотоксический эффект эрлиниста (ингибитор деацетилазы гистонов HDAC) в клетках KPP HCT-116 и HT-29, снижая экспрессию CDC25A [26]. Показана способность кверцетина повышать цитотоксичность доксорубина на клетки SW620 за счет ингибирования активности гликопротеина-P, повышая концентрацию доксорубина. Также кверцетин снижает экспрессию SLC1A5 (белок переносчик), что приводит к устранению множественной лекарственной устойчивости клеток SW620 за счет блокирования метаболизма D-глутамата [71]. Омега-3 жирные кислоты, согласно проведенному систематическому обзору, усиливают эффективность и улучшают переносимость химиотерапии KPP [72]. В экспериментах на моделированных по KPP мышах эпигаллокатехин-3-галлат усиливал противоопухолевое дей-

ствие иммунотерапии антителом к CTLA4 за счет стимуляции созревания дендритных клеток и усиления эффекторной функции CD8⁺ Т-лимфоцитов для ремоделирования иммунного микроокружения KPP [42].

Заключение

В данной обзорной статье описаны компоненты пищевых продуктов, оказывающие противоопухолевое действие на клетки KPP. Поэтому можно рекомендовать больным KPP употреблять больше фруктов и овощей, томатов, кунжута, укропа и лука, цитрусовых, орехов, винограда, куркумы, капусты, овса и сои, в состав которых входят активные компоненты, ингибирующие развитие клеток KPP, вызывая остановку клеточного цикла и апоптоз. Перспективно использование сульфорафана, куркумина, диаллилдиисульфида чеснока, дииндолилметана капусты брокколи, кукурбитацина В тыквы, эпигаллокатехина чая, влияющих на ДНК-метилтрансферазу и деацетилазы гистонов, а также куркумина, ресвератрола, кверцетина, витамина D, рыбьего жира, грецких орехов, полифенолов сливы и антоцианов черной малины, воздействующих на специфические микроРНК в развитии KPP для разработки более эффективных методов лечения, поскольку эпигенетические факторы обратимы. Более того, для куркумина, ресвератрола, сульфорафана, дииндолилметана, генистеина, кверцетина, омега-3 жирных кислот и эпигаллокатехина определена способность устранять химиорезистентность KPP и повышать эффективность противоопухолевой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Morgan E., Arnold M., Gini A., et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023; 72(2): 338-344.-DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736>.
2. Amintas S., Dupin C., Boutin J., et al. Bioactive food components for colorectal cancer prevention and treatment: A good match. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023; 63(23): 6615-6629.-DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2036095>.
3. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль ретроэлементов в развитии наследственных опухолевых синдромов. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021; 8(4): 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52>.
4. Zhong Y., Zhu Y., Li Q., et al. Association between Mediterranean diet adherence and colorectal cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111(6): 1214-1225.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa083>.
5. Parra-Soto S., Ahumada D., Petermann-Rocha F., et al. Association of meat, vegetarian, pescatarian and fish-poultry diets with risk of 19 cancer sites and all cancer: findings from the UK Biobank prospective cohort study and meta-analysis. *BMC Med*. 2022; 20(1): 79.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02257-9>.
6. Jiang Z., Chen H., Li M., et al. Associations between colorectal cancer risk and dietary intake of tomato, tomato products, and lycopene: evidence from a prospective study of 101,680 US adults. *Front Oncol*. 2023; 13: 1220270.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1220270>.
7. Arayici M.E., Mert-Ozupk N., Yalcin F., et al. Soluble and insoluble dietary fiber consumption and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2022; 74(7): 2412-2425.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2008990>.
8. Kyro C., Skeie G., Loft S., et al. Intake of whole grains from different cereal and food sources and incidence of colorectal cancer in the Scandinavian HELGA cohort. *Cancer Causes Control*. 2013; 24: 1363-1374.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0215-z>.
9. Xu Y., Qian M., Hong J., et al. The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021; 36(7): 1329-1344.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03879-w>.
10. Zhou X., Qian H., Zhang D., Zeng L. Garlic intake and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(1): e18575.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018575>.
11. Watling C.Z., Schmidt J.A., Dunneram Y., et al. Risk of cancer in regular and low meat-eaters, fish-eaters, and vegetarians: a prospective analysis of UK Biobank participants. *BMC Med*. 2022; 20(1): 73.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02256-w>.
12. de Vogel J., Jonker-Termont D.S., van Lieshout E.M., et al. Green vegetables, red meat and colon cancer: chlorophyll prevents the cytotoxic and hyperproliferative effects of haem in rat colon. *Carcinogenesis*. 2005; 26(2): 387-93.-DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh331>.
13. Chiavarini M., Bertarelli G., Minelli L., Fabiani R. Dietary intake of meat cooking-related mutagens (HCAs) and risk of colorectal adenoma and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017; 9(5): 514.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9050514>.
14. Seyyedsalehi M.S., Mohebbi E., Tourang F., et al. Association of dietary nitrate, nitrite, and n-nitroso compounds intake and gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Toxics*. 2023; 11(2): 190.-DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics11020190>.
15. Isaksen I.M., Dankel S.N. Ultra-processed food consumption and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2023; 42(6): 919-928.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.018>.
16. Kliemann N., Al Nahas A., Vamos E.P., et al. Ultra-processed foods and cancer risk: from global food systems to individual

- exposures and mechanisms. *Br J Cancer*. 2022; 127(1): 14-20.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01749-y>.
17. Bruk M.A., Spirin A.V., Khatipov S.A., Kozlova N.V. Radiation-enhanced thermal depolymerization of polytertrafluoroethylene. *High Energy Chemistry*. 2004; 38(4): 239-245.-DOI: <https://doi.org/10.1023/b:hiiec.0000035411.02865.e8>.
 18. Consonni D., Straif K., Symons J.M., et al. Cancer risk among tetrafluoroethylene synthesis and polymerization workers. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178(3): 350-358.-DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kws588>.
 19. Gamboa-Laira B., López-Carrillo L., Mar-Sánchez Y., et al. Epidemiologic evidence of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere*. 2022; 290: 133237.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133237>
 20. Michels N., Specht I.O., Heitmann B.L., et al. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021; 79(7): 758-776.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa061>.
 21. McGee E.E., Kim C.H., Wang M., et al. Erythrocyte membrane fatty acids and breast cancer risk by tumor tissue expression of immuno-inflammatory markers and fatty acid synthase: a nested case-control study. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 78.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01316-4>.
 22. Lee N.Y., Kim Y., Kim Y.S., et al. β -Carotene exerts anti-colon cancer effects by regulating M2 macrophages and activated fibroblasts. *J Nutr Biochem.* 2020; 82: 108402.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108402>.
 23. Lee K.E., Kwon M., Kim Y.S., et al. β -carotene regulates cancer stemness in colon cancer *in vivo* and *in vitro*. *Nutr Res Pract.* 2022; 16(2): 161-172.-DOI: <https://doi.org/10.4162/nrp.2022.16.2.161>.
 24. Clemente A., Carmen Marín-Manzano M., Jiménez E., et al. The anti-proliferative effect of TI1B, a major Bowman-Birk isoinhibitor from pea (*Pisum sativum* L.), on HT29 colon cancer cells is mediated through protease inhibition. *Br J Nutr.* 2012; 108(1): S135-44.-DOI: <https://doi.org/10.1017/S000711451200075X>.
 25. Wilczak J., Prostek A., Dziendzikowska K., et al. Oat beta-glucan as a metabolic regulator in early stage of colorectal cancer-a model study on azoxymethane-treated rats. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(9): 4635.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25094635>.
 26. Alqalalwah N.A., Abbas M.M., Abbas M.A., et al. Genistein potentiated the cytotoxic effect of entinostat in colorectal cancer cell lines. *Res Pharm Sci.* 2025; 20(3): 408-415.-DOI: https://doi.org/10.4103/RPS.RPS_59_24.
 27. Arayici M.E., Basbinar Y., Ellidokuz H. High and low dietary fiber consumption and cancer risk: a comprehensive umbrella review with meta-meta-analysis involving meta-analyses of observational epidemiological studies. *Crit. Rev Food Sci Nutr.* 2023; 28: 1-14.-DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2298772>.
 28. Yin T.F., Wang M., Qing Y., et al. Research progress on chemopreventive effects of phytochemicals on colorectal cancer and their mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(31): 7058-68.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7058>.
 29. Jaiswal A.S., Marlow B.P., Gupta N., Narayan S. Beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin (diferuylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene.* 2002; 21(55): 8414-27.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205947>.
 30. Vanamala J., Radhakrishnan S., Reddivari L., et al. Resveratrol suppresses human colon cancer cell proliferation and induces apoptosis via targeting the pentose phosphate and the talin-FAK signaling pathways-A proteomic approach. *Proteome Sci.* 2011; 9(1): 49.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-5956-9-49>.
 31. Song M., Lan Y., Wu X., et al. The chemopreventive effect of 5-demethylnobiletin, a unique citrus flavonoid, on colitis-driven colorectal carcinogenesis in mice is associated with its colonic metabolites. *Food Funct.* 2020; 11(6): 4940-4952.-DOI: <https://doi.org/10.1039/d0fo00616e>.
 32. El-Deek S.E.M., Abd-Elghaffar S.K.H., Hna R.S., et al. Effect of hesperidin against induced colon cancer in rats: Impact of smad4 and activin a signaling pathway. *Nutr Cancer.* 2022; 74(2): 697-714.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1907424>.
 33. Neamtu A.A., Maghiar T.A., Alaya A., et al. A comprehensive view on the quercetin impact on colorectal cancer. *Molecules.* 2022; 27(6): 1873.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27061873>.
 34. Wang X., Qiao J., Zou C., et al. Sesamin induces cell cycle arrest and apoptosis through p38/C-Jun N-terminal kinase mitogen-activated protein kinase pathways in human colorectal cancer cells. *Anticancer Drugs.* 2021; 32(3): 248-256.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001031>.
 35. Huang Y., Liu Z., Li L., et al. Sesamin inhibits hypoxia-stimulated angiogenesis via the NF- κ B p65/HIF-1 α /VEGFA signaling pathway in human colorectal cancer. *Food Funct.* 2022; 13(17): 8989-8997.-DOI: <https://doi.org/10.1039/d2fo00345g>.
 36. Ben Sghaier M., Pagano A., Mousslim M., et al. Rutin inhibits proliferation, attenuates superoxide production and decreases adhesion and migration of human cancerous cells. *Biomed Pharmacother.* 2016; 84: 1972-1978.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.001>.
 37. Cal Dogan T., Aydın Dilsiz S., Canpınar H., Ündeğer Bucurgat Ü. Genistein enhances TRAIL-mediated apoptosis through the inhibition of XIAP and DcR1 in colon carcinoma cells treated with 5-fluorouracil. *Türk J Pharm Sci.* 2024; 21(1): 7-24.-DOI: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2023.60543>.
 38. Liu L., Qiu Y., Peng Z., et al. Genistein induces ferroptosis in colorectal cancer cells via FoxO3/SLC7A11/GPX4 signaling pathway. *J Cancer.* 2024; 15(20): 6741-6753.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.95775>.
 39. Ji Q., Liu X., Han Z., et al. Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF β 1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression. *BMC Cancer.* 2015; 15: 97.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1119-y>.
 40. Wang Z., Zhang L., Ni Z., et al. Resveratrol induces AMPK-dependent MDR1 inhibition in colorectal cancer HCT116/L-OHP cells by preventing activation of NF- κ B signaling and suppressing cAMP-responsive element transcriptional activity. *Tumour Biol.* 2015; 36(12): 9499-510.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3636-3>.
 41. Demoulin B., Hermant M., Castrogiovanni C., et al. Resveratrol induces DNA damage in colon cancer cells by poisoning topoisomerase II and activates the ATM kinase to trigger p53-dependent apoptosis. *Toxicol In Vitro.* 2015; 29(5): 1156-65.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.04.015>.
 42. Lei J., Chen J., Chen J., et al. Epigallocatechin-3-gallate induces immunogenic cell death and enhances cancer immunotherapy in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Com-*

- mun. 2024; 736: 150907.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.150907>.
43. He Z.Y., Shi C.B., Wen H., et al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest.* 2011; 29(3): 208-13.-DOI: <https://doi.org/10.3109/07357907.2010.550592>.
 44. Carroll R.E., Benya R.V., Turgeon D.K., et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(3): 354-64.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0098>.
 45. Roy S., Deka D., Kondaveeti S.B., et al. An overview of potential of natural compounds to regulate epigenetic modifications in colorectal cancer: a recent update. *Epigenetics*. 2025; 20(1): 2491316.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2025.2491316>.
 46. Fasanelli F., Giraudo M.T., Vineis P., et al. DNA methylation, colon cancer and Mediterranean diet: results from the EPIC-Italy cohort. *Epigenetics*. 2019; 14(10): 977-988.-DOI: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1629230>.
 47. Zhou J.W., Wang M., Sun N.X., et al. Sulforaphane-induced epigenetic regulation of Nrf2 expression by DNA methyltransferase in human caco-2 cells. *Oncol Lett.* 2019; 18(3): 2639-2647.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10569>.
 48. Link A., Balaguer F., Shen Y., et al. Curcumin modulates DNA methylation in colorectal cancer cells. *PLoS One*. 2013; 8(2): e57709.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057709>.
 49. Shoaib S., Ansari M.A., Ghazwani M., et al. Prospective epigenetic actions of organo-sulfur compounds against cancer: perspectives and molecular mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3): 697.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030697>.
 50. Zhang J., Zou S., Zhang Y., et al. 3,3'-Diindolylmethane enhances fluorouracil sensitivity via inhibition of pyrimidine metabolism in colorectal cancer. *Metabolites*. 2022; 12(5): 410.-DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12050410>.
 51. Mao D., Liu A.H., Wang Z.P., et al. Cucurbitacin B inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in colorectal cancer by modulating methylation status of BTG3. *Neoplasma*. 2019; 66(4): 593-602.-DOI: https://doi.org/10.4149/neo_2018_180929N729.
 52. Cabang A.B., Fang Y., Morris J., et al. Epigallocatechin gallate inhibits colon cancer cell proliferation by modulating epigenetic enzymes (DNMTs, HDACs, and HATs). *Cancer Res*. 2014; 74: 410-410.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2014-410>.
 53. Patil N., Abba M.L., Zhou C., et al. Changes in methylation across structural and MicroRNA genes relevant for progression and metastasis in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(23): 5951.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13235951>.
 54. Prendecka-Wróbel M., Pigoń-Zajac D., Sondej D., et al. Can dietary actives affect mirnas and alter the course or prevent colorectal cancer? *Int J Mol Sci*. 2023; 24(12): 10142.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241210142>.
 55. Liu H., Zhang L., Hao L., Fan D. Resveratrol inhibits colorectal cancer cell tumor property by activating the miR-769-5p/MSI1 pathway. *Mol Biotechnol*. 2025; 67(5): 1893-1907.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-024-01167-w>.
 56. Tili E., Michaille J.J., Alder H., et al. Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGFβ signaling pathway in SW480 cells. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80: 2057-2065.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.003>.
 57. Del Follo-Martinez A., Banerjee N., Li X., et al. Resveratrol and quercetin in combination have anticancer activity in colon cancer cells and repress oncogenic microRNA-27a. *Nutr Cancer*. 2013; 65(3): 494-504.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.725194>.
 58. Alvarez-Díaz S., Valle N., Ferrer-Mayorga G., et al. MicroRNA-22 is induced by vitamin D and contributes to its antiproliferative, antimigratory and gene regulatory effects in colon cancer cells. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(10): 2157-65.-DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/dds031>.
 59. Padi S.K.R., Zhang Q., Rustum Y.M. et al. MicroRNA-627 mediates the epigenetic mechanisms of vitamin D to suppress proliferation of human colorectal cancer cells and growth of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology*. 2013; 145: 437-446.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.012>.
 60. Davidson L.A., Wang N., Shah M.S., et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids modulate carcinogen-directed non-coding microRNA signatures in rat colon. *Carcinogenesis*. 2009; 30: 2077-2084.-DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp245>.
 61. Shah M.S., Schwartz S.L., Zhao C., et al. Integrated microRNA and mRNA expression profiling in a rat colon carcinogenesis model: Effect of a chemo-protective diet. *Physiol. Genom.* 2011; 43: 640-654.-DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00213.2010>.
 62. Tsoukas M.A., Ko B.J., Witte T.R., et al. Dietary walnut suppression of colorectal cancer in mice: Mediation by miRNA patterns and fatty acid incorporation. *J Nutr Biochem*. 2015; 26: 776-783.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.02.009>.
 63. Banerjee N., Kim H., Talcott S.T., et al. Plum polyphenols inhibit colorectal aberrant crypt foci formation in rats: Potential role of the miR-143/protein kinase B/mammalian target of rapamycin axis. *Nutr Res*. 2016; 36: 1105-1113.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.06.008>.
 64. Guo J., Yang Z., Zhou H., et al. Upregulation of DKK3 by miR-483-3p plays an important role in the chemoprevention of colorectal cancer mediated by black raspberry anthocyanins. *Mol Carcinog*. 2020; 59(2): 168-178.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.23138>.
 65. Zhang H., Guo J., Mao L., et al. Up-regulation of miR-24-1-5p is involved in the chemoprevention of colorectal cancer by black raspberry anthocyanins. *Br J Nutr*. 2019; 122(5): 518-526.-DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114518003136>.
 66. Patel B.B., Gupta D., Elliott A.A., et al. Curcumin targets FOLFOX-surviving colon cancer cells via inhibition of EGFRs and IGF-1R. *Anticancer Res*. 2010; 30(2): 319-25.
 67. Howells L.M., Sale S., Sriramareddy S.N., et al. Curcumin ameliorates oxaliplatin-induced chemoresistance in HCT116 colorectal cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Cancer*. 2011; 129(2): 476-86.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.25670>.
 68. Aires V., Limagne E., Cotte A.K., et al. Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death. *Molec Nutr Food Res*. 2013; 57: 1170-1181.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200766>.
 69. Kaminski B.M., Weigert A., Brüne B., et al. Sulforaphane potentiates oxaliplatin-induced cell growth inhibition in colorectal cancer cells via induction of different modes of cell death. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 67(5): 1167-78.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1413-y>.
 70. Erzinger M.M., Bovet C., Hecht K.M., et al. Sulforaphane preconditioning sensitizes human colon cancer cells towards

- the bioreductive anticancer prodrug PR-104A. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150219.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150219>.
71. Zhou Y., Zhang J., Wang K., et al. Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter. *Eur J Pharmacol*. 2020; 881: 178185.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173185>.
72. Volpato M., Hull M.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37(2-3): 545-555.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9744-y>.
- Поступила в редакцию / Received / 26.08.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.09.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Рустам Наилевич Мустафин / Rustam N. Mustafin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>;
 eLibrary SPIN: 4810-2534; Researcher ID (WOS): S-2194-2018, Autor ID (Scopus): 56603137500.





© А.Н. Богданов^{1,2,3}, Е.О. Куневич⁴, М.А. Михалева⁵, С.В. Волошин^{2,4},
 С.М. Алексеев^{4,6}

Клональный гемопоэз, индуцированный экзогенными факторами

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Alexander N. Bogdanov^{1,2,3}, Evgenii O. Kunevich⁴, Mariia A. Mikhaleva⁵, Sergey V. Voloshin^{2,4},
 Sergey M. Alekseev^{4,6}

Clonal Hematopoiesis Induced by Exogenous Factors

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

³City Hospital No. 40, St. Petersburg, Sestroretsk, the Russian Federation

⁴Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

С возрастом во всех тканях увеличивается количество соматических мутаций в генах. Лучше всего данный процесс изучен в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК). Некоторые мутации могут привести к пролиферативному преимуществу и экспансии ГСК с образованием клона и развитием клонального гемопоэза (КГ). Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) характеризуется наличием клона при отсутствии опухолей системы крови. Развитие КГ и КГНП ассоциировано с увеличением риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и гематологических неоплазий. Развитию КГ и КГНП способствуют лучевая и химиотерапия, факторы внешней среды. Для старения характерны мутации так называемой группы генов DTA (аббревиатура, образованная первыми буквами генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*). При внешних воздействиях (химиотерапия, лучевая терапия, экологические токсины, облучение при космических полетах) чаще мутируют гены, регулирующие ответ на повреждение ДНК — группа DDR (сокращенно от DNA damage response): *TP53*, *PPM1D*, *BRCC3*, *CHEK2*. В связи с повышенным риском развития злокачественных новообразований, лица с КГ и КГНП нуждаются в динамическом наблюдении.

Ключевые слова: клональный гемопоэз; опухоли системы крови; химиотерапия; лучевая терапия; факторы внешней среды; секвенирование нового поколения

Для цитирования: Богданов А.Н., Куневич Е.О., Михалева М.А., Волошин С.В., Алексеев С.М. Клональный гемопоэз, индуцированный экзогенными факторами. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 468-476.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2472

The burden of somatic mutations accumulates across all tissues with age. This process is best characterized in hematopoietic stem cells (HSCs). Certain mutations can confer a proliferative advantage, leading to clonal expansion of HSCs and the development of clonal hematopoiesis (CH). Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) is defined by the presence of a clonal population in the absence of hematologic malignancies. Both CH and CHIP are associated with an increased risk of cardiovascular disease and hematologic neoplasms. Such factors as radiation, chemotherapy, and environmental exposures contribute to the development of CH and CHIP. Age-related CH typically involves mutations in the so-called “DTA” genes (an acronym for *DNMT3A*, *TET2*, and *ASXL1*). In contrast, CH induced by external exposures (e.g., chemotherapy, radiation therapy, environmental toxins, or cosmic radiation) more frequently involves mutations in genes regulating the DNA damage response (DDR), including *TP53*, *PPM1D*, *BRCC3*, and *CHEK2*. Given the elevated risk of subsequent malignancies, individuals with CH and CHIP require long-term clinical surveillance.

Keywords: clonal hematopoiesis; hematological malignancies; chemotherapy; radiation therapy; environmental factors; next-generation sequencing

For Citation: Alexander N. Bogdanov, Evgenii O. Kunevich, Mariia A. Mikhaleva, Sergey V. Voloshin, Sergey M. Alekseev. Clonal hematopoiesis induced by exogenous factors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2):468-476.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2472

Введение

Количество соматических мутаций в различных тканях увеличивается с возрастом и связано с риском развития злокачественных опухолей и ряда неопухолевых заболеваний. Соматический мутагенез стволовых клеток приводит к возникновению генетически дивергентных клональных популяций клеток и снижению разнообразия их пула [1, 2].

Лучше всего клональная эволюция изучена в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК), рис. 1. На протяжении жизни все соматические клетки, в том числе ГСК, непрерывно накапливают мутации, приобретая до 10 мутаций в год. К 20 годам большинство ГСК будут иметь две кодирующие и около 200 некодирующих мутаций, которые также могут влиять на функцию клеток. Таким образом, при наличии 100 000 ГСК к 20 годам накопится 200 000 кодирующих мутаций в 20 000 генов, которые продолжают линейно увеличиваться с возрастом [3]. Большинство мутаций не влияют на функцию ГСК, однако некоторые способны обеспечить пролиферативное преимущество и экспансию мутировавшей ГСК с образованием клона [4].

Клональный гемопоэз (КГ) — состояние, при котором одна или несколько ГСК вносят непропорциональный вклад в продукцию клеток периферической крови [5, 6]. Частота КГ увеличивается с возрастом и достигает 20 % у людей старше 70 лет [2, 5, 6].

Идентифицировано около 20 генов, мутации которых способствуют развитию КГ [7]. Чаще всего мутируют гены трех классов: эпигенетические регуляторы (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *ZRSR2* и др.), факторы сплайсинга (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *SF3A1*) и гены ответа на повреждение ДНК (*TP53*, *PPM1D*, *ATM* и др.), реже — гены когезина, сигнальных молекул и гемопоэтических факторов транскрипции [8], рис. 2.

Внедрение технологии секвенирования нового поколения (*next-generation sequencing*, NGS) открыло новый этап изучения КГ. В 2014 г. установлено, что развитие КГ обычно связано с DTA-мутациями (аббревиатура, образованная первыми буквами генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*) и ассоциируется с повышенным риском развития злокачественных опухолей системы крови [5, 6]. В 2015 г. введено понятие КГ неопределенного потенциала — КГНП (*clonal hematopoiesis of indeterminant potential*, CHIP), который диагностируют при наличии, по крайней мере, одной соматической мутации, связанной с онкогематологическим заболеванием

(*DNMT3A*, *TET2*, *JAK2*, *ASXL1*, *TP53*, *PPM1D* и др.), или другого клонального состояния (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, моноклональная гаммапатия неясного значения, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз и др.) при частоте вариантного аллеля не менее 2 % (≥ 4 % для мутаций генов, сцепленных с X-хромосомой, у мужчин) и отсутствии морфологических критериев опухоли системы крови [9, 10]. Термин «неопределенный потенциал» означает неясность исхода: при КГНП повышен риск развития опухолей системы крови и ряда других заболеваний, однако в большинстве случаев клональная экспансия носит доброкачественный характер [11].

Развитие КГНП приводит к увеличению риска гематологических опухолей на 0,5–1 % в год по сравнению с лицами без КГНП [8]. Кроме того, КГНП выявляется при заболеваниях, связанных со старением (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения), воздействии внешних факторов, которые приводят к повреждению ДНК и репликативному стрессу [12, 13, 14].

Темпы развития КГ и КГНП у людей с одинаковыми мутациями различаются на десятилетия. Это позволяет предположить, что условия окружающей среды влияют на скорость развития КГ и могут способствовать выживанию мутантных клонов [15].

Важными факторами, способствующими развитию КГ, являются лучевая и химиотерапия злокачественных опухолей, экологический стресс, облучение при пилотируемых космических полетах [15, 16, 17].

Клональный гемопоэз и химиотерапия

Развитие КГ после химиотерапии изначально рассматривалось как событие *de novo*, но в настоящее время скорее как клональный отбор и эволюционный процесс для сохранения преимущества приспособленности ГСК [16]. Некоторые мутации увеличивают риск развития миелоидных неоплазий, связанных с терапией (*therapy related myeloid neoplasms*, t-MN), причем этот риск выше при наличии КГ до начала химиотерапии [12].

В группу t-MN входят миелоидные опухоли (миелодиспластический синдром, миелодиспластический синдром / миелопролиферативные новообразования и острый миелоидный лейкоз), возникающие после проведения цитостатической терапии [18]. Развитие t-MN является следствием сложного взаимодействия факторов, включая старение, воспаление, наследственную генетическую восприимчивость и клональный отбор уже существующего клона, который

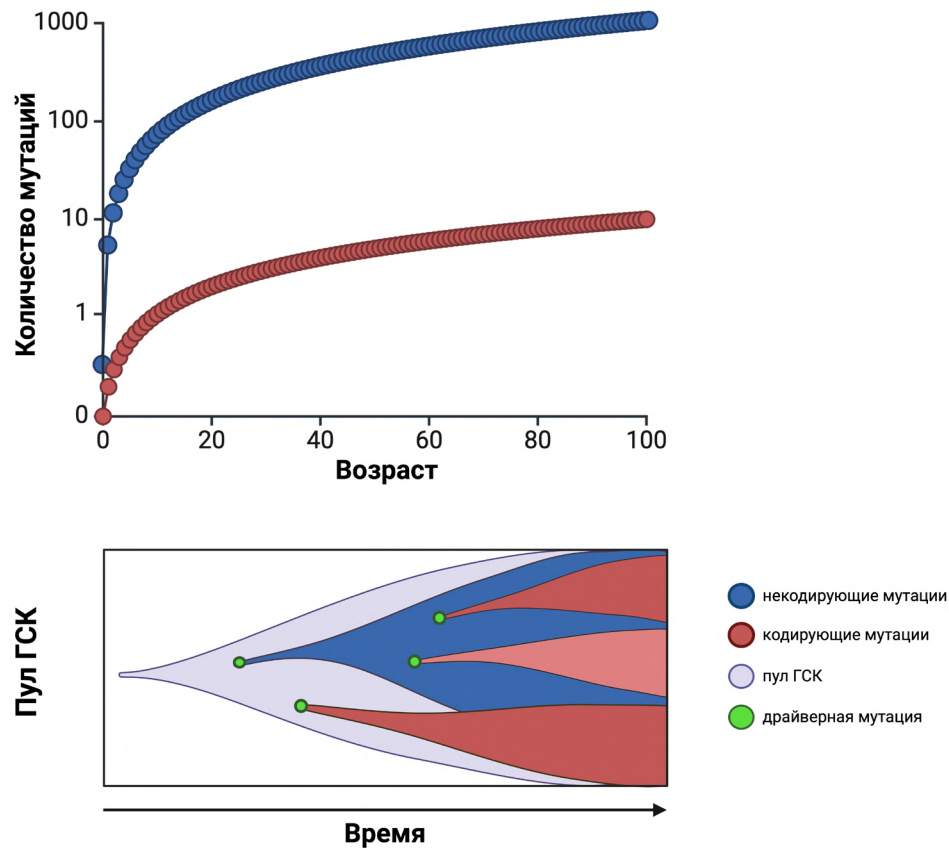


Рис. 1. Пул гемопоэтических стволовых клеток и накопление мутаций с возрастом. Пояснения к рисунку. ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка. Создано с помощью BioRender. Mikhaleva, M. (2025) <https://BioRender.com/gkjmvc0>
 Fig. 1. The hematopoietic stem cell pool and age-related mutational accumulation. Notes: ГСК — hematopoietic stem cell. Created with BioRender.com. Mikhaleva, M. (2025) <https://BioRender.com/gkjmvc0>

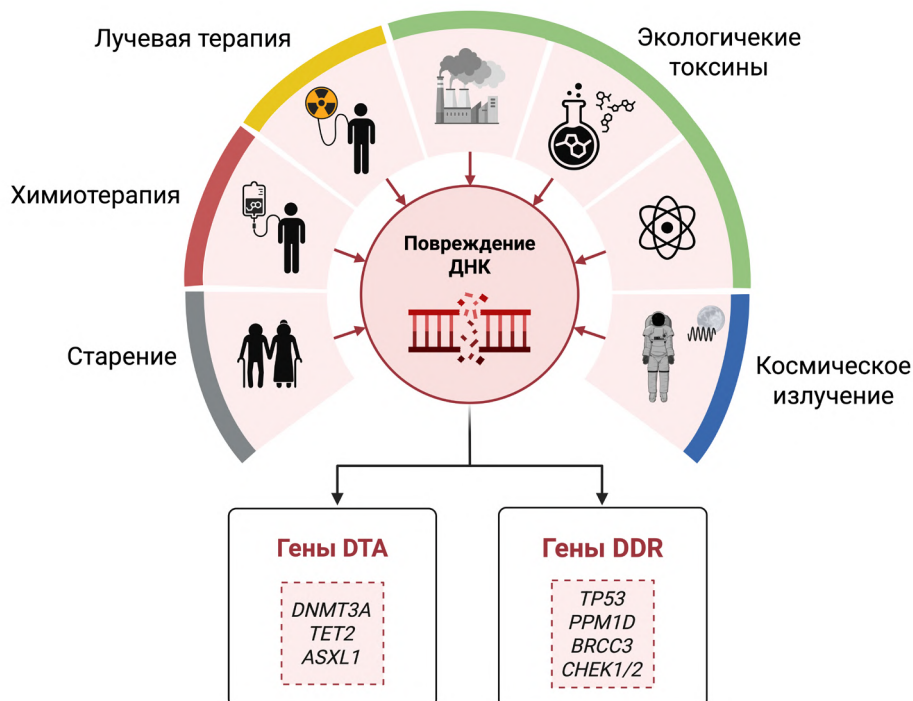


Рис. 2. Факторы, запускающие процесс повреждения ДНК, и гены, в которых наиболее часто встречаются соматические мутации при клональном гемопоэзе. Создано с помощью BioRender. Mikhaleva, M. (2025) <https://BioRender.com/gkjmvc0>
 Fig. 2. DNA damage triggers and most frequent somatic mutation hotspots in clonal hematopoiesis. Created with BioRender. Mikhaleva, M. (2025) <https://BioRender.com/gkjmvc0>

проявляет устойчивость к лечению и имеет генетическую нестабильность [18].

У 16–21 % больных t-MN имеются мутации в генах зародышевой линии, которые ассоциированы с солидными опухолями (*BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *TP53*) и анемией Фанкони (*FANCA*, *FANCD2*, *FANCI* и *PALB2*) и затрагивают гены, участвующие в путях репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и апоптоза, метаболизме генотоксических агентов [19, 20].

Решающим фактором в развитии t-MN является расширение уже имеющихся клонов ГСК, т.е. предшествующий КГ [18]. Развитие t-MN в течение пяти лет при наличии КГ наблюдалось значительно чаще, чем при его отсутствии, что подтверждает потенциальную значимость обнаружения КГ для выявления онкологических пациентов с риском развития t-MN [21].

У 20–60 % больных t-MN имеются мутации в генах, связанных с КГ, включая *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53* и *PPM1D* [21, 22]. Мутации генов DTA ассоциированы с острым миелоидным лейкозом *de novo*, мутации *TP53* и *PPM1D*, регулирующие реакцию на повреждение ДНК — мутации группы «DDR» (сокращенно от DNA damage response — ответ на повреждение ДНК), связаны с генетической нестабильностью [23].

При анализе 8810 человек с негематологическими злокачественными новообразованиями показано, что примерно у 25 % пациентов при постановке диагноза наблюдался КГ, причем в 4,5 % случаев мутации были ассоциированы с генами-драйверами КГНП. Соматические мутации в генах DDR (*PPM1D*, *TP53*, *CHEK2*) достоверно связаны с предшествующей лучевой и химиотерапией и увеличением риска развития t-MN [23].

Клоны с мутированным *TP53* имеют преимущество в росте при химиотерапии. После химиолучевой терапии у больных раком пищевода или легких чаще всего мутировали гены *DNMT3A*, *TET2*, *TP53* и *ASXL1*, причем мутации гена *TP53* встречались наиболее часто и сопровождалась снижением общей выживаемости [24].

Протеиновая фосфатаза 1D (*PPM1D*) модулирует ответ на повреждение ДНК путем дефосфорилирования p53 и способствует ингибированию роста и подавлению апоптоза, поэтому ГСК с мутированным *PPM1D* более устойчивы к химиотерапевтическим воздействиям [15]. У пациентов, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей, увеличивается количество ГСК с мутацией гена *PPM1D* [23, 25].

При наличии нескольких клонов после химиолучевого лечения клоны с мутациями DDR росли быстрее других, т.е. противоопухолевая терапия способствовала отбору клонов с данными мутациями [12]. С другой стороны, по-

сле цитотоксической терапии мутации *de novo* встречались чаще, чем при отсутствии лечения. Таким образом, развитие t-MN связано как с отбором клонов, так и с прямым повреждением ДНК вследствие химиотерапии и лучевой терапии [12].

На развитие t-MN влияют изменения микроокружения костномозговой ниши после цитотоксической терапии. Опухолевые клетки при t-MN имеют старческий фенотип с высокой экспрессией p53, p21, хемокинов, цитокинов, факторов роста и протеаз, которые формируют среду, благоприятную для развития опухоли крови [26, 27]. Признаки старения не только более выражены при t-MN по сравнению с миелопролиферативными новообразованиями *de novo*, но и изменяют костномозговую нишу задолго до возникновения опухоли [28].

Неясно, способствуют ли наследственные дефекты, предрасполагающие к солидной опухоли, развитию КГ и t-MN или данная патология развивается вследствие лечения рака. Таким образом, КГ может быть предиктором развития, но не единственной причиной t-MN [16].

Клональный гемопоэз после химиотерапии может иметь смешанный характер. При обследовании большой когорты пациентов (2860 человек) после излечения злокачественных опухолей детского возраста выявлена более высокая встречаемость КГ по сравнению с общей популяцией. Клональный гемопоэз носил смешанный характер: ассоциированный с возрастом и лечением. При этом возрастной КГ не отличался по динамике от контрольной группы и увеличивался со временем, тогда как КГ после лечения оставался стабильным много лет [29].

Клональный гемопоэз и лучевая терапия

Лучевая терапия повреждает ДНК в раковых клетках, предотвращая их деление и рост, но может также влиять на здоровые клетки, в том числе ГСК, что увеличивает риск их мутаций и развития КГ [13]. Проводимая химио- и лучевая терапия увеличивает также шанс возникновения двух и более мутаций. В крупном когортном исследовании при целевом секвенировании у онкологических больных две и более мутации были выявлены в 38 % случаев [23]. Наиболее часто КГ определялся при раке щитовидной железы, что связано с предшествующим воздействием радиации. Установлен повышенный риск развития острого и хронического миелоидного лейкоза после лечения рака щитовидной железы [30].

Мутации *TP53* и *PPM1D* выявляются чаще не только при химиотерапии, но и при терапевтическом и экологическом воздействии радиации [12, 25]. Возможны и другие мутации генов DDR (*BRCC3*, *CHEK2*), а также мутации гена *DNMT3A* [13, 31].

При анализе данных секвенирования ДНК 736 онкологических больных, получивших лучевую терапию, и 13 605 пациентов контрольной группы установлено, что КГНП выявляется у 22,8 % лиц после лучевой терапии. В данной группе значительно чаще определялись мутации *DNMT3A*, *PPM1D*, *TP53* и *BRCC3*, выявлена положительная корреляция между риском КГНП и биологической эквивалентной дозой облучения [32]. Таким образом, лучевая терапия увеличивает риск развития КГНП, особенно вследствие мутаций в генах DDR.

При радионуклидной терапии нейроэндокринных опухолей пептидными рецепторами часто развивается КГ с мутациями генов DDR. Эти клоны расширяются быстрее клонов с другими мутациями, что приводит к преимуществам выживания для ГСК, которые содержат данные мутации и обеспечивают восстановление кроветворения после длительной цитопении [16].

Клональный гемопоэз и экологические токсины

Риск развития КГ при воздействии токсинов окружающей среды, включая профессиональные вредности, сопоставим с риском, возникающим при химиотерапии или лучевой терапии [16].

Пожарные, спасатели и гражданские лица при атаке на Всемирный Торговый Центр в 2001 г. подверглись воздействию твердых частиц, содержащих высокие уровни потенциальных канцерогенов [33]. У них был выявлен повышенный риск рака предстательной железы, рака щитовидной железы, других злокачественных новообразований, в том числе моноклональной гаммапатии неизвестного значения, часто предшествующей развитию множественной миеломы [34, 35].

При глубоком таргетном NGS крови у спасателей КГ был выявлен в 10 % случаев, что достоверно чаще, чем у лиц, которые не принимали участие в спасательных работах [36]. При этом в первую очередь отмечено увеличение мутаций, характерных для возрастного КГ (*DNMT3A* и *TET2*); доля мутаций генов DDR или других миелоидных драйверных генов была намного меньше [36].

При исследовании ассоциации между загрязнителями воздуха (твердые частицы и двуокись азота) и КГНП у 12 146 человек в мультиэтнической когорте жителей США наиболее часто мутировавшими были гены DTA. Однако связи между поллютантами, специфическими мутациями в гене *DNMT3A* и увеличением частоты КГНП не выявлено [37].

У людей, переживших атомную бомбардировку, клональные хромосомные aberrации часто обнаруживались в клетках периферической крови, что позволяет предположить наличие клона после воздействия радиации [38]. При таргетном

NGS клеток костного мозга и негематопоэтических тканей у мышей через 12–18 мес. после облучения всего тела в дозе 3 Гр идентифицированы повторяющиеся соматические мутации, особенно в кроветворной системе — у 11 из 12 облученных мышей. У шести необлученных мышей ни одной мутации не выявлено [39]. Из 22 мутаций, выявленных у облученных мышей, не было драйверных, однако известно, что мутантные гемопоэтические клоны без драйверных мутаций растут со скоростью, аналогичной скорости клонов с драйверными мутациями [40].

Недрайверные мутации могут обеспечивать селективное преимущество ГСК в связи с отбором клеток с менее вредными или нейтральными мутациями; другим возможным механизмом восстановления кроветворения после лучевого поражения является нейтральный дрейф [39].

Клональный гемопоэз и облучение при космических полетах

Увеличение количества и длительности пилотируемых космических полетов требует совершенствования методов оценки рисков для здоровья экипажа, связанных с воздействием космической радиации. Наибольшую опасность представляют галактические космические лучи, состоящие из ионов с высоким зарядом и энергией, высокоэнергетических протонов и вторичных протонов, нейтронов и фрагментов, которые образуются при взаимодействии с защитой космического корабля и тканями человека [41]. Основными категориями рисков для здоровья являются злокачественные опухоли и сердечно-сосудистые заболевания [42]. Член экипажа с предшествующим КГ будет иметь повышенный риск развития гематологической и солидной опухоли, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, причем этот риск зависит от ряда факторов, включая размер клонов, конкретные мутации и их количество, а также возраст астронавта [17].

При последовательном секвенировании у пары близнецов-астронавтов в течение четырех лет до, во время и после космического полета диагностирован КГ, в том числе клон *TET2* у одного и два различных мутантных аллеля гена *DNMT3A* — у другого близнеца. КГ у этих астронавтов обнаружен почти на два десятилетия раньше среднего возраста его выявления [14].

Другая группа при исследовании 14 астронавтов выявила 34 несинонимичные мутации в 17 генах-драйверах КГ [43]. Наиболее частой мутацией была *TP53*, за ней следовала *DNMT3A*. Это указывает на то, что космическое излучение также может специфически влиять на гены DDR аналогично воздействию радиации при лучевой терапии [16].

Таблица 1. Варианты клонального гемопоэза и их клиническое значение

Тип мутаций	Часто вовлеченные гены	Потенциальные источники (факторы риска)	Риск трансформации в МПН	Особенности мониторинга/прогноза
Эпигенетические регуляторы	<i>DNMT3A</i> <i>TET2</i> <i>ASXL1</i> <i>EZH2</i>	Возраст, курение, воспаление, токсины	Низкий-умеренный	Часто стабильные, медленный клональный рост
Онкогены и сигнальные пути	<i>JAK2</i> <i>CBL</i> <i>NRAS</i>	Курение, хроническое воспаление	Промежуточный	Ассоциированы с пролиферативными признаками
Факторы сплайсинга	<i>SF3B1</i> <i>SRSF2</i> <i>U2AF1</i>	Возраст, химиотерапия	Умеренный-высокий	Часто связаны с цитопениями, быстрый рост клона
Гены ответа на повреждение ДНК	<i>TP53</i> <i>PPM1D</i> <i>CHEK2</i> <i>BRCC3</i>	Химио- и лучевая терапия, токсиканты	Высокий	Устойчивость к терапии, умеренный/быстрый рост клона

МПН — миелопролиферативное новообразование (миелодиспластический синдром, миелодиспластический синдром / миелопролиферативное новообразование, острый миелоидный лейкоз).

Table 1. Clonal hematopoiesis variants and their clinical characteristics

Mutation Category	Key Genes	Etiology (Risk Factors)	Risk of Progression to MPN	Monitoring / Prognostic Features
Epigenetic Regulators	<i>DNMT3A</i> <i>TET2</i> <i>ASXL1</i> <i>EZH2</i>	Aging, smoking, inflammation, toxins	Low to Moderate	Typically stable, slow clonal expansion
Oncogenes and Signaling Pathways	<i>JAK2</i> <i>CBL</i> <i>NRAS</i>	Smoking, chronic inflammation	Intermediate	Often associated with proliferative feature
Splicing Factors	<i>SF3B1</i> <i>SRSF2</i> <i>U2AF1</i>	Aging, chemotherapy	Moderate to High	Frequently linked to cytopenias; rapid clonal expansion
DNA Damage Response (DDR)	<i>TP53</i> <i>PPM1D</i> <i>CHEK2</i> <i>BRCC3</i>	Chemo- and radiation therapy, toxic agents	High	Associated with therapy resistance; moderate to rapid clonal growth

MPN — myeloproliferative neoplasm (myelodysplastic syndrome, myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap, acute myeloid leukemia).

Терапевтическое или экологическое воздействие радиации может увеличить риск КГ, который, однако, развивается не у всех. Это требует дальнейшего исследования механизмов развития КГ для разработки стратегий по снижению долгосрочных рисков, связанных с терапевтическим или экологическим воздействием радиации (табл. 1) [16, 44].

Заключение

Таким образом, КГ представляет собой важное и все более изучаемое состояние, обусловленное накоплением соматических мутаций в ГСК, приводящих к их клональной экспансии. Хотя возраст остается ключевым эндогенным фактором развития КГ, все большее значение приобретают экзогенные причины, включая ятрогенные воздействия, такие как химио- и лучевая терапия, а также экологические и профессиональные токсины. Клональный гемопоэз может развиваться как *de novo* вследствие прямого мутагенного действия, так и за счет отбора существующих клонов, устойчивых к

повреждающим факторам. Наиболее часто при КГ мутируют гены эпигенетической регуляции транскрипции (DTA-гены: *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*), гены группы DDR (*TP53*, *PPM1D*, *CHEK2*, *BRCC3*) и факторы сплайсинга (*SF3B1*, *SRSF2* и др.). Лучевая и химиотерапия, в особенности при наличии мутаций в генах *TP53* и *PPM1D*, значительно повышают риски развития вторичных миелоидных неоплазий. Однако многие аспекты патогенеза КГ, включая взаимодействие не только генетических и эпигенетических механизмов, остаются не до конца изученными. Комплексный мультиомный анализ (на уровне генома, эпигенома, транскриптома, метаболома и протеома) позволит исследовать механизмы, влияющие на развитие КГ и динамику его клинических проявлений.

В отношении лиц с выявленным КГНП уже разрабатываются алгоритмы наблюдения [10] и стратификации рисков [45, 46, 47]. Иницированы исследования по оценке эффективности профилактической терапии [48, 49]. Учитывая высокую частоту встречаемости и патогенетическую связь с развитием злокачественных

новообразований и их лечением, КГ становится важным направлением дальнейших исследований по идентификации мутационных драйверов, разработке прогностических маркеров и персонализированных стратегий ведения пациентов, необходимых для эффективной профилактики и лечения КГ, ассоциированного с воздействием экзогенных факторов.

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

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

Authors' contributions

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kakiuchi N., Ogawa S. Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer*. 2021; 21(4): 239–256.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00335-3>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627798/>.
- Богданов А.Н., Волошин С.В., Куневич Е.О., Михалева М.А. Старение и клональный гемопоэз. *Успехи геронтологии*. 2024; 37(3): 266–275.-DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.3.013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39139119/>. [Bogdanov A.N., Voloshin S.V., Kunevich E.O., Mikhaleva M.A. Aging and clonal hematopoiesis. *Uspekhi Gerontologii = Advances in Gerontology*. 2024; 37(3): 266–275.-DOI: <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.3.013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39139119/> (In Rus)].
- Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012; 150(2): 264–278.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.023>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817890/>.
- Walsh K., Raghavachari N., Kerr C., et al. Clonal hematopoiesis analyses in clinical, epidemiologic, and genetic aging studies to unravel underlying mechanisms of age-related dysfunction in humans. *Front Aging*. 2022; 3: 841796.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.841796>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821803/>.
- Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2477–2487.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409405>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426838/>.
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371(26): 2488–2498.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426837/>.
- Steensma D.P. Clinical implications of clonal hematopoiesis. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(8): 1122–1130.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.002>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078412/>.
- Challen G.A., Goodell M.A. Clonal hematopoiesis: mechanisms driving dominance of stem cell clones. *Blood*. 2020; 136(14): 1590–1598.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006510>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746453/>.
- Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015; 126(1): 9–16.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-631747>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931582/>.
- Куневич Е.О., Михалева М.А., Крысюк О.Б., et al. Феномен клонального гемопоэза: этиология, классификация и прогностическая роль. *Онкогематология*. 2025; 20(1): 28–54.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>.-URL: https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/1003?locale=ru_RU. [Kunevich E.O., Mikhaleva M.A., Krysyuk O.B., et al. The phenomenon of clonal hematopoiesis: etiology, classification and prognostic role. *Oncohematology*. 2025; 20(1): 28–54.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-28-54>.-URL: https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/1003?locale=ru_RU (In Rus)].
- Bowman R.L., Busque L., Levine R.L. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(2): 157–170.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.01.011>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395053/>.
- Bolton K.L., Ptashkin R.N., Gao T., et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2020; 52(11): 1219–1226.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00710-0>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106634/>.
- Singh A., Mencia-Trinchant N., Griffiths E.A., et al. Mutant PPM1D- and TP53-driven hematopoiesis populates the hematopoietic compartment in response to peptide receptor radionuclide therapy. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2100309.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.21.00309>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35025619/>.
- Mencia-Trinchant N., MacKay M.J., Chin C., et al. Clonal hematopoiesis before, during, and after human spaceflight. *Cell Rep*. 2020; 33(10): 108458.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108458>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242405/>.
- King K.Y., Huang Y., Nakada D., Goodell M.A. Environmental influences on clonal hematopoiesis. *Exp Hematol*. 2020; 83: 66–73.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2019.12.005>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893524/>.
- Singh A., Balasubramanian S. The crossroads of cancer therapies and clonal hematopoiesis. *Semin Hematol*. 2024;

- 61(1): 16-21.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2024.01.006>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403501/>.
17. Werneth C.M., Patel Z.S., Thompson M.S., et al. Considering clonal hematopoiesis of indeterminate potential in space radiation risk analysis for hematologic cancers and cardiovascular disease. *Commun Med (Lond)*. 2024; 4(1): 105.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00408-4>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38862635/>.
18. Travaglini S., Marinoni M., Visconte V., Guarnera L. Therapy-related myeloid neoplasm: biology and mechanistic aspects of malignant progression. *Biomedicines*. 2024; 12(5): 1054.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051054>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38791019/>.
19. Leone G., Fianchi L., Pagano L., Voso M.T. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact*. 2010; 184(1-2): 39-45.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.12.013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026017/>.
20. Singhal D., Hahn C.N., Feurstein S., et al. Targeted gene panels identify a high frequency of pathogenic germline variants in patients diagnosed with a hematological malignancy and at least one other independent cancer. *Leukemia*. 2021; 35(11): 3245-3256.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01246-w>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850299/>.
21. Takahashi K., Wang F., Kantarjian H., et al. Preleukemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 100-111.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30626-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30626-X).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27923552/>.
22. Gillis N.K., Ball M., Zhang Q., et al. Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 112-121.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30627-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30627-1).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927582/>.
23. Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M., et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017; 21(3): 374-382.e4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.07.010>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803919/>.
24. Nead K.T., Kim T., Joo L.J., et al. Impact of cancer therapy on clonal hematopoiesis mutations and subsequent clinical outcomes. *Blood Adv*. 2024; 8(19): 5215-5224.-DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012929>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38830141/>.
25. Hsu J.I., Dayaram T., Tovy A., et al. PPM1D mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy. *Cell Stem Cell*. 2018; 23(5): 700-713.e6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.10.004>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388424/>.
26. Huang W., Hickson L.J., Eirin A., et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(10): 611-627.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00601-z>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35922662/>.
27. Vernot J.P. Senescence-associated pro-inflammatory cytokines and tumor cell plasticity. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 63.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00063>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478091/>.
28. Kutyna M.M., Kok C.H., Lim Y., et al. A senescence stress secretome is a hallmark of therapy-related myeloid neoplasm stromal tissue occurring soon after cytotoxic exposure. *Leukemia*. 2022; 36(11): 2678-2689.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01686-y>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038666/>.
29. Hagiwara K., Natarajan S., Wang Z., et al. Dynamics of age- versus therapy-related clonal hematopoiesis in long-term survivors of pediatric cancer. *Cancer Discov*. 2023; 13(4): 844-857.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0956>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36751942/>.
30. Molenaar R.J., Sidana S., Radivoyevitch T., et al. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(18): 1831-1839.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0232>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29252123/>.
31. Crants S.A., Olson S.S., Li Y., et al. Radiation therapy and subsequent clonal hematopoiesis: an analysis of a biorepository of 89,782 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114(3 Suppl): E504.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.1798>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0360301622025196>.
32. Crants S.A., Olson S.S., Li Y., et al. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential After Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2026; 124(4): 1042-1050.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2025.10.006>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41138783/>.
33. Liou P.J., Yung J., Qiao B., et al. Characterization of the dust/smoke aerosol that settled east of the World Trade Center (WTC) in lower Manhattan after the collapse of the WTC 11 September 2001. *Environ Health Perspect*. 2002; 110(7): 703-714.-DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.02110703>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117648/>.
34. Li J., Yung J., Qiao B., et al. Cancer incidence in World Trade Center rescue and recovery workers: 14 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2022; 114(2): 210-219.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab165>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498043/>.
35. Landgren O., Zeig-Owens R., Giricz O., et al. Multiple myeloma and its precursor disease among firefighters exposed to the World Trade Center Disaster. *JAMA Oncol*. 2018; 4(6): 821-827.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2018.0509>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710195/>.
36. Jasra S., Giricz O., Zeig-Owens R., et al. High burden of clonal hematopoiesis in first responders exposed to the World Trade Center disaster. *Nat Med*. 2022; 28(3): 468-471.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01708-3>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35256801/>.
37. Leiser C.L., Whitsel E.A., Reiner A., et al. Associations between ambient air pollutants and clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023; 32(10): 1470-1473.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-23-0305>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37466697/>.
38. Nakano M., Kodama Y., Ohtaki K., et al. Estimating the number of hematopoietic or lymphoid stem cells giving rise to clonal chromosome aberrations in blood T lymphocytes. *Radiat Res*. 2004; 161(3): 273-281.-DOI: <https://doi.org/10.1667/RR3133>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982487/>.
39. Yoshida K., Satoh Y., Uchimura A., et al. Massive expansion of multiple clones in the mouse hematopoietic system long after whole-body X-irradiation. *Sci Rep*. 2022; 12: 17276.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21621-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241679/>.

40. Fabre M.A., de Almeida J.G., Fiorillo E., et al. The longitudinal dynamics and natural history of clonal haematopoiesis. *Nature*. 2022; 606(7913): 335–342.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04785-z>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650444/>.
41. Patel Z.S., Brunstetter T.J., Tarver W.J., et al. Red risks for a journey to the red planet: The highest priority human health risks for a mission to Mars. *NPJ Microgravity*. 2020; 6: 33.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00124-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298950/>.
42. Simonsen L.C., Slaba T.C., Guida P., Rusek A. NASA's first ground-based galactic cosmic ray simulator: enabling a new era in space radiobiology research. *PLoS Biol*. 2020; 18(5): e3000669.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000669>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428004/>.
43. Brojakowska A., Kour A., Thel M.C., et al. Retrospective analysis of somatic mutations and clonal hematopoiesis in astronauts. *Commun Biol*. 2022; 5(1): 828.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03777-z>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36217020/>.
44. Жернякова А.А., Крысюк О.Б., Куневич Е.О. Клональное кроветворение и ионизирующее излучение: риски развития онкогематологической и соматической патологии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024; 26(4): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-5-12>.-URL: <https://www.extrememedicine.ru/jour/article/view/228/526>. [Zhernyakova A.A., Krysyuk O.B., Kunevich E.O. Clonal hematopoiesis and ionizing radiation: risks of developing oncohematological and somatic pathology. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy = Medicine of Extreme Situations*. 2024; 26(4): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-5-12>.-URL: <https://www.extrememedicine.ru/jour/article/view/228/526> (In Rus)].
45. Weeks L.D., Niroula A., Neuberg D., et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evid*. 2023; 2(5): 10.1056/evidoa2200310.-DOI: <https://doi.org/10.1056/evidoa2200310>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37483562/>.
46. Gu M., Kovilakam S.C., Dunn W.G., et al. Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk. *Nat Genet*. 2023; 55(9): 1523-1530.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01472-1>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726541/>.
47. Xie Z., Komrokji R., Al Ali N., et al. Risk prediction for clonal cytopenia: multicenter real-world evidence. *Blood*. 2024; 144(19): 2033-2044.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2024024756>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38996210/>.
48. Tang Y., Liu W., Wang W., et al. Inhibition of JAK2 suppresses myelopoiesis and atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020; 34(2): 145-152.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06943-9>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086626/>.
49. Caiado F., Kovtonyuk L.V., Gonullu N.G., et al. Aging drives Tet2^{+/+} clonal hematopoiesis via IL-1 signaling. *Blood*. 2023; 141(8): 886-903.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016835>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36379023/>.

Поступила в редакцию / Received / 19.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Николаевич Богданов / Alexander N. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>; eLibrary SPIN: 1035-0832; Author ID (Scopus): 703317.

Евгений Олегович Куневич / Evgenii O. Kunevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-6642>; eLibrary SPIN: 8070-1780; Researcher ID (WOS): CAI-9931-2022; Author ID (Scopus): 893688.

Мария Андреевна Михалева / Mariia A. Mikhaleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>; eLibrary SPIN: 7749-2463; Researcher ID (WOS): HNC-0548-2023; Author ID (Scopus): 1026069.

Сергей Владимирович Волошин / Sergey V. Voloshin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>; eLibrary SPIN: 3305-8219; Researcher ID (WOS): F-1473-2016; Author ID (Scopus): 685745.

Сергей Михайлович Алексеев / Sergey M. Alekseev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7194-6811>; eLibrary SPIN: 3358-1422; Author ID (Scopus): 843405.





© Ю.Ю. Клишина¹, Т.Т. Валиев²

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома у детей и подростков: современные аспекты патогенеза, диагностики, терапии и отдаленных осложнений лечения

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Yulia Yu. Klishina¹, Timur T. Valiev²

Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma in Children and Adolescents: Current Aspects of Pathogenesis, Diagnosis, Therapy, and Long-Term Treatment Complications

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, the Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМБКЛ) у детей и подростков представляет собой редкий вариант лимфомы из зрелых В-клеток с локализацией опухоли в переднем средостении и высокой частотой жизнеугрожающих осложнений. В обзоре обобщены современные данные о клинико-морфологических особенностях, молекулярно-генетических механизмах патогенеза, диагностических подходах и стратегиях терапии ПМБКЛ в педиатрической популяции больных. Рассмотрены характерные морфологические и иммуногистохимические признаки, позволяющие дифференцировать ПМБКЛ от других лимфом с поражением органов средостения, а также ключевые генетические и эпигенетические нарушения, в том числе активация сигнальных путей JAK-STAT и PD-1/PD-L1. Представлены результаты применения различных подходов к терапии ПМБКЛ — от стандартных схем до программ, включающих высокодозную химиотерапию, таргетные и иммунотерапевтические препараты. Отдельное внимание уделено особенностям оценки ответа на лечение, а также проблеме поздних токсических эффектов, включая кардиотоксичность, вторичные злокачественные новообразования и нарушения функции эндокринной системы. Таким образом, основу современной диагностики ПМБКЛ составляет морфоиммуногистохимическое исследование, а распространенность опухолевого процесса оценивается с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Внедрение современных таргетных и иммунотерапевтических подходов в сочетании с сокращением токсичности лечения представляет собой перспективное направление, способное повысить выживаемость и качество жизни пациентов. Несмотря на прогресс в понимании биологии ПМБКЛ, требуется проведение многоцентровых исследований для оптимизации лечения и минимизации поздних осложнений у педиатрических больных.

Ключевые слова: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; дети и подростки; молекулярно-генетический профиль; химиоиммунотерапия

Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PM-BCL) is a rare subtype of mature B-cell lymphoma in children and adolescents, characterized by anterior mediastinal localization and a high incidence of life-threatening complications. This review synthesizes current evidence on the clinical and morphological features, molecular and genetic pathogenesis, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for pediatric PMBCL. The review details characteristic morphological and immunohistochemical markers that distinguish PMBCL from other mediastinal lymphomas, as well as key genetic and epigenetic alterations, including dysregulation of the JAK-STAT and PD-1/PD-L1 signaling pathways. We evaluate therapeutic outcomes from standard chemotherapy regimens to protocols incorporating high-dose chemotherapy, targeted agents, and immunotherapy. Special emphasis is placed on treatment response in pediatric patients and the challenge of late toxicities, such as cardiotoxicity, secondary malignancies, and endocrine dysfunction. Modern PMBCL diagnostics rely on morphological and immunohistochemical studies, with tumor staging assessed via PET-CT. The integration of targeted therapies and immunotherapeutic agents, coupled with strategies to mitigate treatment-related toxicity, holds promise for improving survival rates and quality of life. Despite advances in understanding PMBCL biology, multicenter trials are essential to optimize pediatric treatment protocols and minimize complications in pediatric patients.

Keywords: primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; children and adolescents; molecular genetic profile; chemoimmunotherapy

Для цитирования: Клишина Ю.Ю., Валиев Т.Т. Первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома у детей и подростков: современные аспекты патогенеза, диагностики, терапии и отдаленных осложнений лечения. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 477-489.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2496>

For Citation: Yulia Yu. Klishina, Timur T. Valiev. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma in Children and Adolescents: Current Aspects of Pathogenesis, Diagnosis, Therapy, and Long-Term Treatment Complications. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 477-489.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2496>

✉ Контакты: Валиев Тимур Теймуразович, timurvaliev@mail.ru

Введение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) представляет собой редкое заболевание, опухолевые клетки которого берут начало из мозгового слоя тимуса. В детском возрасте ПМВКЛ составляет лишь 2–4 % неходжкинских лимфом (НХЛ), причем чаще болеют пациентки подросткового возраста, в отличие от большинства других вариантов В-клеточных лимфом (ВКЛ), более распространенных среди пациентов мужского пола [1–3].

Отличительной чертой заболевания является формирование опухолевого конгломерата в переднем средостении с развитием компрессионных симптомов, в т. ч. синдрома верхней полой вены и появлением одышки, кашля, затрудненного глотания [4, 5]. Подобная клиническая картина может быть характерна и для лимфомы Ходжкина, а также Т-лимфобластной лимфомы из клеток-предшественниц. Общие симптомы интоксикации (В-симптомы) при ПМВКЛ наблюдаются примерно у 20–35 % пациентов. Вовлечение в опухолевый процесс костного мозга или периферических лимфатических узлов (ЛУ) отмечается менее чем в 10 % случаев, как у взрослых, так и у педиатрических пациентов [6–8].

Благодаря выраженной чувствительности опухоли к современным схемам терапии ПМВКЛ имеет достаточно благоприятный прогноз: пятилетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) превышают 80–90 % [6, 9].

С морфологической и молекулярно-генетической точек зрения ПМВКЛ занимает промежуточную позицию между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и классической лимфомой Ходжкина (ЛХ), что требует применения расширенной панели иммуногистохимических маркеров, а также, при необходимости, молекулярно-генетических методов исследования для уточнения диагноза [10–12].

В последние годы внедрение современных интенсивных схем химио- и иммунотерапии, а также отказ от рутинного применения лучевой терапии (ЛТ) привели к существенному улучшению результатов лечения и снижению риска отсроченных осложнений [5, 12, 13]. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, остаются акту-

альными задачи совершенствования персонализированного подхода к терапии, в т. ч. за счет обнаружения молекулярных изменений, таких как амплификация локуса 9p24.1 (*JAK2/PD-L1/PD-L2*, 60–90 %), мутации в *SOCS1* (70–90 %) и *STAT6* (30–50 %), а также нарушения в генах *СНТА* (15–40 %), *В2М* (20–30 %) и инактивирующие мутации или делеции гена *LFA-3*, снижающие экспрессию поверхностного белка CD58 (35 %) [11, 13, 14]. Подобные молекулярно-биологические события являются потенциальными таргетными мишенями для лекарственных препаратов и ассоциированы с прогнозом ПМВКЛ.

Цель обзора — обобщить и систематизировать современные данные о патогенезе, молекулярно-генетических особенностях, диагностических подходах, терапии и отдаленных последствиях ПМВКЛ у детей и подростков.

Патогенез и молекулярно-генетический профиль

ПМВКЛ у детей и подростков отличается своеобразием молекулярно-генетического профиля, объединяя признаки как ДВКЛ, так и классической ЛХ, но при этом формируя уникальный набор генетических изменений, что требует специфических диагностических и лечебных стратегий (табл. 1) [1, 10]. В последние годы акцент в изучении патогенеза ПМВКЛ все чаще смещается с классических морфоиммуногистохимических критериев на молекулярные особенности, которые определяют биологическое поведение опухоли и служат основой для развития персонализированных терапевтических подходов.

В патогенезе ПМВКЛ доминирует гиперактивация сигнальных каскадов JAK-STAT и NF-κB — особенность, редко встречающаяся при других агрессивных ВКЛ у детей. Это подтверждает тот факт, что ПМВКЛ представляет собой отдельную нозологию, требующую персонализированного подхода, направленного на молекулярные мишени, определяющие биологическое поведение опухоли. Наиболее часто выявляемым молекулярным событием, встречающимся у почти 90 % пациентов, является мутация в *SOCS1*, приводящая к нарушению негативной регуляции JAK-STAT каскада [2, 10]. Изменения в этом гене способствуют постоянной стимуляции пролиферации опухолевых клеток и опосредуют развитие резистентности

Таблица 1. Дифференциальная диагностика первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, классической лимфомы Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Параметр	Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ)	Классическая лимфома Ходжкина	Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)
Возраст и пол	Подростки, молодые взрослые, чаще женщины	Дети, подростки, молодые взрослые, чаще мужчины	Любой возраст, пик — пожилые, без гендерных различий
Локализация	Переднее средостение	Переднее средостение, периферические лимфатические узлы	Любые лимфатические узлы, экстранодальные поражения
Клиническая картина	Компрессионные симптомы (синдром верхней полой вены), быстрорастущая опухоль, реже В-симптомы	Часто синдром верхней полой вены, В-симптомы, зуд, системные проявления	Вариабельна, нередко В-симптомы, генерализация опухолевого процесса
Поражение костного мозга	Редко (< 10 % случаев заболевания)	Очень редко	Часто, особенно при поздних стадиях
Вовлечение селезенки, печени	Нет/редко	Возможно, но нечасто	Часто
Гистологическая картина	Крупные клетки, склероз, фиброз	Клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные клетки, выраженный склероз	Вариабельная морфология, диффузная опухолевая инфильтрация
Иммуногистохимическая картина (наиболее частая)	CD20+, CD30+, CD23+, PAX5+, MUM1+, CD10–, CD15–, часто слабая экспрессия BCL6	CD30+, CD15+, PAX5+/-, CD20–/слабый, CD23–, BCL6–	CD20+, CD79a+, PAX5+, CD10+/-, MUM1+/-, CD30–/слабый, BCL6+
Экспрессия CD30	Положительная (80–100 % клеток)	Ярко-положительная (все клетки Березовского-Рид-Штернберга)	Отрицательная или слабая
Экспрессия CD23	Часто положительная (70–95 %)	Отрицательная	Отрицательная
Экспрессия CD15	Отрицательная или слабая	Положительная	Отрицательная
Экспрессия CD20	Положительная	Отрицательная или слабая	Положительная
Экспрессия BCL6	Слабая/фокальная	Отрицательная	Часто яркая
Экспрессия MUM1	Положительная	Часто положительная	Вариабельная
Молекулярные аномалии	Амплификация 9p24.1 (<i>JAK2</i> , <i>PD-L1/PD-L2</i>), мутации в <i>SOCS1</i> , <i>STAT6</i> , <i>CIITA</i> , <i>TNFAIP3</i>	Амплификация 9p24.1 (в 30–40 %), нет специфических мутаций, характерных для В-клеточных опухолей	Мутации в <i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> , <i>MYC</i> , нет амплификации 9p24.1
Экспрессия PD-L1/PD-L2	Высокая	Высокая (30–40 %)	Низкая/отсутствует

Table 1. Differential diagnosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, classical Hodgkin lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma

Parameter	Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma (PMBCL)	Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)
Age and sex	Adolescents, young adults; more common in females	Children, adolescents, young adults; more common in males	Any age; peak in the elderly; no gender predominance
Localization	Anterior mediastinum	Anterior mediastinum, peripheral lymph nodes	Any lymph nodes; extranodal sites
Clinical presentation	Compression symptoms (superior vena cava syndrome), rapidly growing tumor, B symptoms less common	Frequent superior vena cava syndrome, B symptoms, pruritus, systemic manifestations	Variable; often presents with B symptoms, generalized disease
Bone marrow involvement	Rare (< 10% of cases)	Very rare	Common, especially in advanced stages
Spleen/liver involvement	Absent/rare	Possible but uncommon	Common
Histopathology	Large cells, sclerosis, fibrosis	Hodgkin cells, Berzovsky-Reed-Sternberg cells, lacunar cells, marked sclerosis.	Variable morphology, diffuse tumor infiltration
Immunohistochemistry (most common)	CD20+, CD30+, CD23+, PAX5+, MUM1+, CD10–, CD15–, often weak BCL6 expression	CD30+, CD15+, PAX5+/-, CD20–/weak, CD23–, BCL6–	CD20+, CD79a+, PAX5+, CD10+/-, MUM1+/-, CD30–/weak, BCL6+
CD30 expression	Positive (80–100 % of cells)	Strong positive (all Berzovsky-Reed-Sternberg cells)	Negative or weak
CD23 expression	Often positive (70–95 %)	Negative	Negative
CD15 expression	Negative or weak	Positive	Negative
CD20 expression	Positive	Negative or weak	Positive
BCL6 expression	Weak/focal	Negative	Often strong
MUM1 expression	Positive	Often positive	Variable
Molecular abnormalities	Amplification of 9p24.1 (<i>JAK2</i> , <i>PD-L1/PD-L2</i>), mutations in <i>SOCS1</i> , <i>STAT6</i> , <i>CIITA</i> , <i>TNFAIP3</i>	Amplification 9p24.1 (in 30–40%), no specific mutations characteristic of B-cell tumors	Mutations in <i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> , <i>MYC</i> ; no 9p24.1 amplification
PD-L1/PD-L2 expression	High	High (30–40 %)	Low/absent

к стандартной терапии. Примерно у трети пациентов обнаруживаются мутации в *STAT6*, которые одновременно усиливают пролиферацию опухолевых клеток и перестраивают микроокружение опухоли, подавляя противоопухолевый иммунитет. Вследствие этого классическая химиоиммунотерапия может быть недостаточно эффективной и требует дополнения таргетными препаратами, направленными на сигнальный путь JAK/STAT (например, ингибиторами JAK1/2), а также средствами, модулирующими опухолевое микроокружение, включая ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) [2, 5].

Наряду с этим, амплификация локуса *9p24.1* выявляется более чем у 60 % больных, что не только усиливает гиперактивацию каскада JAK-STAT, но и влечет за собой избыточную экспрессию иммунорегуляторных белков PD-L1 и PD-L2 [2, 4, 5, 13]. Такое сочетание молекулярных нарушений обеспечивает опухолевым клеткам эффективное уклонение от иммунного надзора, что объясняет высокую чувствительность ПМБКЛ к ИИКТ у пациентов разных возрастных групп [3, 13].

Нарушения антигенной презентации, обусловленные мутациями в *CIITA* (15–40 %), *B2M* (20–30 %) и инактивирующими мутациями в гене *LFA-3*, кодирующем CD58 (35 %) способствуют снижению взаимодействия опухолевых клеток с Т- и NK-клетками, уменьшению эффективности стандартных схем терапии и повышению риску рецидива у взрослых пациентов [14–16]. Напротив, мутации в *DUSP2* (~ 24 %) ассоциируются с благоприятным прогнозом: пятилетняя БРВ и ОВ в этой подгруппе достигают 93 и 98 % соответственно при использовании СНОР-подобных режимов терапии с ритуксимабом у взрослых больных [15]. Однако в педиатрической популяции подобные ассоциации пока не подтверждены.

Постоянная активация сигнального пути NF-κB при ПМБКЛ связана с мутациями и делециями *TNFAIP3* (*A20*) (50–55 %) и амплификацией *REL* (30–40 %). Инактивация *A20* усиливает устойчивость опухолевых клеток к апоптозу и связана с агрессивным течением заболевания, а амплификация *REL* поддерживает их пролиферацию и выживаемость, что открывает новые возможности для таргетной терапии [2, 14, 17].

Также при ПМБКЛ выявляются мутации в *GNAI3* и *ITPKB* (30–50 %), способствующие усиленной миграции злокачественных лимфоидных клеток и формированию массивных опухолевых конгломератов в средостении. Амплификация *BCL11A* и мутации в *BCL6* (10–20 %) приводят к нарушению дифференцировки клеток [2, 14, 15]. Потенциальными мишенями для таргетной терапии могут стать препараты, воздействующие

на мутации в гене *XPO1* (~ 27 %), кодирующем экспортер-1 (белок, отвечающий за транспорт белков и РНК из ядра в цитоплазму), в *ARID1A* (~ 30 %) и *EZH2* (5–10 %), что нарушает ремоделирование хроматина и эпигенетическую регуляцию соответственно. Обнаружение этих изменений позволяет предварительно прогнозировать чувствительность опухоли к терапии ингибиторами экспортина-1, такими как селинексор, а также эпигенетическими препаратами — например, ингибиторами *EZH2* (таземестотат) или гистон-деацетилазы [13, 15]. Однако в настоящее время они не являются стандартом терапии ПМБКЛ у детей и их применение ограничено клиническими исследованиями или отдельными случаями *off-label*, преимущественно при рецидивирующем или рефрактерном течении заболевания и наличии соответствующих молекулярных изменений.

Отдельного внимания заслуживают различия в молекулярном профиле ПМБКЛ между детьми и взрослыми. В детской популяции чаще встречаются мутации в *SOC31* и *STAT6*, а также амплификация *9p24.1/JAK2* (70–90 и 35–50 % соответственно), что ведет к выраженной активации JAK-STAT и высокому уровню экспрессии *PD-L1/PD-L2*. Из этого следует, что в педиатрической популяции преобладают варианты опухоли, хорошо отвечающие на ИИКТ. Так, у детей с ПМБКЛ частота объективного ответа на пембролизумаб составляет 57–75 % [2, 4, 13]. У взрослых пациентов с ПМБКЛ амплификация *9p24.1* встречается реже (около 60 %), зато чаще (до 15–25 %) наблюдаются хромосомная нестабильность и мутации в *TP53*, что связано с неблагоприятным прогнозом [13, 14]. Действительно, у детей чаще достигается полная ремиссия, а пятилетняя ОВ превышает 90 % на фоне современных схем химиоиммунотерапии [3, 11]. У взрослых же частота рецидивов выше и прогноз менее благоприятный. Тем не менее проведение схем второй линии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток позволяет достичь пятилетней ОВ у 85 % больных. Данные различия диктуют необходимость молекулярного тестирования при ПМБКЛ для подбора наиболее эффективной, в т. ч. таргетной терапии, и позволяют рассчитывать на благоприятный исход.

Следовательно, современная диагностика ПМБКЛ невозможна без молекулярно-генетического профилирования. Такие тесты — не только способ уточнить диагноз, но и основа для выбора терапии и прогнозирования результатов лечения у пациентов разного возраста: например, при выявлении мутаций в *XPO1* или *EZH2* можно даже на ранних этапах рассматривать применение таргетных препаратов (селинексора или ингибиторов *EZH2*, табл. 2) [13, 15].

Таблица 2. Ключевые молекулярно-генетические маркеры первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы

Маркер / Ген	Частота встречаемости	Механизм действия	Прогноз / Терапия	Источник
<i>SOCS1</i>	70–90 %	Инактивация регулятора JAK-STAT, гиперактивация пролиферации	Чаше неблагоприятный прогноз; низкая чувствительность к CHOP-подобным режимам терапии	[2, 10, 13]
<i>STAT6</i>	30–50 %	Активация JAK-STAT, экспрессия иммунорегуляторных генов	Иммуносупрессия, риск рецидива; JAK2/STAT6-таргетная терапия	[2, 5, 13]
9p24.1 (<i>JAK2/PD-L1/PD-L2</i>)	60–90 %	Амплификация, гиперэкспрессия PD-L1/PD-L2, уклонение от иммунного надзора	Высокая чувствительность к PD-1 ингибиторам	[2, 4, 5, 13]
<i>TNFAIP3 (A20)</i>	50–55 %	Инактивация супрессора NF-κB	Агрессивное течение, устойчивость к стандартным CHOP-подобным режимам; эффективны ингибиторы NF-κB	[2, 14, 17]
<i>REL</i>	30–40 %	Амплификация, активация NF-κB	Пролиферация, выживание опухолевых клеток; не является независимым прогностическим фактором	[2, 14, 17]
<i>DUSP2</i>	20–25 %	Регуляция MAPK-сигнального пути, модуляция роста	Благоприятный прогноз	[15]
<i>CIITA</i>	15–40 %	Нарушение экспрессии МНС II	Иммунотерапия, эпигенетическая терапия	[14–16]
<i>B2M</i>	20–30 %	Потеря МНС I, снижение антигенпрезентации	Уклонение от иммунного надзора, высокий риск рецидива	[14–16]
CD58	~ 35 %	Нарушение ко-стимуляции T/NK-клеток	Уклонение от иммунного надзора, неблагоприятный прогноз	[14–16]
<i>ITPKB</i>	30–50 %	Усиление миграции лимфоидных клеток в переднее средостение, формирование массивных конгломератов.	Агрессивное течение	[2, 14, 15]
<i>GNAI3</i>	30–50 %	Потеря контроля над апоптозом и миграцией лимфоидных клеток в ткани средостения, что способствует распространению опухоли и формированию опухолевых конгломератов	Агрессивное течение	[2, 14, 15]
<i>BCL11A</i>	10–20 %	Усиление пролиферации лимфоидных клеток и нарушение их дифференцировки	Агрессивное течение	[2, 14, 15]
<i>BCL6</i>	10–20 %	Мутации, приводящие к нарушению дифференцировки В-клеток	Сниженная чувствительность к стандартной химиотерапии, высокий риск рецидива	[2, 14, 15]
<i>XPO1</i>	25–30 %	Нарушение ядерного транспорта	Возможна чувствительность к селинексору	[13, 15]
<i>ARID1A</i>	~ 30 %	Эпигенетический механизм действия, ремоделирование хроматина	Возможна эпигенетическая терапия	[13, 15]
<i>EZH2</i>	5–10 %	Эпигенетическая регуляция	Эпигенетическая терапия прямыми ингибиторами EZH2 (например, таземетостатом)	[13, 15]
<i>TP53</i>	10–15 % (взрослые чаще)	Нарушение клеточного цикла	Неблагоприятный прогноз, резистентность к стандартной химиотерапии	[13, 14]

Table 2. Key molecular and genetic markers of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL)

Marker / Gene	Frequency of occurrence	Mechanism of action	Prognosis / Therapy	Reference
<i>SOCS1</i>	70–90 %	Inactivation of JAK-STAT regulator, hyperactivation of proliferation	Often associated with an unfavorable prognosis; low sensitivity to CHOP-like treatment regimens	[2, 10, 13]
<i>STAT6</i>	30–50 %	JAK-STAT activation, expression of immunoregulatory genes	Immunosuppression, risk of relapse; JAK2/STAT6-targeted therapy	[2, 5, 13]
9p24.1 (<i>JAK2/PD-L1/PD-L2</i>)	60–90 %	Amplification, overexpression of PD-L1/PD-L2, immune evasion	High sensitivity to PD-1 inhibitors	[2, 4, 5, 13]
<i>TNFAIP3 (A20)</i>	50–55 %	Inactivation of NF-κB suppressor	Aggressive clinical course, resistance to standard CHOP-like regimens; NF-κB inhibitors are effective	[2, 14, 17]
<i>REL</i>	30–40 %	Amplification, NF-κB activation	Proliferation and survival of tumor cells; not an independent prognostic factor	[2, 14, 17]

Marker / Gene	Frequency of occurrence	Mechanism of action	Prognosis / Therapy	Reference
<i>DUSP2</i>	20–25 %	MAPK pathway regulation, growth modulation	Favorable prognosis	[15]
<i>CIITA</i>	15–40 %	Impaired MHC II expression	Immunotherapy, epigenetic therapy	[14–16]
<i>B2M</i>	20–30 %	Loss of MHC I, reduced antigen presentation	Immune evasion, high relapse risk	[14–16]
CD58	~ 35 %	Impaired T/NK-cell costimulation	Immune evasion, unfavorable prognosis	[14–16]
<i>ITPKB</i>	30–50 %	Enhanced migration of lymphoid cells into the anterior mediastinum, leading to the formation of massive tumor conglomerates	Aggressive clinical course	[2, 14, 15]
<i>GNAI3</i>	30–50 %	Loss of control over apoptosis and migration of lymphoid cells into the mediastinal tissue, promoting cell dissemination and the formation of tumor conglomerates	Aggressive clinical course	[2, 14, 15]
<i>BCL11A</i>	10–20 %	Increased proliferation of lymphoid cells and impaired differentiation	Aggressive clinical course	[2, 14, 15]
<i>BCL6</i>	10–20 %	Mutations leading to impaired B-cell differentiation	Reduced sensitivity to standard chemoimmunotherapy; high relapse risk	[2, 14, 15]
<i>XPO1</i>	25–30 %	Nuclear transport disruption	Potential sensitivity to selinexor	[13, 15]
<i>ARID1A</i>	~ 30 %	Epigenetic regulation, chromatin remodeling	Potential for epigenetic therapy	[13, 15]
<i>EZH2</i>	5–10 %	Epigenetic regulation	Epigenetic therapy with direct EZH2 inhibitors (for example, tazemetostat)	[13, 15]
<i>TP53</i>	10–15 % (more frequent in adults)	Cell cycle disruption	Unfavorable prognosis, resistance to standard chemotherapy	[13, 14]

Морфологические, иммуногистохимические и молекулярные диагностические критерии

Основу современной диагностики ПМБКЛ составляет комплексный анализ опухолевой ткани с применением морфо-иммуногистохимических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Критически важным является получение достаточного объема опухолевой ткани для полноценного морфологического анализа, постановки расширенной иммуногистохимической панели, молекулярных исследований (FISH, NGS), важных для выявления прогностически значимых изменений (амплификации локуса *9p24.1*, мутации в *SOCS1*, *STAT6* и др.) [18, 19]. В клинической практике наиболее часто выполняется инцизионная биопсия доступного проявления опухоли, т. к. проведение эксцизионной биопсии не всегда возможно в связи с высокой травматичностью и риском осложнений. При массивном поражении средостения с компрессией крупных сосудов или дыхательных путей допустимо выполнение кор-биопсии под контролем ультразвукового исследования или КТ, либо трансбронхиальной биопсии [20]. Однако иногда возникает необходимость повторного вмешательства из-за недостаточного объема ткани для полноценного исследования материала [18–20]. По данным публикаций, полноценный молекулярный анализ удастся выполнить лишь в 60–75 % случаев кор-биопсий, по сравнению с более чем 95 % при эксцизионной биопсии [20].

При гистологическом исследовании определяется лимфоидный инфильтрат, состоящий из клеток среднего и крупного размера. Цитоплазма опухолевых клеток бледная, редко вакуолизованная. Ядра клеток округлые, овальные или многодольчатые. В гистологических препаратах обращает внимание присутствие зон некроза.

Для диагностики ПМБКЛ у детей используется иммуногистохимическая панель, включающая CD20, CD30, CD23, PAX5, BCL6, MUM1/FOXP1, а также антитела, позволяющие исключить другие варианты лимфом (CD10, CD15, ALK). Для ПМБКЛ характерна высокая экспрессия CD30 (в более чем 80 % опухолевых клеток) в сочетании с CD23, CD20 и BCL6. Амплификация генов *PD-L1* и *PD-L2* (локус *9p24.1*) может быть подтверждена FISH или другими молекулярно-генетическими методами [18].

Несмотря на редкое вовлечение костного мозга при ПМБКЛ у детей, биопсия костного мозга на этапе первичной диагностики остается обязательной для исключения диссеминированного процесса, подтверждения IV стадии заболевания и определения лечебной тактики [17]. При отсутствии подозрительных клинико-лабораторных признаков и метаболически активных очагов на ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, частота выявления костномозгового поражения не превышает 1–2 % [17].

Интерес представляют неинвазивные методы диагностики, такие как анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), который может

использоваться для мониторинга эффективности терапии, оценки минимальной диссеминированной болезни и раннего выявления рецидивов. Согласно данным, полученным при исследовании других агрессивных ВКЛ, определение цД-НК позволяет обнаружить рецидив заболевания на 3–6 мес. раньше, чем с помощью стандартных методов визуализации (КТ или ПЭТ-КТ) и помогает отслеживать динамику клональных мутаций [16]. Однако для ПМВКЛ у детей эти подходы пока не стандартизированы и требуют дальнейшего изучения.

Методы визуализации

Для оценки распространенности опухолевого процесса используют методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ), что позволяет определить стадию заболевания и, соответственно, ветвь протокола, по которому будет проводиться лечение. Методы дают возможность минимизировать количество инвазивных процедур у пациентов, зачастую уже имеющих симптомы компрессии структур средостения, отказаться от ряда вмешательств: диагностической торакотомии, медиастиноскопии или лапаротомии.

Важным этапом первичной диагностики ПМВКЛ остается КТ органов грудной клетки. Метод позволяет определить анатомические границы опухоли, установить ее размер, присутствие плеврального и/или перикардального выпота, оценить степень компрессии дыхательных путей и магистральных сосудов, что напрямую влияет на выбор лечебных подходов [18]. МРТ используется при наличии противопоказаний к КТ с контрастированием или необходимости более детального исследования сердца и сосудистых структур средостения [18].

В последние годы ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой прочно заняла позицию основного инструмента не только в диагностическом процессе, но и в оценке ответа на терапию. Метод сочетает высокую чувствительность (до 98 %) и специфичность (до 96 %) при лимфопролиферативных заболеваниях [19, 20]. Он позволяет не только детально оценить распространенность процесса, но и без необходимости инвазивных вмешательств выявить минимальные остаточные поражения для своевременной коррекции терапии. По данным исследований, отрицательный результат ПЭТ-КТ после завершения терапии ассоциируется с высокой трехлетней БРВ (91–95 %), тогда как при сохранении очагов, проявляющих метаболическую активность, данный показатель снижается до 43–54 % [4]. Это позволяет оптимизировать последующую тактику, в частности, отказаться от ЛТ у па-

циентов с благоприятным метаболическим ответом [21].

Несмотря на исключительную чувствительность ПЭТ-КТ в обнаружении остаточной опухоли (94–100 %), специфичность метода остается низкой (25–35 %), что связано с частыми ложноположительными результатами, обусловленными воспалительными изменениями, гранулематозной реакцией или последствиями химиотерапии и ЛТ [22]. В связи с этим для уточнения диагноза возникает потребность в использовании дополнительных критериев оценки динамики SUVmax (Standardized Uptake Value max) и визуальных шкал, таких как шкала Довилля (Deauville score).

Перспективным направлением является радиомика и дельта-радиомика, представляющие собой количественный анализ текстурных и морфологических характеристик опухоли на ПЭТ-КТ в динамике. Анализ изменений метаболической активности и гетерогенности опухоли до и после терапии позволяет повысить точность прогноза риска рецидива и оптимизировать лечение. Например, снижение индекса MTV (*metabolic tumor volume*) более чем на 80 % после индукционной терапии коррелирует с длительными ремиссиями, а интеграция радиомических признаков может превзойти традиционные критерии Deauville в прогнозировании ответа на терапию [20]. Таким образом, современные методы визуализации, особенно ПЭТ-КТ с элементами радиомики и количественного анализа, повышают точность диагностики, позволяют эффективно прогнозировать риск рецидива и персонализировать лечение ПМВКЛ у детей.

Стандартная химиотерапия и химиоиммунотерапия

Основу терапии ПМВКЛ у детей и подростков составляет полиагентная химиотерапия, адаптированная из протоколов лечения агрессивных ВКЛ. Наиболее часто применяются протоколы FAB/LMB-96 и B-NHL-BFM-95 [1]. В педиатрической практике DA-EPOCH-R (доза-адаптированная комбинация этопозида, преднизолона, винкристина, доксорубина, циклофосфида с ритуксимабом) демонстрирует впечатляющие результаты. В крупном многоцентровом исследовании, включающем 156 пациентов (в т. ч. 38 детей), почти у 86 % пациентов была достигнута длительная ремиссия без необходимости ЛТ, а ОВ превысила 95 %. При этом ключевым прогностическим фактором остается ПЭТ-КТ: у детей с Deauville 1–3 трехлетняя БРВ составила 95,4 % по сравнению с 54,9 % у пациентов с сохраненной метаболической активностью по данным ПЭТ-КТ ($p < 0,001$) [3]. В другом исследовании, проведенном в детской популяции, четырехлетняя БРВ при ПМВКЛ составила

69,6 %, а ОВ — 84,8 % [21]. Следовательно, DA-EPOCH-R обеспечивает высокие показатели выживаемости при минимальной потребности в ЛТ и ограничении токсичности, особенно у пациентов, получивших по данным ПЭТ-КТ полный метаболический ответ.

Еще одной программой терапии, которая перенесла модификацию за счет включения ритуксимаба, стала Inter-B-NHL ritux 2010. Включение этого химерного моноклонального антитела (МАТ) против CD20 в протоколы первой линии позволило повысить трехлетнюю БРВ с 82,3 до 95,1 % без увеличения частоты тяжелых инфекционных осложнений [7]. Примечательно, что у 93 % пациентов удалось избежать применения ЛТ, что особенно важно для детской популяции в связи с риском развития отдаленных осложнений, включая кардиотоксичность, вторичные злокачественные новообразования, нарушения фертильности, роста и развития органов, а также дисфункцию щитовидной железы и легочные осложнения. Однако большинство участников исследования страдали другими вариантами ВКЛ, в связи с чем данные о применении данной терапии при ПМБКЛ у детей остаются ограниченными.

Брентуксимаб ведотин — конъюгат анти-CD30 МАТ с микротубулярным ингибитором монометилауристатин Е — проявил выраженную активность у взрослых пациентов с рецидивирующими/рефрактерными лимфомами, что стало основанием для его применения у детей с ПМБКЛ. В серии случаев с участием подростков и молодых взрослых с рецидивирующими/рефрактерными CD30-позитивными лимфомами добавление брентуксимаба ведотина к терапии обеспечило общий ответ 75 % и полную ремиссию у 50 % пациентов с множественными курсами предшествующей терапии в анамнезе [23, 24].

В настоящее время продолжают исследования по включению в протоколы других МАТ и их комбинаций. Особый интерес представляют би- и триспецифические антитела, способные связывать несколько антигенов на поверхности опухолевых клеток, а также новые ингибиторы сигнальных путей (PI3K, JAK/STAT), эффективность которых отмечена при рефрактерных лимфомах [25, 26].

Дискуссия о применении ЛТ при ПМБКЛ у детей продолжается. Современные подходы рекомендуют минимизировать или полностью отказываться от радиотерапии из-за риска поздней токсичности [1, 3, 21].

Ингибиторы иммунных контрольных точек

ИИКТ PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) проявляют эффективность при амплификации PD-L1/PD-L2 и/или наличии мутаций компонентов

сигнального пути JAK-STAT [27]. По данным ретроспективного исследования, у подростков и молодых взрослых с рефрактерной ПМБКЛ применение пембролизумаба, в т. ч. в комбинации с брентуксимабом ведотином, приводило к полной ремиссии в 40–50 %, а продолжительность ответа превышала 8 мес. в 30 % случаев [27]. Для больных с рецидивирующей или рефрактерной ПМБКЛ, в т. ч. подростков старше 15 лет, использование терапии брентуксимабом ведотином с ИИКТ показало существенную клиническую эффективность. Согласно данным исследования CheckMate-436, общий ответ на лечение отмечен приблизительно у 73 % пациентов [25]. Кроме того, при наблюдении в течение 24 мес. выживаемость без прогрессирования составила 55,5 %, а показатель общей выживаемости достиг 75,5 %, что указывает на стабильность и длительность терапевтического эффекта данной комбинации [26]. Комбинация анти-CD30 МАТ с блокаторами PD-1/PD-L1 может приводить к синергетическому эффекту за счет прямого уничтожения опухолевых клеток и усиления противоопухолевого иммунного ответа, что подтверждается случаями длительных ремиссий у подростков и молодых взрослых с резистентными формами заболевания [25]. Перспективными выглядят схемы ранней интеграции ингибиторов PD-1 в первую линию терапии при наличии молекулярных маркеров чувствительности и признаков рефрактерности к стандартной терапии [25, 27].

Ингибиторы сигнального пути JAK-STAT

Исследования ингибиторов сигнального пути JAK-STAT, прежде всего, руксолитиниба, продолжаются как в доклинических, так и в ранних клинических исследованиях. В частности, по результатам фазы I/II применения руксолитиниба у детей и подростков с рефрактерными лимфомами и активацией JAK2 отмечены управляемая токсичность и отдельные случаи частичного ответа [28]. Применение современных молекулярных методов, таких как NGS позволяет выделять пациентов с мутациями JAK-STAT сигнального пути, что открывает перспективы индивидуализированной терапии и преодоления лекарственной резистентности.

CAR-T-терапия

Обсуждаются возможности клеточной терапии аутологичными CAR-T-клетками против CD19 при лечении подростков с рефрактерной ПМБКЛ, хотя опыт применения у детей пока ограничен, а риск осложнений (синдром высвобождения цитокинов, нейротоксичность) остается высоким [29, 30]. В расширенной когорте исследования ZUMA-4 у детей и подростков с рецидивирующими/рефрактерными ВКЛ (включая ПМБКЛ) общая частота ответа достигала

72 %, при этом длительные ремиссии сохранялись более 12 мес. лишь у части пациентов [29]. Аналогичные результаты отмечены в европейском исследовании BIANCA, где длительные ремиссии регистрировались даже после множества линий терапии, однако более 30 % пациентов сталкивались с осложнениями III–IV степени [30]. Дополнительно обсуждается возможность применения CAR-T-клеток с двойной специфичностью (CD19/CD22) для профилактики антиген-негативных рецидивов [31].

Комбинированное использование клеточных, иммуноонкологических и таргетных стратегий открывает новые горизонты в лечении ПМБКЛ у детей, хотя ключевыми остаются вопросы оптимального отбора пациентов, управления токсичностью и интеграции молекулярных биомаркеров в клиническую практику. Следовательно, спектр терапевтических возможностей при ПМБКЛ у детей и подростков чрезвычайно широк и включает в себя риск-адаптированную химиотерапию, МАТ, ингибиторы JAK-STAT, CAR-T-клеточную терапию, трансплантационные подходы при рецидиве. Дифференцированное использование каждого из этих методов позволяет получить высокие показатели выживаемости. Тем не менее с учетом этого, большое внимание уделяется токсичности проводимого лечения.

Отдаленные последствия лечения

Несмотря на серьезный прогресс, достигнутый в лечении ПМБКЛ у детей, вопросы, связанные с отдаленными осложнениями, по-преж-

нему остаются крайне актуальными (табл. 3). К числу наиболее значимых долгосрочных последствий относятся поражения сердца (в первую очередь вследствие применения антрациклинов), проблемы с репродуктивной функцией, а также рост риска возникновения вторичных злокачественных опухолей — особенно у тех больных, кто получал ЛТ на область средостения [32–35]. Кардиологические осложнения, такие как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и различные нарушения ритма, способны проявиться даже через много лет после окончания основного лечения, особенно если имеются сопутствующие факторы (например, избыточная масса тела, артериальная гипертензия или генетическая предрасположенность) [33, 34].

Современные лечебные протоколы ориентированы на уменьшение суммарной дозы антрациклинов и максимально возможный отказ от ЛТ для пациентов, достигших полного метаболического ответа по данным ПЭТ-КТ. Согласно результатам международных клинических исследований, включая протокол Inter-B-NHL ritux 2010, подобная тактика не приводит к ухудшению показателей выживаемости, но заметно снижает частоту как вторичных онкологических заболеваний, так и сердечно-сосудистых осложнений [32, 35]. Практическая реализация таких подходов зависит не только от квалификации специалистов, но и от технической оснащенности клиник, наличия современного оборудования для визуализации и индивидуального подхода к планируемому лечению [35].

Таблица 3. Основные поздние эффекты лечения первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы у детей и подростков

Категория осложнений	Клинические проявления	Частота	Основные факторы риска	Связь с компонентами терапии	Профилактика и рекомендации по наблюдению
Кардиотоксичность	Сердечная недостаточность, аритмии, кардиомиопатия, нарушения функции клапанов	До 15–20 % через 10–20 лет	Высокая кумулятивная доза антрациклинов, лучевая терапия, предрасположенность (ожирение, артериальная гипертензия, генетические факторы)	Антрациклины (доксорубин и др.), лучевая терапия на область средостения	Снижение доз антрациклинов, отказ/минимизация лучевой терапии при полном ответе, регулярный кардиомониторинг (ЭхоКГ, ЭКГ)
Вторичные опухоли	Лейкозы, рак молочной железы, легкого, щитовидной железы, саркомы, меланома	До 5–10 % через 15–25 лет	Лучевая терапия, алкилирующие агенты	Лучевая терапия, алкилирующие агенты (циклофосфамид и др.)	Отказ от лучевой терапии по результатам ПЭТ-КТ, минимизация токсичных агентов, онкологическая настороженность
Нарушение фертильности	Аменорея, олигоспермия/азооспермия, гипогонадизм, нарушение менструального цикла	До 15–30 % (выше у девочек)	Алкилирующие агенты, высокодозная химиотерапия, возраст > 12 лет на момент начала терапии	Циклофосфамид, ифосфамид, лучевая терапия на область гонад	Использование аналогов гонадотропин-рилизинг гормона, криоконсервация ооцитов и спермы, эндокринологический/гинекологический мониторинг
Эндокринные нарушения	Нарушения роста, гипотиреоз, ожирение, диабет	10–30 % в зависимости от режима терапии	Лучевая терапия с вовлечением щитовидной железы, глюкокортикостероиды, метаболический синдром	Лучевая терапия, глюкокортикостероиды	Контроль массы тела, эндокринологический мониторинг

Категория осложнений	Клинические проявления	Частота	Основные факторы риска	Связь с компонентами терапии	Профилактика и рекомендации по наблюдению
Психологические и когнитивные эффекты	Тревога, депрессия, нарушение обучения, снижение качества жизни	До 30–40 % у пациентов, находящихся в ремиссии (в течение 2–5 лет)	Возраст, тяжесть терапии, длительность лечения	Все компоненты, в т. ч. изоляция и длительные госпитализации	Психологическое сопровождение, реабилитация, поддержка, мониторинг качества жизни, социализация
Снижение трудоспособности, социальной интеграции	Проблемы возвращения к учебе, ограничения в физической активности, проблемы трудоустройства	До 20–30 %	Тяжелые поздние осложнения, инвалидность	Любые тяжелые последствия, общие влияния терапии	Социальная поддержка, профориентация, долгосрочное диспансерное наблюдение
Иммунодефицит	Рецидивирующие инфекции, иммунодефицит после химиоиммунотерапии	До 10–15 % в первые годы после терапии	Иммуносупрессивная терапия, ритуксимаб, моноклональные антитела	Ритуксимаб, химиотерапия, клеточная терапия	Иммунизация, мониторинг иммунного статуса, своевременное лечение инфекций
Специфические эффекты клеточной/таргетной терапии	Синдром высвобождения цитокинов, нейротоксичность, аутоиммунные феномены	5,4–44%	CAR-T, ингибиторы PD-1/PD-L1	CAR-T, ингибиторы иммунных контрольных точек	Длительное наблюдение, мониторинг жизненных показателей, коррекция нарушений

Table 3. Major late treatment effects in children and adolescents with primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma

Complication category	Clinical manifestations	Frequency	Main risk factors	Association with treatment components	Prevention and follow-up recommendations
Cardiotoxicity	Heart failure, arrhythmias, cardiomyopathy, valvular dysfunction	Up to 15–20 % within 10–20 yrs	High cumulative anthracycline dose, radiotherapy, predisposition (obesity, hypertension, genetics)	Anthracyclines (doxorubicin, etc.), radiotherapy (mediastinal field)	Dose reduction of anthracyclines, avoidance/minimization of radiotherapy in complete responders; regular cardiac monitoring (echocardiography, ECG)
Secondary malignancies	Leukemia, breast/thyroid/lung cancer, sarcoma, melanoma	Up to 5–10 % within 15–25 yrs	Radiotherapy, alkylating agents	Radiotherapy, alkylating agents (cyclophosphamide, etc.)	Avoidance of radiotherapy based on PET-CT results, minimization of toxic agents, lifelong cancer surveillance
Impaired fertility	Amenorrhea, oligo-/azospermia, hypogonadism, menstrual disorders	Up to 15–30 % (higher in females)	Alkylating agents, high-dose chemotherapy, age > 12 yrs at treatment	Cyclophosphamide, ifosfamide, radiotherapy (gonads in field)	Use of gonadotropin-releasing hormone analogs, dose minimization, cryopreservation, endocrinology/gynecology follow-up
Endocrine disorders	Growth impairment, hypothyroidism, obesity, diabetes mellitus	10–30 % (varies by regimen)	Radiotherapy (thyroid involvement), glucocorticoids, metabolic syndrome	Radiotherapy, glucocorticosteroids	Weight management, endocrine monitoring
Psychological and cognitive effects	Anxiety, depression, learning difficulties, reduced quality of life	Up to 30–40 % of survivors (within 2–5 yrs)	Age, treatment intensity/duration	All components, including isolation and prolonged hospitalization	Psychological counseling, rehabilitation, quality-of-life assessments, social reintegration support
Social & functional impairment	Difficulties returning to school/work, physical limitations, employment challenges	Up to 20–30 %	Severe late complications, disability	Any severe consequences, cumulative treatment burden	Social support, vocational guidance, long-term follow-up
Immunodeficiency	Recurrent infections, immune deficiency after chemoimmunotherapy	Up to 10–15 % in early post-therapy years	Immunosuppressive therapy, rituximab, monoclonal antibodies	Rituximab, chemotherapy, cellular therapies	Immunization, immune status monitoring, timely infection management
Specific effects of cellular/targeted therapy	Cytokine release syndrome, neurotoxicity, autoimmune phenomena	5.4–44 %	CAR-T, PD-1/PD-L1 inhibitors	CAR-T, immune checkpoint inhibitors	Long-term follow-up, monitoring of vital signs, correction of abnormalities

Отмечается и положительная динамика в отношении сохранения фертильности, в особенности у мальчиков, при сокращении использования алкилирующих агентов и антрациклиновых препаратов в протоколах лечения [33, 36].

Длительное динамическое наблюдение за детьми, перенесшими ПМВКЛ, становится ключевым элементом постлечебной поддержки. Важно регулярно оценивать общее соматическое состояние, проводить мониторинг функции сердца, эндокринной и репродуктивной систем, а также отслеживать когнитивные способности, психоэмоциональное состояние и успешность социальной адаптации. Современные рекомендации подчеркивают важность участия мультидисциплинарной команды специалистов — кардиологов, эндокринологов, неврологов, репродуктологов, психологов — для обеспечения полноценной реабилитации пациентов и высокого качества жизни в долгосрочной перспективе [37, 38].

Заключение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома в педиатрической практике представляет собой особый вариант злокачественного лимфопролиферативного заболевания, требующего специализированного подхода в диагностике и лечении. За последнее десятилетие прогнозы для таких пациентов значительно улучшились благодаря появлению интенсивных химиоиммунотерапевтических протоколов и новейших таргетных препаратов. Тем не менее, в клинической практике сохраняются актуальные вопросы, касающиеся оптимальных сроков включения биологических и таргетных агентов, критериев перехода к альтернативным схемам при недостаточном ответе на стандартную терапию, а также стратегий по снижению риска отдаленных осложнений агрессивного лечения.

Современные задачи в лечении данного заболевания включают несколько ключевых направлений: внедрение молекулярно-генетического тестирования в рутинную практику, поиск достоверных биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность и переносимость терапии, организацию международных исследований с длительным наблюдением пациентов, а также разработку программ комплексной реабилитации для детей, перенесших лечение [33, 37].

Особое значение приобретает концепция персонализированного подхода, сочетающая использование геномных технологий, современных терапевтических стратегий и мультидисциплинарной поддержки пациентов. Решение этих задач позволяет не только снизить частоту

и выраженность отсроченных нежелательных эффектов, уменьшить интенсивность и токсичность лечения без потери его эффективности, но и существенно повысить качество жизни молодых пациентов после завершения терапии.

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 внесли равнозначный вклад в разработку концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных мировой литературы, написание и редактирование статьи.

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

Authors' contributions

All authors contributed equally to the conceptualization, design, data collection and analysis of the global literature, and the writing and editing of the manuscript.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Attias D., Hodgson D., Weitzman S. Primary mediastinal B-cell lymphoma in the pediatric patient: can a rational approach to therapy be based on adult studies? *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(5): 566-570.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.21821>.
2. Donzel M., Tesson B., Briere J., et al. Molecular characterization of primary mediastinal large B-cell lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(19): 4866.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15194866>.
3. Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017; 179(5): 739-747.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.14951>.
4. Gerrard M., Cairo M.S., Weston C., et al. Outcome and pathologic classification of children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma treated in the FAB/LMB 96 study. *Blood*. 2013; 122(15): 2463-2469.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-422709>.
5. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 132(8): 782-790.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-791566>.
6. Minard-Colin V., Aupérin A., Pilon M., et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children. *N Engl J Med*. 2020; 382(23): 2207-2219.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915315>.
7. Maru P., Brahmabhatt B., Giulino-Roth L., et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas,

- version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(3): 323-354.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0057>.
8. Vanik S., Kakoty S., et al. Tertiary care center experience: An overview of primary mediastinal lymphomas. *Indian J Pathol Microbiol.* 2024; 67(3): 569-575.-DOI: https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_904_22.
9. Dourthe M.E., Minard-Colin V., et al. Rituximab in addition to LMB-based chemotherapy regimen in children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the French LMB2001 prospective study. *Haematologica.* 2022; 107(9): 2173-2182.-DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280257>.
10. Mottok A., Hung S.S., Chavez E.A., et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2019; 134(10): 802-813.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019001126>.
11. Noerenberg D., Briest F., Hennch C., et al. Genetic characterization of primary mediastinal B-cell lymphoma: pathogenesis and patient outcomes. *J Clin Oncol.* 2024; 42(4): 452-466.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01053>.
12. Barth T.F.E., Leithäuser F., Joos S., Bentz M., Möller P. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? *Lancet Oncol.* 2002; 3(4): 229-234.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00714-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00714-3).
13. Burke G.A.A., Amos Burke G., Fisher R.I., et al. Dose-adjusted etoposide, doxorubicin, and cyclophosphamide with vincristine and prednisone plus rituximab therapy in children and adolescents with primary mediastinal B-cell lymphoma: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2021; 39(33): 3716-3724.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00920>.
14. Green M.R., Kihira S., Liu C.L., et al. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(10): E1116-E1125.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1501199112>.
15. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011; 118(10): 2659-2669.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-326538>.
16. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1396-1407.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801445>.
17. Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G., et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(11): 1146-1153.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5827>.
18. Barth M., Xavier A.C., Armenian S., et al. Pediatric aggressive mature B-cell lymphomas, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(11): 1207-1230.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0057>.
19. Sánchez-Beato M., Méndez M., Guirado M., et al. A genetic profiling guideline to support diagnosis and clinical management of lymphomas. *Clin Transl Oncol.* 2024; 26(5): 1043-1062.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03307-1>.
20. Kostakoglu L. PET-CT in lymphoma. In: clinical PET-CT in radiology: Integrated imaging in oncology. New York: Springer. 2010: 265-291.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-48902-5_22.
21. Forlenza C.J., Chadburn A., Giulino-Roth L. Primary mediastinal B-cell lymphoma in children and young adults. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(3): 323-330.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.7004>.
22. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J., et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42(2): 328-354.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>.
23. Chen H., Chen C., et al. Brentuximab vedotin in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory lymphoma. *Front Oncol.* 2021; 11: 654854.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.654854>.
24. Agrusa J., Egress E.R., Lowe E. Brentuximab vedotin use in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Front Immunol.* 2023; 14: 1203471.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203471>.
25. Zinzani P.L., Santoro A., Gritti G., et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma: Efficacy and safety from the phase II CheckMate 436 study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(33): 3081-3089.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01492>.
26. Zinzani P.L., Santoro A., Gritti G., et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for R/R primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up. *Blood Adv.* 2023; 7(18): 5272-5280.-DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010254>.
27. Zinzani P.L., Thieblemont C., et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood.* 2023; 142(2): 141-145.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022019340>.
28. Maude S.L., Dolai S., Delgado-Martin C., et al. Efficacy of JAK/STAT pathway inhibition in murine xenograft models of early T-cell precursor (ETP) acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015; 125(11): 1759-1767.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-580480>.
29. Wayne A.S., Huynh V., Hijiya N., Rouce R.H., et al. Three-year results from phase I of ZUMA-4: KTE-X19 in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2023; 108(3): 747-760.-DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280678>.
30. Hockings, H., Brown, J.R., Pignata, A., et al. How I manage breast cancer risk in survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023; 20: 533-545.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00754-1>.
31. Spiegel J.Y., Patel S., Muffly L., et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2021; 27: 1419-1431.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01436-0>.
32. Zahnreich S., Schmidberger H. Childhood cancer: Occurrence, treatment and risk of second primary malignancies. *Cancers.* 2021; 13(11): 2607.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13112607>.
33. Fernández-Avilés C., González-Manzanares R., Ojeda S., et al. Diagnostic and therapeutic approaches for heart failure in long-term survivors of childhood cancer. *Biomedicines.* 2024; 12(8): 1875.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081875>.
34. Hammoud R.A., Mulrooney D.A., Rhea I.B., et al. Modifiable cardiometabolic risk factors in survivors of childhood cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2024; 6(1): 16-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.12.008>.
35. Bhatia S., Dai Y., Hageman L., et al. Late effects in children, adolescents, and young adults with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Lancet Haematol.* 2023; 10(6): e455-e464.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00062-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00062-5).

36. Schmidt A., Ernst G., Klasen F., et al. Health-related quality of life after pediatric cancer: comparison of long-term childhood cancer survivors' quality of life with a representative general population sample and associations with physical health and risk indicators. *Health Qual Life Outcomes*. 2023; 21: 65.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-023-02151-9>.
37. Wakefield C.E., Sansom-Daly U.M., et al. Effectiveness of digital psychosocial interventions in childhood cancer survivors: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2024; 32(3): 1701-1711.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08765-z>.

Поступила в редакцию / Received / 2209.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Юлия Юрьевна Клишина / Yulia Yu. Klishina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7086-0387>.

Тимур Теймуразович Валиев / Timur T. Valiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>; eLibrary SPIN:9802-8610.



