

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



4 – 2025

TOM 71 VOL. 71

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

4
ТОМ 71
2025

ОСНОВАН В 1928 ГОДУ

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

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России (категория К1), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, РИНЦ, «Белый список» научных журналов, SCOPUS.

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

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



УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

FOUNDER

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Manukyan N.V., Prof., NCO named after V.A. Faranjyan (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., СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408
- Решетов И.В.**, акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина (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, Russia), 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
- Choyzonzon E.L.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665
- Shavlovskiy M.M.**, DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X
- Shikhlyarova A.I.**, DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ (категория К1); индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.
Журнал выходит 6 раз в год
Рассылается по подписке
Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» — 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:
<http://voprosyonkologii.ru>
Адрес редакции: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Электронный адрес журнала:
journal@voprosyonkologii.ru
Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»
Тел./факс (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru
Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова
Редактор Е.Д. Герасимова
Корректор А.С. Комарова
Переводчик А.Ю. Токарева

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала <https://voprosyonkologii.ru>. Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Все права защищены.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 636. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 05.09.2025
Дата выхода в свет: 11.09.2025

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

© АННМО «Вопросы онкологии»

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation; indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science, SCOPUS

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications
The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011
The magazine is published six times a year
Distribution by subscription
The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website
<http://voprosyonkologii.ru>
Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street
E-mail: journal@voprosyonkologii.ru
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»
Tel./Fax (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru
Publisher office 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: 636. The circulation is 100 copies
Signed to print: 05.09.2025
Published by: 11.09.2025

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

Приветственное слово
доктора медицинских наук Новика А.В.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Омельяновский В.В., Агафонова Ю.А.,
Мухортова П.А., Горкавенко Ф.В., Комаров Ю.И.,
Хайлова Ж.В., Каприн А.Д.
Конечные точки и исходы в онкологических
исследованиях реальной клинической практики

СТАТИСТИКА

Мерабишвили В.М., Демидов Л.В.,
Самойленко И.В., Беляев А.М.
Состояние онкологической помощи при
злокачественной меланоме кожи (43) в России:
однолетняя и пятилетняя выживаемость
больных. Локализационная и гистологическая
структура (популяционное исследование)

Громов Д.Д., Курчатов П.А., Афиногенова О.А.,
Заярная М.А., Богданов М.А., Богданов Д.В.,
Дяченко А.А., Назарова Е.А., Потехина Е.Ф.,
Агаева А.В., Елизарова А.А., Буланов М.Е.,
Мелдо А.А., Чернина В.Ю., Валькова Л.Е.,
Верещагин М.Ю., Попов А.Л., Кудрявцев А.В.,
Гржибовский А.М., Гомболевский В.А.,
Вальков М.Ю.

Неонкологические причины смерти у больных
злокачественными новообразованиями:
15-летний популяционный анализ

Курчатов П.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф.,
Березин А.В., Вторая О.М., Вальков М.Ю.

Время до начала хирургического лечения
при раке желудка среди радикально
прооперированных больных как фактор
прогноза выживаемости: популяционное
исследование

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В.,
Данилова А.Б., Савченко П.А., Давыденко Б.Н.,
Балдуева И.А.

Применение аутологичной дендритно-клеточной
вакцины CaTeVac у больных меланомой:
заключительные результаты исследования
DENDRON-01

Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В.,
Азарова Е.А., Унгурян В.М., Романов Д.С.,
Москаленко Р.В., Файзуллин Р.Р., Трофимова О.П.,
Демидов Л.В.

Иммунотерапия в сочетании со
стереотаксической лучевой терапией или
изолированной перфузией печени при
метастатической увеальной меланоме:
предварительные результаты исследования

695 **Introductory Remarks,**
Doctor of Medical Sciences, Novik A.V.

EDITORIAL

697 Omelyanovskiy V.V., Agafonova J.A.,
Mukhortova P.A., Gorkavenko F.V., Komarov Yu.I.,
Khailova Zh.V., Kaprin A.D.
Endpoints and outcomes in real-world oncology
clinical trials

STATISTICS

715 Merabishvili V.M., Demidov L.V.,
Samoilenko I.V., Belyaev A.M.
The state of oncology care for melanoma
skin cancer (C43) in Russia: One- and five-year
patient survival. Localization and histological
structure (a population-based study)

729 Gromov D.D., Kurchatov P.A., Afinogenova O.A.,
Zayarnaya M.A., Bogdanov M.A., Bogdanov D.V.,
Dyachenko A.A., Nazarova E.A., Potekhina E.F.,
Agaeva A.V., Elizarova A.A., Bulanov M.E.,
Meldo A.A., Chernina V.Yu., Valkova L.E.,
Vereschagin M.Yu., Popov A.L., Kudryavtsev A.V.,
Grjibovski A.M., Gomboleviskiy V.A.,
Valkov M.Yu.

Non-oncologic causes of mortality in cancer
patients: a 15-year population-based analysis

743 Kurchatov P.A., Bogdanov D.V., Potekhina E.F.,
Berezin A.V., Vtoraya O.V., Valkov M.Yu.

Time to surgery for radical resection patients
as a survival predictor in gastric cancer:
A population-based study

ORIGINAL ARTICLES

Clinical research

753 Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V.,
Danilova A.V., Savchenko P.A., Davydenko B.N.,
Baldueva I.A.

The use of the autologous CaTeVac dendritic cell
vaccine in patients with melanoma: final results
of the DENDRON-01 study

765 Magomedova Z.R., Nazarova V.V., Orlova K.V.,
Azarova E.A., Unguryan V.M., Romanov D.S.,
Moskalenko R.V., Fayzullin R.R., Trofimova O.P.,
Demidov L.V.

Immunotherapy Combined with Stereotactic
Radiotherapy or Isolated Hepatic Perfusion for
Metastatic Uveal Melanoma: Preliminary Study
Results

Лядов К.В., Москаленко А.Н., Копычев Ю.Е., Хороненко Н.А., Марков Н.В., Лядов В.К.
Селективная трансартериальная радиоэмболизация с изотопом иттрия-90 при метастатическом поражении печени: серия наблюдений

Анисимова А.В., Воробьева С.П., Манихас А.Г., Ершов В.А., Манихас Г.М., Топузов Э.Э.
Механизм раннего лимфогенного метастазирования меланомы кожи

Novik A.V., Kapusta K.Yu., Nekhaeva T.L., Danilova A.B., Orekhov A.V., Vasiliev E.V., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Baboshkina L.S., Teletaeva G.M., Semiglazova T.Yu., Baldueva I.A.
Joint analysis of the interferon gene signatures and cancer-testis gene expression in cutaneous melanoma patients

Киселева Е.П., Кудрявцев И.В., Рубинштейн А.А., Старикова Э.А., Мамедова Дж.Т., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Балдуева И.А.
Особенности дифференцировки и поляризации Т-хелперов периферической крови у пациентов с первичной меланомой кожи

Синиченкова К.Ю., Панферова А.В., Абасов Р.Х., Гегелия Н.В., Сидоров И.В., Шарлай А.С., Коновалов Д.М., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Друй А.Е.

Молекулярно-генетические и клинические характеристики саркомы с аберрацией гена BCOR у детей и подростков

Любимская Э.С., Бусько Е.А., Зиновьев Г.В., Щукин В.В., Гончарова А.Б., Козубова К.В., Гришко П.Ю., Савельева Л.М., Кадырлеев Р.А., Бусько Е.И., Чеминава А.А., Буровик И.А., Багненко С.С.

Дифференциальная диагностика рецидивов сарком мягких тканей и послеоперационных изменений: сравнительный анализ эффективности контрастно-усиленного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии

Служев М.И., Семиглазов В.В., Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Шаронова Т.В., Кацуба К.Е., Малек А.В., Семиглазова Т.Ю.

Применение плазмафереза в комбинации с первой линией лекарственной терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» у пациентов с метастатическим колоректальным раком

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Уразаева С.И., Конкина И.Г.
Антистрессовые и противоопухолевые свойства глюконатов 3d-металлов на модели стрессового расстройства у мышей BALB/c с миеломой

776 Lyadov K.V., Moskalenko A.N., Kopychev Yu.E., Khoronenko N.A., Markov N.V., Lyadov V.K.
Selective transarterial yttrium-90 radioembolization for hepatic metastases: a case series

782 Anisimova A.V., Vorobeva S.P., Manikhas A.G., Ershov V.A., Manikhas G.M., Topuzov E.E.
The mechanism of early lymphogenic metastasis of skin melanoma

789 Новик А.В., Капуста К.Ю., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Орехов А.В., Васильев Е.В., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Бабошкина Л.С., Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Балдуева И.А.
Анализ соответствий сигнатуры генов интерферона и экспрессии раково-тестикулярных генов у больных меланомой кожи

799 Kisseleva E.P., Kudriavtsev I.V., Rubinstein A.A., Starikova E.A., Mammedova J.T., Nekhaeva T.L., Novik A.V., Baldueva I.A.
Altered Peripheral blood T-helper cell maturation and polarization in primary skin melanoma

810 Sinichenkova K.Yu., Panferova A.V., Abasov R.Kh., Gegeliya N.V., Sidorov I.V., Sharlay A.S., Konovalov D.M., Litvinov D.V., Novichkova G.A., Druy A.E.

Molecular and clinical characteristics of sarcomas with BCOR genetic alteration in children and adolescents

819 Lyubinskaya E.S., Busko E.A., Zinovev G.V., Schukin V.V., Goncharova A.B., Kozubova K.V., Grishko P.Y., Saveleva L.M., Kadyrleev R.A., Busko E.I., Cheminaeva A.A., Burovick I.A., Bagnenko S.S.

Differential diagnostics of soft tissue sarcoma recurrence and postoperative changes: a comparative efficacy of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging

832 Sluzhev M.I., Semiglazov V.V., Teletaeva G.M., Novik A.V., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Tkachenko E.V., Kondratyev S.V., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Sharonova T.Sh., Katsuba K.E., Malek A.V., Semiglazova T.Yu.

Plasmapheresis combined with first-line mFOLFOX-6 and bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer

ORIGINAL ARTICLES
Experimental research

844 Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Urazaeva A.I., Urazaeva S.I., Konkina I.G.
Antistress and antitumor properties of 3d-metal gluconates in a stress disorder model in BALB/c mice with myeloma

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Протоколы клинических исследований	ORIGINAL ARTICLES Protocols of clinical studies
Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста	853 Lavrinovich O.E., Karitsky A.P., Tatisheva Yu.A., Kulyova S.A. Fertility preservation in pre-pubertal and pubertal cancer female patients
Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста	863 Karitsky A.P., Lavrinovich O.E., Tatisheva Yu.A., Kulyova S.A. Fertility preservation in pre-pubertal and pubertal cancer male patients
ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ	EXPERT OPINION
Орлова К.В., Самойленко И.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Мудунов А.М., Семиглазова Т.Ю., Раджабова З.А.-Г., Зиновьев Г.В., Феденко А.А., Поляков А.П., Жукова Л.Г., Покатаев И.А., Утышев И.А., Гайсина Е.А., Петкау В.В., Терян Р.А., Демидов Л.В. Резолюция по итогам экспертного совета «Возможности терапии местнораспространенного базальноклеточного рака кожи препаратом “Сонидегид”»	874 Orlova K.V., Samoylenko I.V., Petenko N.N., Nazarova V.V., Ali M. Mudunov, Semiglazova T.Yu., Radzhabova Z.A.-G., Zinovev G.V., Fedenko A.A., Polyakov A.P., Zhukova L.G., Pokataev I.A., Utyashev I.A., Gaisina E.A., Petkau V.V., Terian R.A., Demidov L.V. Expert consensus statement: Sonidegib for the treatment of locally advanced basal cell carcinoma
Кекеева Т.В., Имянитов Е.Н., Демидова И.А., Друй А.Е., Филипенко М.Л., Цаур Г.А., Цуканов А.С. Диагностика молекулярных нарушений при раке яичников. Позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии	880 Kekeeva T.V., Imyanitov E.N., Demidova I.A., Druy A.E., Filipenko M.L., Tsaur G.A., Tsukanov A.S. Molecular diagnostic in ovarian cancer: position statement of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ	PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS
Зиновьев Г.В., Эберт М.А., Бородулин А.В., Гафтон Г.И., Гафтон И.Г., Синячкин М.С., Салимова А.А., Гнеева Е.Г. Реконструкция сосудистого русла у пациентов с саркомами мягких тканей: опыт ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова	889 Zinovev G.V., Ebert M.A., Borodulin A.V., Gafton G.I., Gafton I.G., Sinyachkin M.S., Salimova A.A., Gneeva E.G. Vascular reconstruction in patients with soft tissue sarcomas: experience of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CLINICAL CASE
Романцова О.М., Зеленова Е.Е., Алескерова Х.А., Ловенгер А.А., Хестанов Д.В., Шарапова Е.В., Бельшева Т.С., Михайлова Е.В., Варфоломеева С.Р. Агрессивная дерматофиброма с метастатическим поражением лимфатических узлов, легких, костей. Описание клинического случая. Литературный обзор	896 Romantsova O.M., Zelenova E.E., Aleskerova Kh.A., Khestanov D.V., Sharapova E.V., Belysheva T.S., Lovenger A.A., Mikhaylova E.V., Varfolomeeva S.R. Aggressive dermatofibroma with metastatic lesions of the lymph nodes, lungs, and bones. Description of the clinical case. Literature review
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Виноградова Ю.Н., Козлова Д.В., Заславский Д.В., Таганов А.В., Ильин Н.В. Методы оценки кожных проявлений грибвидного микоза	904 Vinogradova Yu.N., Kozlova D.V., Zaslavsky D.V., Taganov A.V., Ilyin N.V. Assessment methods for cutaneous manifestations in mycosis fungoides

<p>Ермак А.Д., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Гусев А.В., Комаров Ю.И., Андрейченко А.Е. Использование машинного обучения для прогнозирования онкологических заболеваний на основе данных электронных медицинских карт: автоматизированный подход к скринингу</p> <p>Косова А.Д., Сербун П.Г., Снетков П.П., Миронова Е.С., Морозкина С.Н., Балазовская С.М., Кветной И.М. Малые молекулы как перспективные регуляторы уровня сорцина при онкогенезе</p> <p>Мартьянов А.С., Янус Г.А., Кулигина Е.Ш., Портыанко А.С., Того А.В., Имянитов Е.Н. Применение циркулирующих опухолевых РНК в жидкостной биопсии: ранняя первичная неннвазивная диагностика аденокарцином легкого</p> <p>Старцев В.Ю., Кондратьев Г.В., Мальцев К.А. Метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы: роль доцетаксела в трехкомпонентной схеме терапии</p> <p>Янус Г.А., Иевлева А.Г., Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е., Липендина К.А., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Микросателлитная нестабильность и общая мутационная опухолевая нагрузка как маркеры эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке</p> <p style="text-align: center;">ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ</p> <p>Раджабова З.А.-Г. История развития направления лечения опухолей головы и шеи (100-летию со дня рождения Роберта Ивановича Вагнера посвящается)</p>	<p>914 Ermak A.D., Gavrilov D.V., Novitskiy R.E., Gusev A.V., Komarov Yu.I., Andreychenko A.E. Machine learning for cancer risk prediction using electronic health records: an automated screening framework</p> <p>927 Kosova A.D., Serbun P.G., Snetkov P.P., Mironova E.S., Morozkina S.N., Balazovskaya S.M., Kvetnoy I.M. Small molecules as promising regulators of sorcin levels during oncogenesis</p> <p>939 Martianov A.S., Yanus G.A., Kuligina E.S., Portyanko A.S., Togo A.V., Imyanitov E.N. Circulating tumor RNA-based liquid biopsy for primary noninvasive diagnosis of pulmonary adenocarcinoma</p> <p>949 Startsev V.Yu., Kondratyev G.V., Maltsev K.A. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: The role of docetaxel in triple-therapy regimens</p> <p>956 Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ershova A.N., Martynenko D.E., Lipendina K.A., Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N. Microsatellite instability and total tumor mutational burden as markers of immune checkpoint inhibitor efficacy in colorectal cancer</p> <p style="text-align: center;">HISTORY OF ONCOLOGY</p> <p>967 Radzhabova Z.A.-G. The Evolution of Head and Neck Oncology: Commemorating the Centenary of Birth of Robert Ivanovich Wagner</p>
--	--

**Приветственное слово
доктора медицинских наук
Новика А. В.**

**Introductory Remarks,
Doctor of Medical Sciences,
Novik A. V.**



Уважаемые читатели!

Вашему вниманию предлагается четвертый выпуск журнала «Вопросы онкологии» за 2025 год. В нем мы постарались представить статьи, посвященные преимущественно фундаментальным, экспериментальным и клиническим исследованиям диагностики и лечения злокачественных новообразований кожи и мягких тканей.

За последнее десятилетие лечение опухолей кожи сделало огромный рывок, прежде всего за счет успехов в области иммунотерапии и таргетной терапии меланомы кожи — наиболее злокачественной опухоли этой локализации. Интенсивное изучение данного подхода выявило множество проблем, требующих внимания исследователей и врачей, которые включают вопросы первичной и вторичной резистентности, токсичности терапии, вопросы ранней диагностики и индивидуализации лечения. На сегодняшний день очевидна необходимость поиска новых и комплексных решений в этой области. В данном специализированном выпуске вы найдете актуальную информацию по эпидемиологии меланомы и опухолей кожи, работы, касающиеся молекулярных и иммунных механизмов, связанных с патогенезом данных заболеваний, и, конечно, информацию из клинических исследований по меланоме, саркомам мягких тканей и лимфомам кожи.

Меланома стала отправной точкой для широкого внедрения иммунотерапии в лечении всех злокачественных новообразований. Такое распространение иммунотерапии и ее универсальность позволяют нам активно использовать сведения, полученные в разных локализациях злокачественных опухолей, для лучшего понимания течения и лечения новообразований кожи. Ввиду этого, в выпуск включены ряд статей по методологии научных исследований, данные по ранним экспериментальным разработкам, подходам к молекулярной диагностике и методам эфферентной терапии.

Возможность развития опухолей у детей и достигнутые успехи в их лечении ставят новые, ранее не изученные проблемы, требующие решения в современной онкологии — сохранения фертильности у детей. В выпуске вы найдете два протокола клинических исследований, описывающих методологические подходы к решению этого важного и сложного в изучении вопроса.

Мы приглашаем вас познакомиться с новым выпуском журнала «Вопросы онкологии», а также присоединиться к нашему каналу <https://t.me/voprosyonkologii>, где можно получить массу дополнительной и интересной информации по современной онкологии, обсудить публикации и предложить к освещению актуальные для вас темы.





© В.В. Омеляновский^{1,2}, Ю.А. Агафонова^{1,2}, П.А. Мухортова¹,
Ф.В. Горкавенко^{1,2}, Ю.И. Комаров^{3,4}, Ж.В. Хайлова^{2,5}, А.Д. Каприн^{5,6}

Конечные точки и исходы в онкологических исследованиях реальной клинической практики

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Vitaly V. Omelyanovsky^{1,2}, Julia A. Agafonova^{1,2}, Polina A. Mukhortova¹,
Filipp V. Gorkavenko^{1,2}, Yuriy I. Komarov^{3,4}, Zhanna V. Khailova^{2,5},
Andrey D. Kaprin^{5,6}

Endpoints and Outcomes in Real-World Oncology Clinical Trials

¹Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ITMO University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁶Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

В статье акцентируется внимание на значении конечных точек как ключевого критерия надежности результатов в исследованиях реальной клинической практики (РКП), а также в клинических исследованиях в целом. Представлена актуальная классификация конечных точек (исходов) в контексте онкологических исследований, включая определения, особенности, преимущества и недостатки. Особое внимание уделено тому, как конечные точки могут быть адаптированы для использования в исследованиях РКП, чтобы обеспечить более точное и достоверное отражение клинической реальности. В практических целях перечислены виды данных (атрибутивный состав), необходимых для полноценной оценки каждого из исходов. Идет речь о таких общепринятых для онкологических исследований конечных точках с анализом времени до наступления события, как общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, безрецидивная выживаемость. Также подробно

This article examines the critical role of endpoints as a benchmark for data reliability in both real-world clinical practice (RWP) and traditional oncological research. We provide a contemporary classification of oncology-specific endpoints (outcomes), detailing their definitions, key characteristics, and comparative strengths and limitations. A central focus is the methodological adaptation of these endpoints for RWP applications to better capture clinical realities. For practical purposes, the article outlines the types of data (attribute composition) required for a comprehensive assessment of each outcome. The discussion encompasses commonly accepted endpoints in oncological research that involve time-to-event analysis, such as overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and disease-free survival (DFS). Additionally, the article thoroughly examines the potential use of complementary and alternative endpoints, including disease-specific survival (DSS), time

рассмотрены возможности использования дополнительных и альтернативных конечных точек, таких как опухоль-специфическая выживаемость, время до неудачи или прекращения лечения, и ряд других исходов.

Ключевые слова: исходы; конечные точки; РКП; реальная клиническая практика; онкологические исследования

Для цитирования: Омеляновский В.В., Агафонова Ю.А., Мухортова П.А., Горкавенко Ф.В., Комаров Ю.И., Хайлова Ж.В., Каприн А.Д. Конечные точки и исходы в онкологических исследованиях реальной клинической практики. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 697-714.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2305

✉ Контакты: Агафонова Юлия Андреевна, agafonova@rosmedex.ru

Введение

В клинических исследованиях (КИ) и исследованиях реальной клинической практики (РКП) данные делятся на три ключевые категории: характеристика пациентов (социально-демографические данные, клинические характеристики, анамнестические данные пациента и др.), характеристика воздействия (вмешательства) и, собственно, результаты (исходы или конечные точки). Важно, что эти данные также могут и должны быть адаптированы в зависимости от конкретного заболевания.

Исходы (результаты) являются одним из ключевых параметров любого исследования, наравне с факторами (характеристиками) и вмешательством (воздействием). Согласно рекомендациям Международного совета по гармонизации (International Council on Harmonisation, ICH) [1] и единого стандарта представления результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) [2], результаты исследования должны быть заранее объективно и четко определены, что является ключевым фактором для успешного проведения исследования.

В ряде публикаций авторы придерживаются позиции, где результаты исследования терминологически следует разделять на конечные точки (endpoints) и исходы (outcomes) [3–5]. Оба термина представляют собой переменные, позволяющие объективно оценить полученные в исследовании результаты. Обычно, говоря о конечных точках, прежде всего речь идет о выявлении эффективности или безопасности изучаемого вмешательства. Исходы, в свою очередь, являются неким измеряемым параметром без привязки к какому-либо воздействию [6]. Таким образом, термин «конечная точка» более релевантен для экспериментальных, а «исход» — для наблюдательных исследований. Учитывая, что исследования РКП чаще носят наблюдательный, не экспериментальный характер, в отличие от клинических исследований, обычно в отношении параметров для оценки результатов

to treatment failure, time to next treatment, and other relevant outcomes.

Keywords: outcomes; endpoints; RWP (Real-World Practice); real-world clinical practice; oncology research

For Citation: Vitaly V. Omelyanovskiy, Julia A. Agafonova, Polina A. Mukhortova, Filipp V. Gorkavenko, Yuriy I. Komarov, Zhanna V. Khailova, Andrey D. Kaprin. Endpoints and outcomes in real-world oncology clinical trials. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 697-714.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2305

РКП употребляется термин «исходы», а в клинических исследованиях — «конечные точки». Однако зачастую данные термины используются как взаимозаменяемые, т. к. грань между терминологией все же не играет столь значимой роли в интерпретации результатов исследования [5].

Несмотря на то, что конечные точки в большинстве исследований, в т. ч. онкологических, многократно и детально описаны и изучены [7–11], остаются значительные различия в их интерпретации и корректном применении. Данные выводы характерны как для клинических исследований, так и исследований РКП [12, 13]. В книге о роли исследований РКП в оценке технологий здравоохранения и клинических рекомендациях ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (ЦЭКМП) также представлена обобщенная информация об исходах в исследованиях РКП [14]. Однако данные об исходах в онкологических исследованиях РКП представлены фрагментарно, что затрудняет формирование целостного представления о ключевых и дополнительных исходах, а также об их корректности и валидности.

В связи с чем целью данного обзора стал анализ и обобщение классификационных критериев ведущих организаций в области регистрации, надлежащей клинической практики и стандартизации конечных точек и исходов. Акцент сделан на исходах в контексте исследований реальной клинической практики в онкологии.

Классификация конечных точек в онкологических исследованиях

Четкая и структурированная классификация конечных точек является ключевым элементом не только для стандартизации и интерпретации результатов клинических исследований, но и для точного определения цели исследования. Классификация устанавливает иерархию и значимость конечных точек, что облегчает выбор соответствующих методов анализа. Такой подход значительно повышает прозрачность и вос-

производительность исследований, что критически важно для обеспечения их валидности.

В 2023 г. Европейским онкологическим обществом (European Society for Medical Oncology, ESMO) было представлено руководство по представлению доказательств, основанных на данных реальной клинической практики в области онкологии (ESMO Guidance for Reporting Oncology real-World evidence, ESMO-GROW). В данной работе мы не будем акцентировать внимание на исходных параметрах пациентов и данных о воздействии — подробнее с этими параметрами в рамках исследований РКП можно ознакомиться в оригинальной работе [15]. Однако приведем данные руководства ESMO-GROW в отношении классификации и определения исходов РКП, которые руководство обобщенно разделяет на категории, указанные в табл. 1 [15].

Классификация ESMO-GROW, представленная в табл. 1, не полностью отражает иерархию конечных точек, описанную в классических руководствах по оценке исходов и конечных точек исследованиях. В связи с этим авторами представлена классификация, основанная на наиболее значимых публикациях и рекомендациях, таких как рекомендации ICH (ICH E9) [1] и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) [16], в отношении ключевых целей и ценностей конечных точек в онкологических исследованиях. Мы признаем, что данная классификация также не является исчерпывающей, и в процессе выбора конечных точек исследователям стоит ориентироваться на первоисточники международных рекомендаций.

Таблица 1. Категории и характеристики исходов в исследованиях РКП в онкологии (адаптировано из [15])

Категория	Область	Пример
Исходы и конечные точки		
Исходы, оцениваемые исследователем	Опухоль-ассоциированные исходы и показатели выживаемости	Радиологический (например, RECIST v1.1), патологический и/или клинический ответ. Дата рецидива, прогрессирования или смерти для любой конечной точки выживаемости: БРВ; ВВП или ОБ (например, медиана ВВП: 12 мес.). Вторые первичные злокачественные новообразования
	Исходы, связанные с лечением и безопасностью	Дата начала и окончания лечения и/или дата прогрессирования для TTF, -TTD, -TTNT (например, медиана TTF: 6 мес.). Доля пациентов с анемией: степень тяжести 1 — 10 %, степень 2 — 20 %, степень 3 — 5 %, степень 4 — 0 %
Исходы, сообщаемые пациентом	PROMs; PREMс и качество жизни	PRO-CTCAE определенной версии, опросники качества жизни EORTC, опросники FACIT

Примечание: PROMs (patient reported outcomes measure) — оценка результатов, сообщаемых пациентом; PREMс (patient reported experience measures) — показатели результатов «опыта» пациента; RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — международные критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию, версия 1.1); БРВ — безрецидивная выживаемость, ВВП — выживаемость без прогрессирования; ОБ — общая выживаемость; TTD (time to treatment discontinuation) — время до прекращения лечения; TTNT (time to next treatment) — время до следующего лечения; PRO-CTCAE (patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events) — критерии оценки степени тяжести нежелательных явлений, сообщаемых пациентами; CTCAE (common terminology criteria for adverse events) — критерии оценки степени тяжести нежелательных явлений; EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) — Европейская организация по исследованию и лечению онкологических заболеваний; FACIT (functional assessment of chronic illness therapy) — функциональная оценка терапии хронических заболеваний.

Table 1. Categories and characteristics of outcomes in real-world clinical practice (RWP) oncology research (adapted from [15])

Category	Domain	Examples
Outcomes and endpoints		
Investigator-assessed outcomes	Tumour-related and survival	RW-radiological (e.g. RECIST v1.1 ³⁴), pathological and/or clinical response Date of recurrence, progression or death for any real-world survival endpoint: DFS; PFS or OS (e.g. median rwPFS: 12 months) Second primary malignancies
	Treatment-related and safety	Treatment start and stop date and/or date of progression for rwTTF, -TTD, -TTNT (e.g. median rwTTF: 6 months) Anaemia: (Grade 1 — 10 %, Grade 2 — 20 %, Grade 3 — 5 %, Grade 4 — 0 %)
Patient-reported outcomes	PROMs, PREMс and QoL	PRO-CTCAE ³⁶ (specify version) EORTC QoL questionnaires, ³⁷ FACIT questionnaires ³⁸

Note: PROMs — patient reported outcomes measure; PREMс — patient reported experience measures; RW — real world; RECIST — response evaluation criteria in solid tumours; DFS — disease-free survival; PFS — progression-free survival; OS — overall survival; rwPFS — real-world progression-free survival; rwTTF — real-world time to treatment failure; TTD — time to treatment discontinuation; TTNT — time to next treatment; PRO-CTCAE — patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events; EORTC — European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QoL — quality of life; FACIT — functional assessment of chronic illness therapy.

Тем не менее предложенный формат классификации может помочь исследователям структурировать информацию о конечных точках и определить наиболее валидные и значимые результаты в контексте их исследований.

Классификация конечных точек в онкологических исследованиях (адаптировано из [17–24]):

1. По функции:

1.1. Клинически значимые конечные точки (Clinically Meaningful Endpoints)

Показатели, которые непосредственно отражают клиническую пользу для пациента, выраженную в увеличении продолжительности (выживаемость) или улучшении качества жизни.

Пример: пациент-ориентированные конечные точки (общая выживаемость (OS), качество жизни (QoL).

1.2. Суррогатные конечные точки (Surrogate Endpoints)

Показатели, которые косвенно коррелируют с клинически значимым результатом. Позволяют быстрее оценить эффективность воздействия, но требуют валидации для подтверждения корреляции с клинически значимыми исходами. Прежде всего позволяют принимать решения об ускоренном одобрении препаратов, например, при долгосрочном ожидании результатов в отношении клинически значимых результатов.

Пример: биохимический рецидив (Biochemical Failure, BF), выживаемость без метастазов (Metastasis-Free Survival, MFS).

1.3. Биомаркеры (Biomarkers)

Биологические показатели, которые могут использоваться для оценки реакции на лечение или прогноза заболевания. В классическом определении суррогатные конечные точки называются «биомаркерами», однако не все биомаркеры будут соответствовать критериям суррогатных конечных точек. Для того, чтобы биомаркер считался суррогатной конечной точкой, должна существовать связь между биомаркером и клиническим результатом. Простая связь между биомаркером и патофизиологией заболевания недостаточна.

Пример: уровень простатспецифического антигена (Prostate-Specific Antigen, PSA), генетические маркеры (Genetic Markers).

1.4. Промежуточные конечные точки (Intermediate Endpoints)

Показатели, которые оцениваются на промежуточных этапах лечения и могут предсказывать долгосрочные результаты. Промежуточные конечные точки могут предоставлять информацию о положительных результатах лечения, но не обязательно коррелировать с клинически значимыми исходами. Например, уменьшение размера опухоли может быть промежуточной

конечной точкой на пути к увеличению показателей выживаемости, но не обязательно приводит к этому результату. Таким образом, промежуточные конечные точки не требуют более строгой валидации, в сравнении с суррогатными для подтверждения корреляции с клиническими исходами.

Пример: в исследованиях рака простаты чаще всего такими промежуточными конечными точками являлись биохимический рецидив (biochemical-failure, BF), локальный рецидив (Local-failure, LF), отдаленные метастазы (Distant metastases, DM), выживаемость без биохимического рецидива (BF-free survival, BFS), выживаемость без прогрессирования (PFS), и выживаемость без метастазов (MFS) или выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) (Distant metastasis-free survival, DMFS).

2. По времени наблюдения:

2.1. Краткосрочные конечные точки (Short-Term Endpoints)

Показатели, которые оцениваются в течение короткого периода после начала лечения.

Пример: ответ на лечение (Response to Treatment), токсичность терапии (Toxicity).

2.2. Долгосрочные конечные точки (Long-Term Endpoints)

Показатели, которые оцениваются в течение длительного периода.

Пример: общая выживаемость (OS), долгосрочные побочные эффекты (Long-Term Side Effects).

3. По значимости и цели:

3.1. Первичная конечная точка (Primary Endpoints)

Основной показатель (обычно один показатель), который используется для оценки основной гипотезы исследования (именно по нему организуется предполагаемый дизайн исследования и производится расчет объема выборки). Первичная конечная точка должна иметь клиническую значимость для пациента, максимально валидно отражая эффективность. В онкологии это предполагает измерение показателей выживаемости, либо качества жизни пациентов.

Пример: общая выживаемость (OS), выживаемость без прогрессирования (PFS).

3.1.1. Множественная первичная конечная точка (Multiple primary endpoints (co-primary endpoints), MPEs)

Обе (или более) конечных точки имеют значение для выбора в качестве первичных конечных точек, т. к. каждая точка сама по себе может быть достаточной для установления эффективности препарата.

Пример: общая выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS), качество жизни, связанное с состоянием здоровья.

3.2. Вторичные конечные точки (Secondary Endpoints)

Дополнительные показатели, которые могут подтвердить первичную конечную точку (точки) и/или продемонстрировать дополнительные клинически важные эффекты и преимущества лечения. Выводы об эффективности по вторичным конечным точкам могут быть сделаны лишь при подтверждении первичной конечной точки исследования.

Пример: время до прогрессирования (Time to Progression, TTP), частота объективного ответа (Objective Response Rate, ORR).

3.3. Третичные (исследовательские) конечные точки (Tertiary Endpoints, Exploratory endpoints)

Показатели, которые исследуются для получения дополнительных данных, но не являются основными целями исследования, например, дополнительное изучение механизма действия препарата. Позволяют сформировать гипотезу для дальнейших исследований.

Пример: дополнительные биомаркеры, новые фармакокинетические особенности в исследуемых подгруппах.

4. По типу данных:

4.1. Жесткие конечные точки (Hard Endpoints)

Объективные и легко измеримые показатели.

Пример: общая выживаемость (OS), частота рецидивов (Recurrence Rate).

4.2. Мягкие конечные точки (Soft Endpoints)

Менее объективные показатели, которые могут зависеть от субъективной оценки. Пример: качество жизни (QoL), степень боли (Pain Level), удовлетворенность лечением (Treatment Satisfaction).

5. По измерению данных:

5.1. Количественные конечные точки (Quantitative endpoints)

Показатели измеряются объективно, например, по количеству времени, прошедшего с начала лечения или включения пациента в исследование до желаемого события.

Пример: общая выживаемость (OS).

5.2. Качественные конечные точки (Qualitative endpoints)

Показатели измеряются субъективно и обычно сообщаются на основе наблюдений, сделанных пациентом, лицом, осуществляющим уход, или врачом.

Пример: удовлетворенность лечением (Treatment Satisfaction).

6. По числу оцениваемых параметров:

6.1. Однокомпонентная конечная точка

Показатель результата состоит из одного отдельного параметра.

Пример: уровень простатспецифического антигена (PSA).

6.2. Многокомпонентная (комбинированная, композитная) конечная точка (Composite endpoints (composite outcomes), CEP)

Показатели результатов объединяют два или более отдельных параметров, когда в клиническом исследовании важны более одного клинического результата и ожидается, что лечение повлияет на все исходы.

Пример: «скелетные события» у пациентов с метастатическим поражением скелета, определяемые как совокупность событий переломов, компрессии спинного мозга, болевой синдром.

7. По ориентации на пациента или опухоль (рис. 1):

7.1. Пациент-ориентированные конечные точки («patient-oriented» endpoints)



Рис. 1. Классификация конечных точек по ориентации на пациента или опухоль
Fig. 1. Endpoint classification by focus: patient-oriented vs. tumor-oriented

Показатели, отражающие количество и качество жизни пациента.

Пример: общая выживаемость (OS), качество жизни (QoL), уровень боли (Pain Level), функциональный статус (Functional Status).

7.2. Опухоль-ориентированные конечные точки («disease-oriented» endpoints)

Показатели, которые отражают ответ на лечение.

Пример: размер опухоли (Tumor Size), биохимический рецидив (BF), частота объективного ответа (ORR).

Определение и атрибутивный состав ключевых конечных точек в онкологических исследованиях реальной клинической практики

Согласно руководству ESMO-GROW, представлены две основные категории конечных точек — исходы, оцениваемые исследователем и исходы, сообщаемые пациентом (табл. 1). Тем не менее анализ литературы показывает, что более клинически значимым (но логически схожим) является разделение на пациент-ориентированные и опухоль-ориентированные конечные точки [18, 24, 25]. В связи с чем для более детального описания ключевых конечных точек и их атрибутивного (описательного) состава для дальнейшего их использования в исследованиях РКТ в онкологии мы ориентировались на данное разделение исходов.

Ключевые конечные точки нами определялись исходя из таких параметров, как: прямое отражение воздействия (вмешательства) на прогноз излечения, регуляторные требования для одобрения препаратов при определении исходов, а также наиболее частое применение в онкологических исследованиях в качестве первичных конечных точек.

Атрибутивный состав конечных точек, в большинстве своем отражающих время до наступления события (time-to-event analysis, TTE), можно представить в качестве трех основных атрибутов: данные об идентификаторе пациента, времени (дате события) и событии (цензурирование или непосредственно событие). Далее представлен атрибутивный состав таких конечных точек с учетом дополнительных факторов, влияющих на конечную точку, а также атрибутивный состав ключевых конечных точек, не относящихся к группе «время до события».

Пациент-ориентированные конечные точки

Пациент-ориентированные конечные точки фокусируются непосредственно на двух основных показателях — выживаемости и качестве жизни. Общая выживаемость напрямую отражает продолжительность жизни пациента. Исходы, сообщаемые пациентами (PROs), поступают

непосредственно от пациентов и отражают их личное восприятие симптомов, побочных эффектов и общего самочувствия. PROs учитывают субъективный опыт пациента, включая качество жизни, что позволяет оценить, как лечение влияет на повседневную жизнь и удовлетворенность лечением. Определение, краткое описание и атрибутивный состав пациент-ориентированных исходов представлен в табл. 2 [18, 24].

Опухоль-ориентированные конечные точки

Несмотря на то, что ОВ остается «золотым стандартом», в 2021 г. среди первичных конечных точек, за исключением ОВ, в онкологических исследованиях II или III фазы наиболее распространенными стали оценка полного патоморфологического ответа, частота рецидивов и безрецидивная выживаемость. Оценка таких опухоль-ориентированных конечных точек в качестве первичных определялась в около 13 % исследований [26].

В целом исходы, основанные на измерении опухоли, включают: выживаемость без прогрессирования или время до прогрессирования, безрецидивную выживаемость (выживаемость без признаков заболевания) или бессобытийную выживаемость, а также ответ на терапию (уровень ответа). Ответ на терапию (уровень ответа) (Response rate, RR) включает оценку частоты объективного ответа (ЧОО) и полный ответ (в т. ч. полный патоморфологический ответ).

Для объективной оценки следует использовать стандартизированные критерии определения ответа. Наиболее общепринятый набор критериев для оценки эффективности лечения при помощи инструментальных методов диагностики — международные критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) RECIST 1.1. [27] или специализированные версии критериев (iRECIST) [28].

Категории при оценке RECIST могут быть следующими:

1. Полный ответ (Complete Response, CR) — исчезновение всех опухолевых очагов.
2. Частичный ответ (Partial Response, PR) — уменьшение суммы диаметров очагов не менее, чем на 30 %.
3. Стабилизация заболевания (Stable Disease, SD) — увеличение очагов менее, чем на 20 %, или уменьшение менее, чем 30% без появления новых очагов.
4. Прогрессирование заболевания (Progressive Disease, PD) — увеличение суммы диаметров основных очагов более, чем на 20 %, или появление новых очагов.

Таблица 2. Определение, краткое описание и атрибутивный состав пациент-ориентированных исходов

Исход	Определение	Краткое описание	№	Атрибутивный состав
Пациент-ориентированные исходы:				
Общая выживаемость (ОВ)	Общая выживаемость определяется как время от включения пациента в исследование ¹ до смерти по любой причине (индивидуальный показатель, который измеряется для каждого пациента)	Считается наиболее надежной и предпочтительной конечной точкой в онкологических исследованиях. В онкологических исследованиях «золотым стандартом» является определение 5-летней общей выживаемости — процента (доли) пациентов, которые остаются в живых через пять лет после начала лечения или постановки диагноза (популяционный показатель, который отражает процент пациентов, переживших определенный период времени). Также может выражаться как медиана времени выживания, которая указывает на время, в течение которого 50 % пациентов остаются в живых	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата смерти
			3	Дата последнего наблюдения (в случае, если пациент не достиг конечной точки и жив на момент последнего наблюдения)
			5	<i>Причина смерти с указанием соответствующего кода МКБ-10 (учитывается смерть от любой причины, однако информация о причине смерти может быть полезна для дополнительного анализа)</i>
Исходы, сообщаемые пациентами (в т. ч. качество жизни пациентов, оценка симптомов, оценка сообщаемых пациентами)	Исходы, сообщаемые пациентами — оценка состояния здоровья пациента непосредственно самим пациентом, без интерпретации его ответа врачом или кем-либо еще	Результат может быть измерен количественно (например, тяжесть симптома, признака или состояния заболевания) или качественно (удовлетворенность лечением). Использование оценки симптомов в качестве конечных точек способствует пациент-ориентированному подходу, учитывая мнение пациентов о своем состоянии и симптомах, что делает исследование более релевантным нуждам самих пациентов. Кроме того, данные о качестве жизни помогают выявить и оценить побочные эффекты лечения, которые могут не быть очевидными при использовании только клинических показателей	1	Инструменты оценки (название шкал, опросников, прочих инструментов). Использование нескольких инструментов для оценки одного и того же пациента в рамках одного исследования возможно, но должно быть обосновано
			2	Дата измерения исходного состояния пациента (по каждому из инструментов)
			3	Результат исходного измерения характеристики пациентов (по каждому из инструментов)
			4	Даты измерения состояния пациента в каждый последующий момент сбора (если сбор по данному исходу осуществлялся более одного раза)
			5	Результаты оценки исходов в соответствии со всеми используемыми инструментами в каждый момент наблюдения (необходимые промежутки сбора данных должны быть обозначены в протоколе исследования) (если сбор по данному исходу осуществлялся более одного раза)
			6	Данные о сопутствующих методах лечения, которые могут повлиять на оцениваемый параметр (данные о побочных эффектах, симптомах заболевания и токсичности лечения)

Table 2. Patient-reported outcomes: definition, brief description, and attribute composition

Outcome	Definition	Brief Description	No	Attribute Composition
Patient-Oriented Outcomes:				
Overall Survival (OS)	OS is defined as the time from a patient's enrollment in the study ² to death from any cause (an individual metric measured for each patient)	Widely regarded as the most reliable and clinically meaningful endpoint in oncology research. The conventional benchmark is 5-year OS - defined as the proportion of patients remaining alive five years after treatment initiation or diagnosis (a population metric reflecting the percentage of patients surviving a specified period). It can also be expressed as the median survival time, indicating the time at which 50 % of patients are still alive.	1	Date of enrollment
			2	Date of death
			3	Date of the last follow-up (if the patient has not reached the endpoint and is alive at the last follow-up)
			5	<i>Cause of death – Recorded with corresponding ICD-10 code (essential for secondary analyses, though all-cause mortality remains the primary endpoint)</i>

1 Здесь и далее от включения пациента в исследование, а также постановки диагноза, начала исследования, начала приема препарата, момента рандомизации и других вводных в зависимости от исследования.

2 Here and throughout, from the time of patient enrollment in the study, as well as from diagnosis, study initiation, start of medication, point of randomization, and other baselines depending on the study.

Outcome	Definition	Brief Description	No	Attribute Composition
Patient-reported outcomes (PROs), (incl. QoL, symptom endpoints)	PROs are assessments of a patient's health status reported directly by the patient, without interpretation by clinicians or others.	These outcomes may include: Quantitative measure (e.g., symptom severity, disease signs, disease condition) Qualitative measures (e.g., treatment satisfaction. Significance: Supports a patient-centered approach by incorporating patients' perspectives on their condition and symptoms. Enhances clinical relevance by aligning research with patients' needs. Helps identify treatment side effects that may not be evident through clinical indicators alone	1	Assessment Tools: Names of validated scales/questionnaires, etc. Justification required if multiple tools assess the same parameter
			2	Date of baseline measurement of the patient's condition (for each tool)
			3	Result of the baseline measurement of patient characteristics (for each tool)
			4	Dates of subsequent patient condition measurements at each follow-up point (if data collection for this outcome was conducted more than once)
			5	Results at each observation point (per protocol-specified intervals) (if data collection for this outcome was conducted more than once)
			6	Data on therapies that may influence PROs (side effects, disease symptoms, and treatment toxicity)

Таблица 3. Определение, краткое описание и атрибутный состав опухоль-ориентированных исходов

Конечная точка	Определение	Краткое описание	№	Атрибутный состав
Опухоль-ориентированные исходы:				
Безрецидивная выживаемость (БРВ) (выживаемость без признаков заболевания) или бессобытийная выживаемость (БСВ)	Безрецидивная выживаемость определяется как время от включения пациента в исследование до рецидива заболевания или смерти по любой причине. Бессобытийная выживаемость определяется как время от включения пациента в исследование до наступления любого из заранее определенных событий, таких как рецидив заболевания, прогрессирование заболевания или смерть от любой причины	В настоящее время можно заключить, что показатель БРВ имеет место в исследованиях адъювантной терапии, а БСВ — в исследованиях неоадъювантного лечения. Следует подчеркнуть, что так как БРВ, БСВ используются в качестве клинической конечной точки в исследованиях неоадъювантной терапии, речь идет о неметастатических формах заболевания	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата рецидива
			3	Дата прогрессирования
			4	Дата смерти
			5	<i>Причина смерти с указанием соответствующего кода МКБ-10 (учитывается смерть от любой причины, однако информация о причине смерти может быть полезна для дополнительного анализа)</i>
			6	Дата последнего наблюдения (в случае, если пациент не достиг конечной точки и жив на момент последнего наблюдения)
			7	<i>Данные о факторах, которые могут повлиять на оцениваемый параметр</i>
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) или время до прогрессирования (ВДП)	Выживаемость без прогрессирования определяется как время от включения пациента в исследование до объективного прогрессирования опухоли или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Время до прогрессирования определяется как время от включения пациента в исследование до объективного прогрессирования опухоли; ВДП не включает случаи смерти	По сравнению с ВДП, ВБП является более предпочтительной конечной точкой. ВБП включает случаи смерти и, таким образом, может лучше коррелировать с общей выживаемостью. При анализе ВДП события смерти цензируются либо на момент смерти, либо на более раннем визите, представляющем информативный ценз (неслучайный характер выбытия из исследования). В ВБП предполагается, что случаи смерти случайным образом связаны с прогрессированием опухоли. Таким образом, показатель ВБП используется в качестве клинической конечной точки в исследованиях с распространенными, метастатическими формами злокачественных новообразований	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата прогрессирования
			3	Дата смерти (для ВБП)
			4	<i>Причина смерти с указанием соответствующего кода МКБ-10 (учитывается смерть от любой причины, однако информация о причине смерти может быть полезна для дополнительного анализа)</i>
			5	<i>Данные о факторах, которые могут повлиять на оцениваемый параметр</i>
			6	Дата последнего наблюдения (в случае, если пациент не достиг конечной точки и жив на момент последнего наблюдения)

Конечная точка	Определение	Краткое описание	№	Атрибутный состав
Частота объективного ответа (объективный уровень ответа) (ЧОО, ОУО)	Частота объективного ответа определяется как доля пациентов с уменьшением размеров опухоли на заданную величину и в течение минимального периода времени	ЧОО можно определить как сумму частичных ответов и полных ответов. При этом стабилизация заболевания (Stable Disease, SD) не является компонентом ЧОО. Стабилизация заболевания может отражать естественное течение болезни, тогда как уменьшение опухоли является прямым эффектом от проведения терапии. Кроме того, стабилизация заболевания может быть более точно оценена с помощью анализа времени до прогрессирования (ВДП) или выживаемости без прогрессирования (ВБП)	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата ответа
			3	Тип ответа
			4	Метод оценки объективного ответа
			5	Данные о факторах, которые могут повлиять на оцениваемый параметр
Полный ответ	Полный ответ определяется как отсутствие обнаруживаемых признаков опухоли. Полный патоморфологический ответ (полный морфологический регресс, V степень патоморфоза, полный лечебный патоморфоз) (Pathologic complete response (pCR) означает, что опухолевые клетки в секционных срезах из места расположения первичной опухоли не определяются	Как правило, полный ответ определяется при визуализации (например, компьютерной томографии) или морфологической оценке (например, биопсии костного мозга или образцов ткани резекции рака молочной железы). При этом важно отметить, что полный ответ не всегда означает излечение, т. к. опухоль может сохраниться даже при отсутствии видимых очагов и привести к рецидиву в будущем. Однако полный ответ является важным показателем эффективности лечения и часто используется в качестве критерия для оценки успешности терапии в клинических исследованиях. pCR чаще всего используется в качестве суррогатного маркера при раке молочной железы и определяется как отсутствие остаточного инвазивного рака при оценке резецированной ткани молочной железы и региональных лимфатических узлов	1	Дата включения пациента в исследование
			2	Дата ответа
			3	Тип ответа
			4	Метод оценки объективного ответа
			5	Данные о факторах, которые могут повлиять на оцениваемый параметр

Примечание: БРВ тесно связана с продолжительностью ответа (ПО) / (duration of response, DOR) — время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, достигших полного или частичного ответа.

Table 3. Tumor-oriented outcomes: definition, brief description, and attribute composition

Outcome	Definition	Brief Description	No	Attribute Composition
Tumor-Oriented Outcomes:				
Disease-Free Survival (DFS) (relapse-free survival, recurrence-free survival) or Event-Free Survival (EFS)	DFS is defined as the time from patient enrollment in the study to disease recurrence or death from any cause. EFS is defined as the time from patient enrollment in the study to the occurrence of any pre-defined event, such as disease recurrence, disease progression, or death from any cause.	Currently, DFS is applicable in adjuvant therapy studies, while EFS is used in neoadjuvant treatment studies. It should be emphasized that since DFS and EFS are used as clinical endpoints in neoadjuvant/adjuvant therapy studies, they pertain to non-metastatic forms of the disease.	1	Date of patient enrollment in the study
			2	Date of recurrence
			3	Date of progression
			4	Date of death
			5	Cause of death with the corresponding ICD-10 code (death from any cause is considered, but information on the cause of death can be useful for additional analysis)
			6	Date of last follow-up (if the patient has not reached the endpoint and is alive at the last follow-up)
			7	Data on factors that may affect the assessed parameter

Outcome	Definition	Brief Description	No	Attribute Composition
Progression-Free Survival (PFS) or Time to Progression (TTP)	PFS is defined as the time from patient enrollment in the study to objective tumor progression or death, whichever occurs first. TTP is defined as the time from patient enrollment in the study to objective tumor progression; TTP does not include cases of death.	Compared to TTP, PFS is a more preferred endpoint. PFS includes cases of death and thus may better correlate with OS. In TTP analysis, death events are censored either at the time of death or at an earlier visit representing informative censoring (non-random dropout from the study). In PFS, it is assumed that death events are randomly related to tumor progression. Therefore, PFS is used as a clinical endpoint in studies with advanced, metastatic forms of malignancies.	1	Date of patient enrollment in the study
			2	Date of progression
			3	Date of death (for PFS)
			4	<i>Cause of death with the corresponding ICD-10 code (death from any cause is considered, but information on the cause of death can be useful for additional analysis)</i>
			5	<i>Data on factors that may affect the assessed parameter</i>
			6	Date of last follow-up (if the patient has not reached the endpoint and is alive at the last follow-up)
Objective Response Rate (ORR)	ORR is defined as the proportion of patients with a reduction in tumor size by a specified amount and for a minimum period of time.	ORR can be defined as the sum of partial response (PR) and complete response (CR). However, stable disease (SD) is not a component of ORR. SD may reflect the natural course of the disease, whereas tumor reduction is a direct effect of therapy. Additionally, SD can be more accurately assessed using TTP or PFS analysis.	1	Date of patient enrollment in the study
			2	Date of response
			3	Type of response
			4	<i>Method of objective response assessment</i>
			5	<i>Data on factors that may affect the assessed parameter</i>
Complete Response (CR)	CR is defined as the absence of detectable signs of the tumor. Pathologic complete response (pCR) means that tumor cells are not detected in sectioned slices from the primary tumor site.	Typically, CR is determined by imaging (e.g., CT scan) or morphological assessment (e.g., bone marrow biopsy or breast cancer resection tissue samples). It is important to note that CR does not always mean cure, as the tumor may persist even in the absence of visible lesions and lead to future recurrence. However, CR is an important indicator of treatment efficacy and is often used as a criterion for evaluating the success of therapy in clinical trials. pCR is most commonly used as a surrogate marker in breast cancer and is defined as the absence of residual invasive cancer in the assessment of resected breast tissue and regional lymph nodes.	1	Date of patient enrollment in the study
			2	Date of response
			3	Type of response
			4	<i>Method of objective response assessment</i>
			5	<i>Data on factors that may affect the assessed parameter</i>

Note: Objective Response Rate (ORR) is closely related to Duration of Response (DOR) — the time from randomization to disease progression or death in patients who have achieved a CR or PR.

При этом важно помнить, что оценка ответа на терапию основана не на полностью объективном результате анализа. Хотя критерии RECIST позволяют свести к минимуму субъективность в интерпретации результатов обследования, все же такая оценка не позволяет полностью устранить человеческий фактор при измерении опухолевых очагов.

Определение, краткое описание и атрибутивный состав опухоль-ориентированных исходов представлен в табл. 3 [18, 24].

Атрибутивный состав ключевых конечных точек с анализом времени до наступления события представлен на рис. 2.

Преимущества и недостатки ключевых конечных точек

Выбор валидных конечных точек, являющихся объективным ориентиром для интерпретации

результатов исследования, однако не исключает вероятности возникновения ошибок. При этом ошибки могут возникать не только со стороны исследователя, к которым относятся в первую очередь систематические ошибки (смещение, bias). Важно помнить, что у каждой конечной точки имеются преимущества и недостатки, способные повлиять в т. ч. на возникновение ошибок, независимых от исследователя. Данные о преимуществах и недостатках «ключевых» конечных точек представлены в табл. 4 [18].

Дополнительные и альтернативные конечные точки

В дополнение к представленным ключевым исходам, научные достижения способствуют разработке и определению новых, дополнительных, более релевантных исходов, которые могут быть использованы вне или в контексте конкрет-

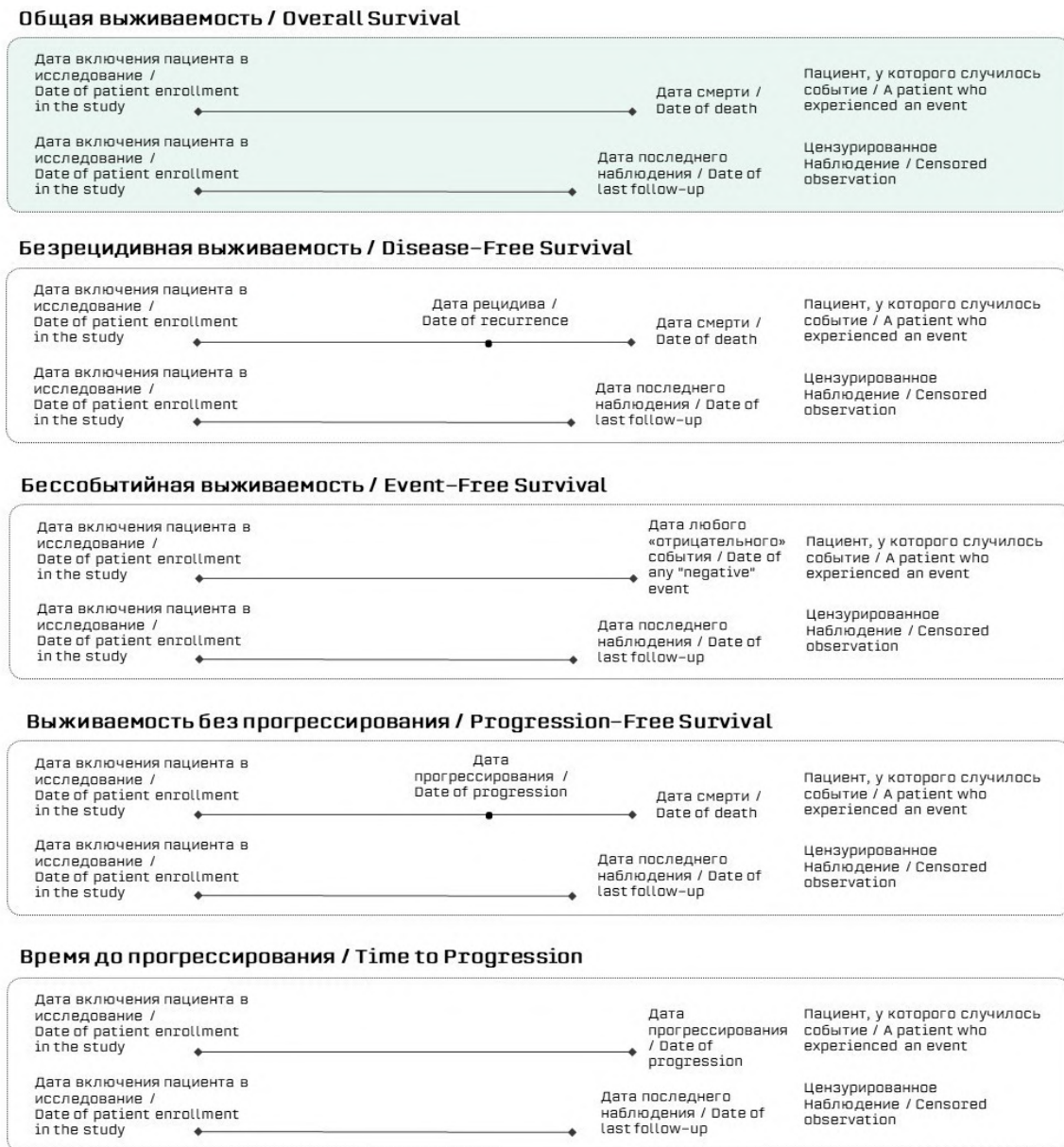


Рис. 2. Атрибутный состав ключевых конечных точек с анализом времени до наступления события
 Fig. 2. Attribute composition of key endpoints with time-to-event analysis

ных заболеваний [18, 24, 31]. Назвать исходы можно дополнительными и альтернативными условно ввиду того, что выбор конечной точки в качестве первичной будет зависеть в первую очередь от цели исследования. Таким образом, в определенных обстоятельствах, данные конечные точки могут играть большую роль.

Примеры конечных точек в контексте конкретных заболеваний

Одним из наиболее наглядных примеров вариативности конечных точек в контексте конкретного заболевания является рак простаты. В исследованиях рака простаты чаще всего «контекстными» конечными точками являлись биохимический рецидив (BF), локальный реци-

див (LF), отдаленные метастазы (DM), выживаемость без биохимического рецидива (BFS), выживаемость без прогрессирования (PFS), и выживаемость без метастазов (MFS) или выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) (DMFS) [21].

Примером также может являться определение минимальной остаточной болезни (МОБ) (Minimal/measurable residual disease, MRD). МОБ определяется как небольшой процент опухолевых клеток, которые остались в организме после достижения полной клинико-гематологической ремиссии. Данный показатель имеет высокую прогностическую ценность при острых лимфобластных и миелоидных лейкозах, и использовался также в качестве суррогатной конечной точки для одобрения терапии [32].

Таблица 4. Преимущества и недостатки ключевых конечных точек в исследованиях (адаптировано из [18])

Исход	Преимущества	Недостатки
Пациент-ориентированные исходы		
Общая выживаемость (ОВ)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Общая выживаемость является объективной и легко измеряемой конечной точкой, т. к. фиксируется конкретная дата смерти. 2. Измерение основано на объективной и количественной оценке 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Результаты могут быть искажены, если пациенты из контрольной группы переходят на иное лечение, получают последующие линии терапии. 2. Для получения данных требуется более длительное наблюдение за пациентами. 3. Включает в себя смерти, не связанные с онкологическим заболеванием, что может влиять на точность оценки. 4. Не всегда удается избежать цензурированных данных при потере пациента из наблюдения
Исходы, сообщаемые пациентами (в т. ч. качество жизни пациентов, оценка симптомов, сообщаемых пациентами)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка исходов, сообщаемых пациентами (качества жизни, симптомов заболевания), обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки, по сравнению с исследованиями по оценке выживаемости 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Валидированные инструменты для измерения исходов, сообщаемых пациентами (качества жизни, симптомов) могут отсутствовать. 2. Определение исходов, сообщаемых пациентами (качества жизни, симптомов) может различаться между исследованиями. 3. Критически важно, чтобы оценка исхода в группах проводилась с одинаковой периодичностью¹. 4. На субъективные исходы, сообщаемые пациентами, автоматически влияют психологические и социальные факторы, не связанные непосредственно с лечением
Опухоль-ориентированные исходы		
Безрецидивная выживаемость (БРВ) (выживаемость без признаков заболевания) или бессобытийная выживаемость (БСВ)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки в сравнении с исследованиями общей выживаемости. 2. Оценка обычно основана на объективных и количественных данных, что повышает точность и надежность результатов 3. Обычно рецидив фиксируется после определенного хирургического вмешательства или лучевой терапии, соответственно, есть прямая связь между воздействием и показателем 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определение исходов может различаться между исследованиями, что затрудняет сравнение результатов. 2. Критически важно, чтобы оценка исхода в группах проводилась с одинаковой периодичностью. 3. Включает в себя смерти, не связанные с онкологическим заболеванием, что может влиять на точность оценки. 4. Не всегда удается избежать цензурированных данных при потере пациента из наблюдения. 5. Может не всегда коррелировать с общей выживаемостью, т. е. улучшение выживаемости без прогрессирования не всегда означает улучшение общей выживаемости пациентов
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) или время до прогрессирования (ВДП)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки, по сравнению с исследованиями, направленными на общую выживаемость. 2. Включает измерение стабилизации заболевания, что может быть важным показателем эффективности лечения. 3. Обычно основана на объективной и количественной оценке, что повышает точность и надежность результатов. 4. Обычно прогрессирование фиксируется на период применения определенной терапии, соответственно, есть прямая связь между воздействием и показателем 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определения могут различаться между различными исследованиями, что затрудняет сравнение результатов. 2. Требуются частые радиологические или другие виды оценок, что может быть обременительно как для пациентов, так и для ресурсов системы здравоохранения. 3. Критически важно, чтобы оценка исхода в группах проводилась с одинаковой периодичностью. 4. Может не всегда коррелировать с общей выживаемостью, т. е. улучшение выживаемости без прогрессирования не всегда означает улучшение общей выживаемости пациентов
Частота объективного ответа (объективный уровень ответа) (ЧОО, ОУО)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки, по сравнению с исследованиями, направленными на выживаемость. 2. Эффект можно напрямую связать с воздействием, а не с естественным течением заболевания. 3. Оценка обычно основана на объективных и количественных данных, что повышает точность и надежность результатов 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определение ответа может варьироваться между различными исследованиями, что затрудняет сравнение результатов. 2. Требуются частые радиологические или другие виды оценок, что может быть обременительно как для пациентов, так и для ресурсов системы здравоохранения. 3. Может не всегда коррелировать с выживаемостью, т. е. улучшение объективной частоты ответа не всегда означает улучшение общей выживаемости пациентов. 4. Зависит от правильности выбора целевых очагов для наблюдения и контроля

¹ Здесь и далее — в случае неодинаковой периодичности оценки состояния произойдет смещение результатов из-за систематической ошибки различий в периодичности оценки исхода (англ. assessment-time bias), которая заключается в том, что если исходы в разных исследованиях оцениваются с разной периодичностью, то это может привести к завышению эффективности вмешательства, эффективность которого оценивается реже [29, 30].

Исход	Преимущества	Недостатки
Полный ответ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка обычно проводится раньше и требует меньшего размера выборки, по сравнению с исследованиями, направленными на выживаемость. 2. Эффект можно напрямую связать с воздействием, а не с естественным течением заболевания. 3. Оценка обычно основана на объективных и количественных данных, что повышает точность и надежность результатов 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определение ответа может варьироваться между различными исследованиями, что затрудняет сравнение результатов. 2. Требуются частые радиологические или другие виды оценок, что может быть обременительно как для пациентов, так и для ресурсов системы здравоохранения. 3. Может не всегда коррелировать с выживаемостью, т. е. достижение полного ответа не всегда означает улучшение общей выживаемости пациентов. 4. Зависит от правильности выбора целевых очагов для наблюдения и контроля

Table 4. Advantages and disadvantages of key endpoints in studies (adapted from [18])

Outcome	Advantages	Disadvantages
Patient-Oriented Outcomes		
Overall Survival (OS)	<ol style="list-style-type: none"> 1. OS is an objective and easily measurable endpoint, as the specific date of death is recorded. 2. Measurement is based on objective and quantitative assessment. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Results may be confounded if patients in the control group switch to other treatments or receive subsequent lines of therapy. 2. Longer follow-up is required to obtain data. 3. Includes deaths not related to the oncological disease, which may affect the accuracy of the assessment. 4. It is not always possible to avoid censored data when a patient is lost to follow-up.
Patient-reported outcomes (PROs), (incl. QoL, symptom endpoints)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Assessment of PROs (QoL, disease symptoms) is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to survival studies. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Validated tools for measuring PROs (QoL, symptoms) may be lacking. 2. Definitions of PROs (QoL, symptoms) may vary between studies. 3. Synchronized timing of assessments between different treatment groups is critically important. 4. Subjective PROs are automatically influenced by psychological and social factors not directly related to treatment.
Tumor-Oriented Outcomes		
Disease-Free Survival (DFS) (relapse-free survival, recurrence-free survival) or Event-Free Survival (EFS)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Assessment is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to OS studies. 2. Typically based on objective and quantitative assessment, which increases the accuracy and reliability of results. 3. Recurrence is usually recorded after a specific surgical intervention or radiation therapy, thus there is a direct link between therapy and the metric. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definitions may vary between studies, making it difficult to compare results. 2. Synchronized timing of assessments between different treatment groups is critically important. 3. Includes deaths not related to the oncological disease, which may affect the accuracy of the assessment. 4. It is not always possible to avoid censored data when a patient is lost to follow-up. 5. May not always correlate with OS, meaning that improvement in PFS does not always indicate improvement in OS.
Progression-Free Survival (PFS) or Time to Progression (TTP)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Assessment is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to OS studies. 2. Includes measurement of disease stabilization, which can be an important indicator of treatment efficacy. 3. Typically based on objective and quantitative assessment, which increases the accuracy and reliability of results. 4. Progression is usually recorded during the period of a specific therapy, thus there is a direct link between therapy and the metric. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definitions may vary between studies, making it difficult to compare results. 2. Frequent radiological or other types of assessments are required, which can be burdensome for both patients and healthcare system resources. 3. Synchronized timing of assessments between different treatment groups is critically important. 4. May not always correlate with OS, meaning that improvement in PFS does not always indicate improvement in OS.
Objective Response Rate (ORR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Assessment is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to survival studies. 2. The effect on the tumor can be directly linked to the action of the drug, rather than the natural course of the disease. 3. Typically based on objective and quantitative assessment, which increases the accuracy and reliability of results. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definitions may vary between studies, making it difficult to compare results. 2. Frequent radiological or other types of assessments are required, which can be burdensome for both patients and healthcare system resources. 3. May not always correlate with survival, meaning that improvement in ORR does not always indicate improvement in OS. 4. Depends on the correct selection of target lesions for observation and control.

Outcome	Advantages	Disadvantages
Complete Response (CR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Assessment is usually conducted earlier and requires a smaller sample size compared to survival studies. 2. The effect on the tumor can be directly linked to the action of the drug, rather than the natural course of the disease. 3. Typically based on objective and quantitative assessment, which increases the accuracy and reliability of results. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definitions of CR may vary between studies, making it difficult to compare results. 2. Frequent radiological or other types of assessments are required, which can be burdensome for both patients and healthcare system resources. 3. CR may not always correlate with survival, meaning that achieving a CR does not always indicate improvement in OS. 4. Depends on the correct selection of target lesions for observation and control.

Таблица 5. Определение и краткое описание «дополнительных» исходов

Исход	Определение	Краткое описание
Опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) (выживаемость, обусловленная (основным) заболеванием)	Опухоль-специфическая выживаемость определяется как время от включения пациента в исследование до летального исхода на фоне прогрессирования опухоли	ОСВ является важным показателем, однако менее подверженным риску ошибок, в сравнении с ОВ. Использование опухоль-специфичной выживаемости может быть затруднено из-за сложности в точной классификации причин смерти, особенно, если пациент имеет несколько сопутствующих заболеваний. Общая выживаемость учитывает все причины смерти, что делает показатель более универсальным, отражающим общее воздействие лечения на здоровье пациента
Время до отказа от лечения (время до неудачи лечения)	Время до отказа от лечения определяется как конечная точка, измеряющая время от включения пациента в исследование до прекращения лечения по любой причине, включая прогрессирование заболевания, токсичность лечения и смерть	Как правило, время до отказа от лечения не рекомендуется использовать в качестве конечной точки при одобрении новых препаратов, однако данный показатель может использоваться в исследованиях реальной клинической практики. Эта конечная точка позволяет оценить не только эффективность лечения, но и его переносимость, что делает ее полезной в клинических испытаниях, где важно учитывать комплексное воздействие терапии на пациента. Однако важно учитывать возраст пациентов, включенных в исследование, при использовании TTF в качестве клинической конечной точки. У пожилых пациентов наблюдается более высокая частота нежелательных явлений, и эта разница может повлиять на показатель
Время до следующего лечения	Время до следующего лечения определяется как время от включения пациента в исследование до начала следующей линии терапии	При распространенных и метастатических формах злокачественных новообразований показатель является значимой конечной точкой, т. к. пациентам может потребоваться несколько линий терапий в процессе лечения
Продолжительность клинического эффекта	Продолжительность клинического эффекта определяется как время от включения пациента в исследование до прогрессирования заболевания или смерти у пациентов, достигших полного ответа, частичного ответа или стабильного заболевания в течение 24 недель или дольше	Показатель используется для оценки времени, в течение которого пациент получает положительный эффект от лечения
Уровень контроля заболевания	Уровень контроля заболевания определяется как доля пациентов с распространенным заболеванием, у которых терапевтическое вмешательство привело к полному ответу, частичному ответу или стабилизации заболевания	Показатель отражает способность лечения контролировать прогрессирование заболевания, включая случаи, когда болезнь не прогрессирует, но и не уменьшается
Уровень клинической эффективности	Уровень клинической эффективности определяется как доля пациентов с распространенным заболеванием, у которых терапевтическое вмешательство привело к полному ответу, частичному ответу или, по крайней мере, шести месяцам стабилизации заболевания	Показатель включает частичный или полный ответ на лечение, а также стабилизацию заболевания, но акцентируется и на клинически значимых улучшениях. CBR подчеркивает не только контроль над заболеванием, но и улучшение состояния пациента. CBR может подразумевать более значительное клиническое улучшение, по сравнению с DCR
Выживаемость на конкретный период времени	Выживаемость на конкретный период времени определяется как вероятность выживаемости в заданной временной точке	Показатель используется для оценки доли пациентов, которые остаются живыми через определенный промежуток времени после начала лечения, например, через 1, 2 или 5 лет

Table 5. Definition and brief description of ‘supplementary’ outcomes

Outcome	Definition	Short description
Disease-specific survival (DSS), cause-specific survival	DSS is defined as the time from patient enrollment in the study to death due to tumor progression.	DSS is an important indicator, but less prone to errors compared to OS. The use of DSS can be challenging due to the complexity of accurately classifying causes of death, especially if the patient has multiple comorbidities. OS accounts for all causes of death, making it a more universal indicator reflecting the overall impact of treatment on patient health.
Time to treatment failure (TTF)	TTF is defined as the endpoint measuring the time from patient enrollment in the study to treatment discontinuation for any reason, including disease progression, treatment toxicity, and death.	Generally, TTF is not recommended as an endpoint for the approval of new drugs, but this indicator can be used in real-world clinical practice studies. This endpoint allows for the assessment of not only treatment efficacy but also its tolerability, making it useful in clinical trials where it is important to consider the comprehensive impact of therapy on the patient. However, it is important to consider the age of patients included in the study when using TTF as a clinical endpoint. Older patients have a higher incidence of adverse events, and this difference can affect the indicator.
Time to next treatment (TTNT)	TTNT is defined as the time from patient enrollment in the study to the start of the next line of therapy.	In advanced and metastatic forms of malignancies, this indicator is a significant endpoint, as patients may require multiple lines of therapy during treatment.
Duration of clinical benefit (DoCB)	DoCB is defined as the time from patient enrollment in the study to disease progression or death in patients who achieved CR, PR, or SD for 24 weeks or longer.	This indicator is used to assess the time during which the patient receives a positive effect from treatment.
Disease control rate (DCR)	DCR is defined as the proportion of patients with advanced disease in whom therapeutic intervention resulted in CR, PR, or SD.	This indicator reflects the ability of treatment to control disease progression, including cases where the disease does not progress but also does not decrease.
Clinical benefit rate (CBR)	CBR is defined as the proportion of patients with advanced disease in whom therapeutic intervention resulted in CR, PR, or at least six months of SD.	This indicator includes partial or CR to treatment, as well as SD, but also emphasizes clinically significant improvements. CBR highlights not only disease control but also improvement in patient condition. CBR may imply more significant clinical improvement compared to DCR.
Milestone survival	Milestone survival is defined as the probability of survival at a given time point.	This indicator is used to assess the proportion of patients who remain alive after a certain period of time following the start of treatment, for example, after 1, 2, or 5 years.

На основании уровня парапротеинов определяются, например, стадия множественной миеломы, а также глубина ответа, т. е. эффективность терапии, где полный ответ (полная ремиссия) диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче, по данным иммунофиксации [33]. Для одобрения терапии хронического миелолейкоза в исследованиях использовались конечные точки гематологического ответа, цитогенетического ответа, молекулярного ответа — виды ответов на терапию, характеризующие объем опухолевого клона и определяемые соответственно на основании результатов клинического анализа крови, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований [34].

Учитывая большой объем, различия в интерпретации и валидности, корректности использования и достоверности полученных результатов в отношении конечных точек в онкологических исследованиях, возник вопрос о формировании инструкций и рекомендаций по правильному использованию конечных точек для ряда исследований со злокачественными новообразованиями.

Важнейшим руководством для принятия решений в отношении выбора конечных точек в исследованиях по конкретным заболеваниям является руководство DATECAN (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials) [35]. Данное руководство позволяет выбрать наиболее оптимальные конечные точки, руководствуясь определенными инструкциями для таких локализаций и нозологий как молочная железа, саркомы и гастроинтестинальные стромальные опухоли, поджелудочная железа, желудок и пищевод, голова и шея, толстая кишка и прямая кишка, почки и мочевого пузыря, рак легких. Отдельные руководства, учитывая различия в популяциях, были разработаны также для различных категорий пациентов, например, для пожилых пациентов со злокачественными новообразованиями (DATECAN-ELDERLY) [36]. Такой подход позволяет унифицировать как выбор конечных точек, так и интерпретацию полученных результатов, что крайне важно для понимания доказательности полученных выводов.

Примеры исходов вне контекста конкретных заболеваний

Конечные точки вне контекста конкретного заболевания могут иметь дополнительную ценность, отражая дополнительную эффективность и значимость лечения. Данные показатели могут играть важную роль при оценке изменения терапевтических стратегий, оптимизации планирования лечения (с целью максимального сохранения качества жизни пациента), а также для клинического и клинико-экономического моделирования. В табл. 5 представлено определение и краткое описание для ряда наиболее значимых в онкологии «дополнительных» конечных точек [18, 24].

Заключение

Данные РКП занимают важное место в формировании доказательной базы, дополняя результаты клинических исследований и способствуя совершенствованию их дизайнов. Конечные точки выступают в качестве ключевого критерия надежности получаемых результатов как в клинических исследованиях, так и в исследованиях РКП. Несомненно, данная публикация не охватывает всю вариативность и разнообразие исходов в онкологических исследованиях, которые могут зависеть от множества факторов и целей исследования, однако их применение выходит за рамки данной статьи, в которой мы сосредоточились на описании ключевых конечных точек и их атрибутивного состава. Несмотря на сложность, обусловленную разнообразием и различной значимостью конечных точек в зависимости от целей онкологических исследований, необходимо стремиться к их объективному и корректному применению. Настоящая публикация направлена на достижение этой цели.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

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

Authors' contributions

All the authors contributed equally to preparing the article for the publication. All authors approved the final version of the

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. I International conference on harmonisation; guidance on statistical principles for clinical trials; availability--FDA. Notice. *Fed. Regist.* 1998; 63(179): 49583-49598.-URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e9-statistical-principles-clinical-trials>.
2. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ.* 2010; 340: 332.-DOI: 10.1186/1741-7015-8-18.
3. Aiyegbusi O.L., di Ruffano L.F., Retzer A., et al. Outcome selection for tissue-agnostic drug trials for immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of core outcome sets and regulatory guidance. *Trials.* 2022; 23(1): 42.-DOI: 10.1186/s13063-022-06000-w.
4. Pinquart M. Experimental Studies and observational studies. *Encyclopedia of gerontology and population aging.* Ed. by Gu D., Dupre M.E. *Cham: Springer International Publishing.* 2021: 1748-1756.-DOI: 10.1007/978-3-030-22009-9_573.
5. Christensen R., Ciani O., Manyara A.M., et al. Surrogate endpoints: a key concept in clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2024; 167: 111242.-DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.111242.
6. NIH, NCI dictionary of cancer terms.-URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>.
7. Mercieca-Bebber R., King M.T., Calvert M.J., et al. The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018; 9: 353-367.-DOI: 10.2147/PROM.S156279.
8. Goldacre B., Drysdale H., Marston C., et al. COMPare: Qualitative analysis of researchers' responses to critical correspondence on a cohort of 58 misreported trials. *Trials.* 2019; 20(1): 124.-DOI: 10.1186/s13063-019-3172-3.
9. Florez M.A. Jaoude J.A., Patel R.R., et al. Incidence of primary end point changes among active cancer phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(5): e2313819.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13819.
10. Mathoulin-Pelissier S., Gourgou-Bourgade S., Bonnetain F., Kramar A. Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *J Clin Oncol.* 2008; 26(22): 3721-6.-DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1192.
11. Wilson M.K., Karakasis K., Oza A.M. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol.* 2015; 16(1): e32-42.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70375-4.
12. Tang M. Pearson S.A., Simes R.J., Chua B.H. Harnessing real-world evidence to advance cancer research. *Curr Oncol.* 2023; 30(2): 1844-1859.-DOI: 10.3390/curroncol30020143.
13. Ramsey S.D., Onar-Thomas A., Wheeler S.B. Real-world database studies in oncology: A call for standards. *J Clin Oncol.* 2024; 42(9): 977-980.-DOI: 10.1200/JCO.23.02399.
14. Исследования реальной клинической практики: оценка технологий здравоохранения и клинические рекомендации. Под ред. В.В. Омельяновского. М.: Наука. 2024: 179.-ISBN 978-5-02-041101-2.-URL: <https://rosmedex.ru/pub>. [Real-world evidence studies: Health technology as-

- essment and clinical guidelines. Ed. by Omelyanovskiy V.V. Moscow: Nauka. 2024: 179.-ISBN 978-5-02-041101-2.-URL: <https://rosmedex.ru/pub> (In Rus)].
15. Castelo-Branco L., Pellat A., Martins-Branco D. et al. ESMO guidance for reporting oncology real-world evidence (GROW). *Ann Oncol.* 2023; 34(12): 1097-1112.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.001.
 16. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Guidance for industry. 2018.-URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
 17. McLeod C., Norman R., Litton E., et al. Choosing primary endpoints for clinical trials of health care interventions. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019; 16: 100486.-DOI: 10.1016/j.conctc.2019.100486.
 18. Delgado A., Guddati A.K. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res.* 2021; 11(4): 1121-1131.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8085844/pdf/ajcr0011-1121.pdf>.
 19. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med.* 2017; 15(1): 134.-DOI: 10.1186/s12916-017-0902-9.
 20. Feigin A. Evidence from biomarkers and surrogate endpoints. *NeuroRx.* 2004; 1(3): 323-30.-DOI: 10.1602/neurorx.1.3.323.
 21. Gharzai L.A., Jiang R., Wallington D., et al. Intermediate clinical endpoints for surrogacy in localised prostate cancer: an aggregate meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2021; 22(3): 402-410.-DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30730-0.
 22. Zichi C., Paratore C., Gargiulo P., et al. Adoption of multiple primary endpoints in phase III trials of systemic treatments in patients with advanced solid tumours. A systematic review. *Eur J Cancer.* 2021; 149: 49-60.-DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.007.
 23. Fiteni F., Pam A., Anota A., et al. Health-related quality-of-life as co-primary endpoint in randomized clinical trials in oncology. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015; 15(8): 885-91.-DOI: 10.1586/14737140.2015.1047768.
 24. Fiteni F., Westeel V., Pivot X., et al. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg.* 2014; 151(1): 17-22.-DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2013.10.001.
 25. Тихомирова А.В. Критерии оценки клинической эффективности противоопухолевых лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019; 9(1): 34-40.-DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40. [Tikhomirova A.V. Criteria for evaluation of clinical efficacy of anticancer medicines. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2019; 9(1): 34-40.-DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-34-40 (In Rus)].
 26. IQVIA report, Evolving oncology endpoints – a new horizon for health outcomes. 2021.-URL: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/evolving-oncology-endpoints>.
 27. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2): 228-47.-DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 28. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): e143-e152.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30240-2.
 29. Kapetanakis V., Prawitz T., Schlichting M., et al. Assessment-schedule matching in unanchored indirect treatment comparisons of progression-free survival in cancer studies. *Pharmacoeconomics.* 2019; 37(12): 1537-1551.-DOI: 10.1007/s40273-019-00831-3.
 30. Kapetanakis V., Prawitz T., Schlichting M., et al. How Assessment-schedule matching limits bias when comparing progression-free survival in single-arm studies: An application in second-line urothelial carcinoma treatments. *Value Health.* 2021; 24(8): 1137-1144.-DOI: 10.1016/j.jval.2021.03.004.
 31. Cimen A., Nelsen L.M., Fameli A., et al. Shifting perspectives on the value of non-OS endpoints and PROs: Considerations across stakeholder groups to support oncology HTA decision-making. *J Clin Oncol.* 2023; 41: e13646-e13646.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e13646
 32. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S., et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018; 131(12): 1275-1291.-DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
 33. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Рехтина И.Г., et al. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. 2024: 89.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 (10.03.2025). [Mendeleeva L.P., Solov'ev M.V., Rekhchina I.G., et al. Multiple myeloma: Clinical guidelines. Clinical Guidelines Directory: Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 89.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 (10.03.2024) (in Rus)].
 34. Аль-Ради Л.С., Виноградова О.Ю., Кузьмина Л.А., et al. Хронический миелоидный лейкоз. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. 2024: 89.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (10.03.2025). [Al'-Radi L.S., Vinogradova O.YU., Kuz'mina L.A., et al. Chronic Myeloid Leukemia. Clinical Guidelines. Clinical Guidelines Directory: Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 89.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/889_1 (10.03.2025) (in Rus)].
 35. Bellera C.A., Pulido M., Gourgou S., et al. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project: formal consensus method for the development of guidelines for standardised time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials. *Eur J Cancer.* 2013; 49(4): 769-81.-DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.035.
 36. Galvin A., Soubeyran P., Brain E., et al. Assessing patient-reported outcomes (PROs) and patient-related outcomes in randomized cancer clinical trials for older adults: Results of DATECAN-ELDERLY initiative. *J Geriatr Oncol.* 2024; 15(1): 101611.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101611>.

Поступила в редакцию / Received / 04.03.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.03.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Виталий Владимирович Омеляновский / Vitaly V. Omelyanovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>.

Юлия Андреевна Агафонова / Julia A. Agafonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-0017>.

Полина Алексеевна Мухортова / Polina A. Mukhortova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>.

Филипп Васильевич Горкавенко / Filipp V. Gorkavenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4586-2451>.

Юрий Игоревич Комаров / Yuriy I. Komarov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3256-0451>.

Жанна Владимировна Хайлова / Zhanna V. Khailova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.





© В.М. Мерабишвили¹, Л.В. Демидов², И.В. Самойленко², А.М. Беляев¹

Состояние онкологической помощи при злокачественной меланоме кожи (С43) в России: однолетняя и пятилетняя выживаемость больных. Локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование)

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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vakhtang M. Merabishvili¹, Lev V. Demidov², Igor V. Samoilenko², Alexey M. Belyaev¹

The State of Oncology Care for Melanoma Skin Cancer (C43) in Russia: One- and Five-Year Patient Survival. Localization and Histological structure (A Population-Based Study)

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

Введение. Показатель выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) наиболее точно характеризует весь комплекс проводимых противораковых мероприятий. При территориальных сравнениях чаще всего используется показатель наблюдаемой и относительной выживаемости, который является отношением рассчитанного показателя наблюдаемой выживаемости к гипотетическому показателю ожидаемой выживаемости. Это международный стандарт оценки эффективности борьбы с раковыми заболеваниями.

Цель. Продолжить изучение особенностей динамики основных параметров оценки деятельности онкологической службы относительно больных злокачественной меланомой кожи (ЗМК). Уделить основное внимание характеру динамических процессов наблюдаемой и относительной однолетней и кумулятивной пятилетней выживаемости больных ЗМК с учетом детальной локализационной и гистологической структуры опухолей, стадии заболевания и возрастно-половых особенностей.

Материалы и методы. Материалом исследования являются справочники МНИОИ им. П.А. Герцена, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и база данных (БД) популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) объемом 1,7 млн наблюдений, в том числе 24 028 больных ЗМК за период с 2000–2004 по 2020–2022 гг. с учетом пола, возраста и гистологической структуры.

Результаты. Проведенное исследование подтвердило продолжающийся рост заболеваемости ЗМК в мире и России, снижение смертности. Однолетняя наблюдаемая выживаемость больных в СЗФО РФ возросла с 2000–2004 по 2020–2022 гг. с 80,6 до 87,0 %, пятилетняя — с 51,9 до 56 % к 2015–2019 гг. Относительная однолетняя выживаемость была на 1–3 % выше, пятилетняя — на 2–9 %. Наибольшую долю поверхности тела среди мужского и женского населения заняла ЗМК туловища, соответственно, 53,5 и 35,3 % с уровнем однолетней выживаемости 85,2 и 89,2 %. Отмечен рост практически всех повозрастных показателей выживаемости, составляющих среди мужского населения более чем

Introduction. Survival rates for patients with malignant neoplasms provide the most accurate reflection of the entire range of anti-cancer measures. In regional comparisons, observed and relative survival rates are most commonly utilized, representing the ratio of calculated observed survival to the hypothetical expected survival rate. This approach serves as the international standard for evaluating the effectiveness of cancer management strategies.

Aim. To further analyze trends in key performance indicators of oncological care for patients with melanoma skin cancer (MSC), particularly focusing on the dynamics of observed and relative one-year survival as well as cumulative five-year survival rates. This analysis will incorporate detailed consideration of tumor localization, histological characteristics, disease stage, and demographic factors including age and sex.

Materials and Methods. This study draws on data from the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, and the database (DB) of the Northwestern Federal District of Russia (NWFD RF). The combined dataset encompasses 1.7 million records, including 24,028 patients with cutaneous melanoma documented between 2000–2004 and 2020–2022, with detailed annotation of sex, age, and histological subtypes.

Results. This study confirms the ongoing global and national increase in MSC incidence alongside decreasing mortality rates. In NWFD RF, observed one-year survival rates increased from 80.6% (2000–2004) to 87.0% (2020–2022), while five-year survival rose from 51.9% to 56.0% by 2015–2019. Relative survival rates were higher, exceeding observed rates by 1–3% for one-year and 2–9% for five-year survival. The trunk was the most common primary site for both males (53.5%) and females (35.3%), with corresponding one-year survival rates of 85.2% and 89.2%. Age-specific analysis revealed survival rates exceeding 80% for male patients aged 70+ years and surpassing 90% for female patients under 65 years. More mod-

80 % для больных в возрасте 70 лет возраста и среди женского населения более 90 % до 65-летнего возраста. Среди населения старческого возраста и долгожителей достижения скромнее. Однолетняя выживаемость учтенных больных с первой стадией заболевания превысила 97 %, с четвертой — снизилась с 26,7 до 35,8 %

Ключевые слова: злокачественная меланома кожи; распространенность; однолетняя и пятилетняя выживаемость; по возрастные показатели; стадия заболевания; локализационная и гистологическая структура; БД ПРР; Россия; СЗФО РФ

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Демидов Л.В., Самойленко И.В., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи при злокачественной меланоме кожи (С43) в России: однолетняя и пятилетняя выживаемость больных. Локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2025. 71(4): 715-728.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2388

✉ Контакты: Мерабишвили Вахтанг Михайлович, MVM@niioncologii.ru

Введение

Злокачественная меланома относится к локализациям с высоким уровнем выживаемости больных, имеет коварный характер, встречается в большинстве органов и тканях. В 90 % всех зарегистрированных случаев поражает кожу, в 7 % — глаз, около 3 % приходится на наружные половые органы, 1 % — на рак прямой кишки [1, 2].

Сведения о распространенности ЗМК в мире можно получить из серии монографий МАИР «Рак на пяти континентах» [1–3], по России — из статистических сборников МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [4–10].

Максимальные показатели заболеваемости ЗМК, как и прежде, регистрируются в Австралии, где показатели за десятилетний период (из публикации X и XII тома) возрос среди мужского населения с 33,4 до 68,3⁰/₀₀₀₀, среди женского с 36,3 до 47,4⁰/₀₀₀₀ (стандартизованные показатели — мировой стандарт) [1, 3].

В России в настоящее время регистрируется более 13 тыс. новых случаев ЗМК (13 270 — 2023 г.), погибает более 3 тыс. больных (3061 — 2023 г.). Стандартизованный показатель заболеваемости ЗМК на оба пола в 2023 году составил 5,15⁰/₀₀₀₀, смертности — 1,13⁰/₀₀₀₀. С 2010 года показатель заболеваемости возрос на 30,4 %, показатель смертности уменьшился на 28 % [5, 7].

Возросло качество первичного учета больных ЗМК (величина индекса достоверности учета равна по России 0,2) [7]. Близки к этим показателям уровни заболеваемости и смертности населения ЗМК и в СЗФО РФ. В 2023 году показатель заболеваемости ЗМК возрос до 5,68⁰/₀₀₀₀, смертность снизилась до 1,15⁰/₀₀₀₀. Сравнение данных по России и СЗФО РФ чрезвычайно важно в связи с нашими расчетами показателей выживаемости на основе БД ПРР СЗФО РФ. Исчисление данных выживаемости осуществляется по международным стандартам на уровне фе-

derального округа. В настоящее время это возможно только на основе базы данных нашего ракового регистра СЗФО РФ.

Keywords: Melanoma skin cancer; prevalence; one- and five-year survival; age rates; stage of the disease; localization and histological structure; DB PCR; Russia; NWFD RF

For Citation: Vakh tang M. Merabishvili, Lev V. Demidov, Igor V. Samoilenko, Alexey M. Belyaev. The state of oncology care for melanoma skin cancer (C43) in Russia: One- and five-year patient survival. localization and histological structure (a population-based study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025. 71(4): 715-728.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2388

derального округа. В настоящее время это возможно только на основе базы данных нашего ракового регистра СЗФО РФ.

Открытия в области диагностики и лечения как ранней, так и распространенной (метастатической) меланомы кожи на рубеже второго десятилетия 20 в. привели к появлению в клинической практике эффективных стратегий лекарственного лечения ранее считавшейся практически не излечимой опухоли. Комбинированная иммунотерапия блокаторами PD1 и CTLA4, LAG3 и комбинированная таргетная терапия блокаторами BRAF и MEK прочно занимают место в реальной клинической практике. Судя по данным ранее проведенных исследований, более от трети до половины пациентов с метастатической меланомой кожи сегодня могут пережить пять или даже семь лет более без признаков прогрессирования [25, 26]. К настоящему моменту выросла эффективность терапии метастатической меланомы, в результате чего ведутся исследования о применении короткого неоадьювантного курса комбинированной иммунотерапии с последующим возможным отказом от регионарной лимфаденэктомии и продолжения адьювантного лечения [27, 87].

Тем не менее, успехи, демонстрируемые в отдельных клинических исследованиях, могут транслироваться в реальную клиническую практику в случае хорошего доступа пациентов к новым эффективным технологиям. К 2019 г. все основные лекарственные препараты, так серьезно влияющие на продолжительность жизни метастатических пациентов, уже получили регистрацию и применялись во многих клиниках [29, 30]. Более того, в последние годы активно разрабатываются биосимиляры, что также должно повысить доступность терапии для большинства пациентов [31, 32]. Так, были опубликованы данные о применении блокаторов PD1 в российской популяции, блокаторов CTLA4 [33], ингибиторов BRAF/MEK [31, 34]. В проведенных работах

в целом демонстрировалась воспроизводимость результатов рандомизированных клинических исследований, а также довольно широкий охват доступа к наиболее современной терапии в разных регионах России. *Целью* данной работы была оценка динамики наблюдаемой и относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных злокачественной меланомой кожи (ЗМК) в различные временные промежутки.

Материалы и методы

Материалом исследования являются справочники МНИОИ им. П.А. Герцена, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и база данных (БД) популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) объемом 1,7 млн наблюдений, в том числе 24 028 больных ЗМК за период с 2000–2004 по 2020–2022 гг. с учетом пола, возраста и гистологической структуры.

Методологии исследования выживаемости больных ЗНО посвящено большое число работ [11–24]. Что касается возрастного распределения, мы распределили их в основных таблицах на две большие группы: до 50 лет и 50 лет и старше. Для более детальной характеристики представлены в графиках все пятилетние группировки, начиная с повозрастной группы 15–19 лет и заканчивая группой долгожителей в возрасте 90 лет и старше. Для исследования были отобраны только надежные материалы за ограниченный период наблюдения: 2000–2022 гг. в количестве 24 028 больных. На популяционном уровне осуществлять данные расчеты следует по стандарту, разработанному МАИР по программе Eurocare и Globocan [11–15, 18–19]. Мы использовали модифицированную программу Eurocare, подробно изложенную в монографиях «Выживаемость онкологических больных» [11, 12, 20–22].

Результаты

Улучшение выживаемости больных ЗМК (С43) в СЗФО РФ прослеживается практически во всех представленных табличных и иллюстративных материалах. Этому безусловно способствовало развитие всех форм профилактических мероприятий, в том числе диспансеризации населения.

Однолетняя и пятилетняя выживаемость

В отличие от наших предыдущих публикаций, период наблюдения в данной работе продлен до 2020–2022 г. Во всех таблицах (табл. 1–3) числены показатели не только наблюдаемой, но и относительной выживаемости. Впервые показано различие уровня выживаемости относительно молодых больных (до 50 лет) и больных в возрасте 50 лет и старше. Однолетняя наблю-

даемая выживаемость больных ЗМК в расчете на все возрастные группы (табл. 1) возросла с 2000–2004 по 2020–2022 гг. с 80,6 до 87,0 %, или на 8,0 %; пятилетняя — по 2010–2014 гг. возросла с 51,9 до 64,0 %, или на 23,3 %. Однолетняя выживаемость больных ЗМК среди мужского населения составила 82,3 %, среди женского — практически 90 % (89,9), пятилетняя наблюдаемая выживаемость также достигла более высоких уровней среди женского населения (69,9 и 52,3 % соответственно) (табл.1).

В табл. 2 и 3 представлена специфика распределения однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗМК среди молодых и пожилых пациентов. Наблюдаемая однолетняя выживаемость (на оба пола среди молодых) составила, соответственно, 92,1 (табл. 2) и 85,8 % среди пожилых (табл. 3). Максимальный показатель отмечен для молодых женщин 94,7 %, пятилетняя выживаемость также была выше среди женского населения — 78,1 против 61,7 % среди мужского. Относительная однолетняя выживаемость была на 1–3 % выше наблюдаемой, пятилетняя — на 2–9 %.

Более наглядно рассмотреть изменение в уровнях однолетней выживаемости больных ЗМК отдельно для мужского и женского населения можно из рисунков 1 и 2 с таблицами. Учитывая более высокие уровни повозрастных показателей выживаемости среди женского населения, прирост показателей был заметно меньше.

Отобрано 6982 наблюдения для мужского населения и 13 247 для женского за два периода (2000–2009 и 2015–2019). Отмечен рост практически всех повозрастных показателей выживаемости, составляющих более чем 80 % для больных в возрасте до 70 лет среди мужского населения и более 90 % до 65-летнего возраста среди женского населения. Среди населения старческого возраста и долгожителей достижения скромнее. Уровни выживаемости больных ЗМК среди старческих групп населения и долгожителей представлены впервые.

В табл. 4 показана динамика детальной локализационной структуры заболеваемости населения СЗФО РФ с учетом четвертого знака МКБ-10. ЗМК (С43) прежде всего поражает кожу туловища (С43.5), затем — кожу нижних конечностей (С43.7) и кожу верхних конечностей (С43.6). В 2000 г. среди женского населения первое место занимало поражение кожи нижних конечностей (в связи с негласным запретом носить брюки). Однолетняя наблюдаемая выживаемость больных ЗМК (С43.6), выявленных с опухолью на верхней конечности, достигла 92,4 %. Наихудшие результаты выявлены среди больных со ЗМК головы (С43.4) и кожи, выходящей за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.

Таблица 1. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ. Все возрастные группы. БД ПРР СЗФО РФ

Оба пола											
Годы установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		3729		4651		5197		6661		3790	
Медиана											
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	80,6	83,3	83,1	85,6	84,4	86,8	86,0	88,4	87,0	89,5
	2	69,1	73,6	70,7	75	73,7	77,8	73,9	78,1		
	3	61,9	67,9	62,4	68,1	66,1	71,6	64,7	70,4		
	4	55,8	63,1	57,5	64,5	60,5	67,3				
	5	51,9	60,5	53,5	61,7	56,0	64,0				
Мужчины											
Год установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		1268		1605		1751		2371		1424	
Медиана		3,2 года		3,4 года		3,8 года					
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	74	77,1	76,8	79,8	78,5	81,3	82,4	85,3	82,3	85,2
	2	59,1	64,1	62,4	67,4	63,9	68,5	67,8	72,6		
	3	51,3	58	52,5	58,8	55,2	61,3	56,7	63,0		
	4	44,6	52,6	46,7	54,2	49,1	56,3				
	5	39,6	48,6	42,3	50,9	43,9	52,3				
Женщины											
Год установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		2461		3046		3446		4290		2366	
Медиана											
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	84,1	86,4	86,4	88,7	87,5	89,5	88,0	90,2	89,9	92,1
	2	74,3	78,4	75	78,9	78,7	82,4	77,4	81,2		
	3	67,4	72,9	67,6	72,9	71,7	76,8	69,2	74,6		
	4	61,6	68,4	63,2	69,8	66,4	72,8				
	5	58,3	66,5	59,4	67,2	62,2	69,9				

Table 1. Dynamic of observed and relative survival of MSC patients in the NWFD RF. All age groups. DB PCR NWFD RF

M+F											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. no		3,729		4,651		5,197		6,661		3,790	
Median											
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	80.6	83.3	83.1	85.6	84.4	86.8	86.0	88.4	87.0	89.5
	2	69.1	73.6	70.7	75	73.7	77.8	73.9	78.1		
	3	61.9	67.9	62.4	68.1	66.1	71.6	64.7	70.4		
	4	55.8	63.1	57.5	64.5	60.5	67.3				
	5	51.9	60.5	53.5	61.7	56.0	64.0				

Males											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. no		1,268		1,605		1,751		2,371		1,424	
Median		3.2 years		3.4 years		3.8 years					
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	74	77.1	76.8	79.8	78.5	81.3	82.4	85.3	82.3	85.2
	2	59.1	64.1	62.4	67.4	63.9	68.5	67.8	72.6		
	3	51.3	58	52.5	58.8	55.2	61.3	56.7	63.0		
	4	44.6	52.6	46.7	54.2	49.1	56.3				
	5	39.6	48.6	42.3	50.9	43.9	52.3				
Females											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. no		2,461		3,046		3,446		4,290		2,366	
Median											
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	84.1	86.4	86.4	88.7	87.5	89.5	88.0	90.2	89.9	92.1
	2	74.3	78.4	75	78.9	78.7	82.4	77.4	81.2		
	3	67.4	72.9	67.6	72.9	71.7	76.8	69.2	74.6		
	4	61.6	68.4	63.2	69.8	66.4	72.8				
	5	58.3	66.5	59.4	67.2	62.2	69.9				

Таблица 2. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ. Больные до 50 лет. БД ПРР СЗФО РФ

Оба пола											
Год установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		1153		1254		1186		1472		791	
Медиана											
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	85	85,6	85,5	86	91,0	91,4	92,3	92,7	92,1	92,4
	2	75,1	76,2	76,5	77,3	83,1	83,7	85,3	86,0		
	3	68,7	70,2	70	71,1	77,3	78,2	79,0	80,0		
	4	63,4	65,2	66,2	67,5	73,9	75,1				
	5	59,9	62,1	63,1	64,7	71,2	72,7				
Мужчины											
Год установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		419		445		392		496		292	
Медиана		4,2 года									
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	76,8	77,8	80,8	81,5	85,3	85,8	87,1	87,7	87,8	88,4
	2	62,5	64,2	72,1	73,4	74,3	75,3	78,2	79,3		
	3	56,3	58,6	61,9	63,6	68,2	69,7	68,5	70,1		
	4	50,8	53,7	57,9	60	62,6	64,5				
	5	46,6	49,9	54,3	56,7	59,4	61,7				

Женщины											
Год установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		734		809		794		976		499	
Медиана											
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	89,7	90	88,1	88,4	93,9	94,1	95,0	95,2	94,7	94,9
	2	82,4	83,1	79	79,5	87,5	87,9	89,0	89,4		
	3	75,8	76,7	74,5	75,2	81,8	82,4	84,5	85,2		
	4	70,6	71,8	70,8	71,7	79,5	80,3				
	5	67,6	69	68	69,1	77,0	78,1				

Table 2. Dynamic of observed and relative survival of MSC patients in the NWFD RF. Patients under 50 years. DB PCR NWFD RF

M+F											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. No		1,153		1,254		1,186		1,472		791	
Median											
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	85	85.6	85.5	86	91.0	91.4	92.3	92.7	92.1	92.4
	2	75.1	76.2	76.5	77.3	83.1	83.7	85.3	86.0		
	3	68.7	70.2	70	71.1	77.3	78.2	79.0	80.0		
	4	63.4	65.2	66.2	67.5	73.9	75.1				
	5	59.9	62.1	63.1	64.7	71.2	72.7				
Males											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. No		419		445		392		496		292	
Median		4.2 years									
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	76.8	77.8	80.8	81.5	85.3	85.8	87.1	87.7	87.8	88.4
	2	62.5	64.2	72.1	73.4	74.3	75.3	78.2	79.3		
	3	56.3	58.6	61.9	63.6	68.2	69.7	68.5	70.1		
	4	50.8	53.7	57.9	60	62.6	64.5				
	5	46.6	49.9	54.3	56.7	59.4	61.7				
Females											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. No		734		809		794		976		499	
Median											
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	89.7	90	88.1	88.4	93.9	94.1	95.0	95.2	94.7	94.9
	2	82.4	83.1	79	79.5	87.5	87.9	89.0	89.4		
	3	75.8	76.7	74.5	75.2	81.8	82.4	84.5	85.2		
	4	70.6	71.8	70.8	71.7	79.5	80.3				
	5	67.6	69	68	69.1	77.0	78.1				

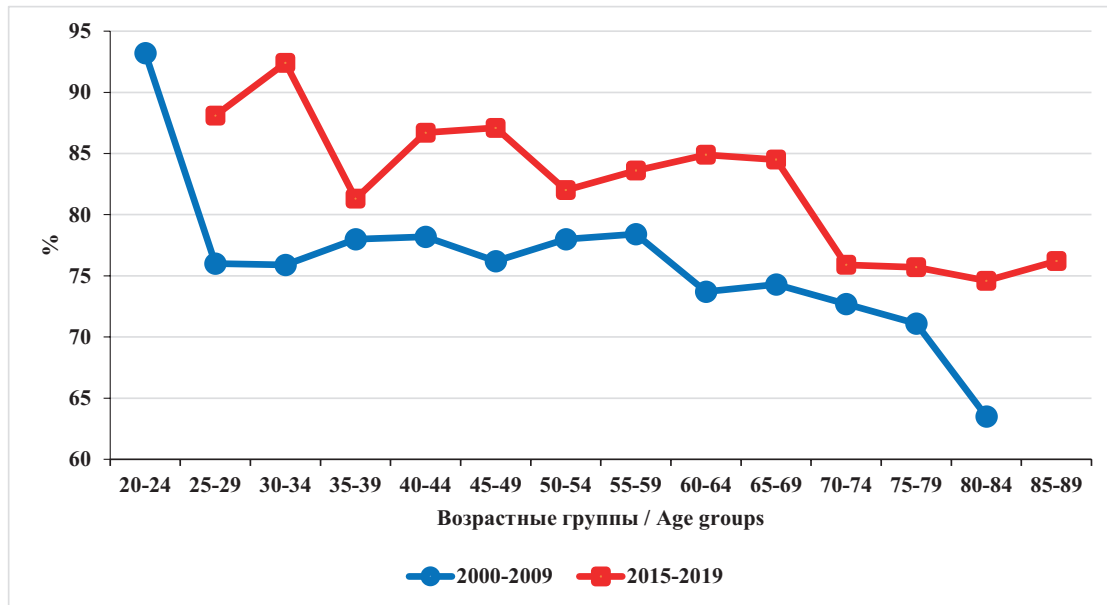
Таблица 3. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗМК в СЗФО РФ. Больные 50 лет и старше. БД ПРР СЗФО РФ

Оба пола											
Год установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		2576		3397		4011		5189		2999	
Медиана		4,6 года		5 лет							
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	78,7	82,2	82,2	85,5	82,5	85,4	84,3	87,2	85,8	88,7
	2	66,5	72,4	68,5	74,1	71,0	76,0	70,9	76,0		
	3	58,9	66,8	59,6	66,9	62,8	69,6	61,0	67,9		
	4	52,5	62,2	54,3	63,3	56,6	64,9				
	5	48,4	59,9	50	60,5	51,7	61,4				
Мужчины / Males											
Год установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		849		1160		1359		1875		1132	
Медиана		2,9 года		2,9 года		3,3 года					
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	72,6	76,8	75,3	79,2	76,6	80,0	81,2	84,7	81,0	84,4
	2	57,4	64	58,8	65	61,0	66,5	65,3	71,0		
	3	48,9	57,6	49	56,9	51,6	58,8	53,9	61,3		
	4	41,6	51,9	42,4	51,8	45,3	53,9				
	5	36,2	47,9	37,8	48,5	39,7	49,4				
Женщины											
Год установления диагноза		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Абсолютное число заболевших		1727		2237		2652		3314		1867	
Медиана											
Выживаемость		Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.	Наблюд.	Относит.
Период наблюдения	1	81,7	84,8	85,8	88,8	85,6	88,2	86,0	88,7	88,7	91,4
	2	70,9	76,3	73,6	78,7	76,2	80,8	74,2	79,0		
	3	63,9	71,3	65,2	72	68,7	75,1	65,2	71,7		
	4	57,9	67	60,5	69,1	62,6	70,5				
	5	54,4	65,5	56,3	66,5	58,0	67,5				

Table 3. Dynamic of observed and relative survival of MSC patients in the NWFD RF. Patients aged 50 years and older. DB PCR NWFD RF

M+F											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. No		2,576		3,397		4,011		5,189		2,999	
Median		4.6 года		5 лет							
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	78.7	82.2	82.2	85.5	82.5	85.4	84.3	87.2	85.8	88.7
	2	66.5	72.4	68.5	74.1	71.0	76.0	70.9	76.0		
	3	58.9	66.8	59.6	66.9	62.8	69.6	61.0	67.9		
	4	52.5	62.2	54.3	63.3	56.6	64.9				
	5	48.4	59.9	50	60.5	51.7	61.4				

Males											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. No		849		1,160		1,359		1,875		1,132	
Median		2.9 years		2.9 years		3.3 years					
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	72.6	76.8	75.3	79.2	76.6	80.0	81.2	84.7	81.0	84.4
	2	57.4	64	58.8	65	61.0	66.5	65.3	71.0		
	3	48.9	57.6	49	56.9	51.6	58.8	53.9	61.3		
	4	41.6	51.9	42.4	51.8	45.3	53.9				
	5	36.2	47.9	37.8	48.5	39.7	49.4				
Females											
Year of diagnosis		2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019		2020–2022	
Abs. No		1727		2237		2652		3314		1867	
Median											
Survival		Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative	Observed	Relative
Observed period	1	81.7	84.8	85.8	88.8	85.6	88.2	86.0	88.7	88.7	91.4
	2	70.9	76.3	73.6	78.7	76.2	80.8	74.2	79.0		
	3	63.9	71.3	65.2	72	68.7	75.1	65.2	71.7		
	4	57.9	67	60.5	69.1	62.6	70.5				
	5	54.4	65.5	56.3	66.5	58.0	67.5				



Период наблюдения	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85–89
2000–2009	93,2	76,0	75,9	78,0	78,2	76,2	78,0	78,4	73,7	74,3	72,7	71,1	63,5	
2015–2019		88,1	92,4	81,3	86,7	87,1	82,0	83,6	84,9	84,5	75,9	75,7	74,6	76,2
Observed period	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85–89
2000–2009	93.2	76.0	75.9	78.0	78.2	76.2	78.0	78.4	73.7	74.3	72.7	71.1	63.5	
2015–2019		88.1	92.4	81.3	86.7	87.1	82.0	83.6	84.9	84.5	75.9	75.7	74.6	76.2

Рис. 1. Динамика повозрастных показателей однолетней выживаемости больных ЗМК (С43) в СЗФО РФ. Мужское население. БД ПРР СЗФО РФ

Fig. 1. Dynamics of age-related one-year survival of MSC patients (C43) in the Northwestern Federal Region of the Russian Federation (NWFD RF). Males. DB PCR NWFD

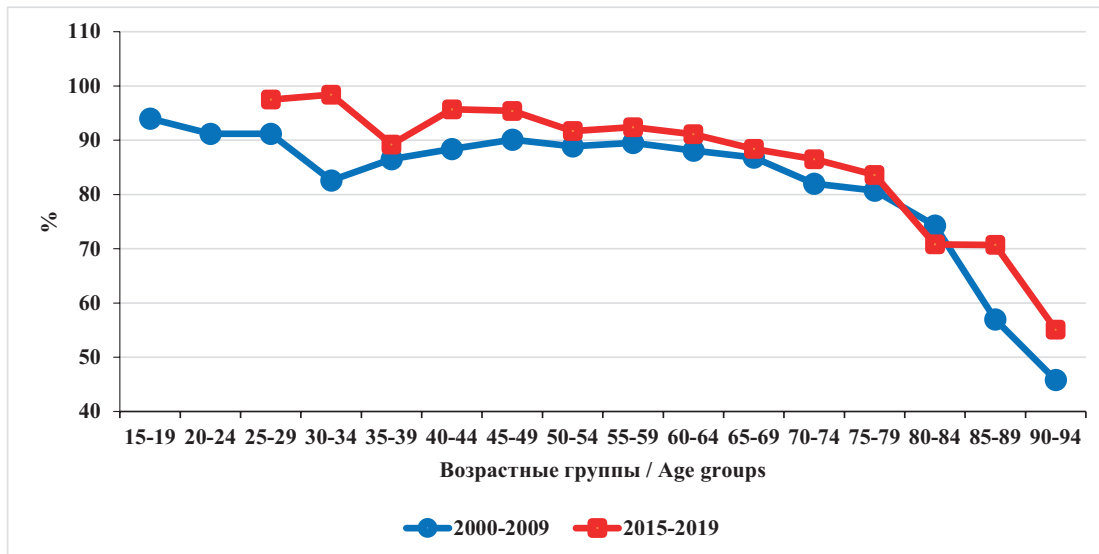


Рис. 2. Динамика повозрастных показателей однолетней выживаемости больных ЗМК (С43) в СЗФО РФ. Женское население. БД ПРР СЗФО РФ

Fig. 2. Dynamic of age-related one-year survival of MSC patients (C43) in the Northwestern Federal Region of the Russian Federation (NWFD RF). Females. DB PCR NWFD

Таблица 4. Динамика распределения детальной локализационной структуры ЗМК (С43) среди мужского населения СЗФО РФ. БД ПРР СЗФО РФ

Нозология	Код по МКБ-10	2000–2009				2010–2019				2020–2022		
		Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость	Абс. число	%	Выживаемость	
				1 год	5 лет							1 год
Злокачественная меланома кожи	C43	8380		82,0	52,8	11858		85,3	3790		87,0	
- губы	.0	51	0,6	76,0	54,4	94	0,8	64,7	9	0,2		
- века, включая спайку век	.1	67	0,8	66,7	40,3	56	0,5	73,8	8	0,2		
- уха и наружного слухового прохода	.2	119	1,4	82,1	50,8	136	1,1	85,0	47	1,2	97,5	
- других и неуточненных частей лица	.3	603	7,2	80,6	56,3	865	7,3	86,5	252	6,6	89,0	
- волосистой части головы и шеи	.4	311	3,7	71,0	40,1	521	4,4	79,6	154	4,1	88,1	
- туловища	.5	3206	38,3	83,4	52,2	4899	41,3	86,6	1577	41,7	88,8	
- верхней конечности, включая область плечевого сустава	.6	1118	13,3	87,7	59,9	1699	14,3	89,4	590	15,6	92,4	
- нижней конечности, включая область тазобедренного сустава	.7	2389	28,5	84,4	55,0	2838	23,9	88,4	837	22,1	88,9	
- кожи, выходящая за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	.8	42	0,5	64,3	54,8	71	0,6	70,8	64	1,7	46,2	
- кожи неуточненная	.9	474	5,7	60,6	34,3	679	5,7	61,1	252	6,6	66,6	

Table 4. Dynamics of distribution of the detailed localization structure of the MSC (C43) among the male population in the NWFD RF. DB PCR NWFD RF

Nosology	ICD-10 code	2000–2009				2010–2019			2020–2022		
		Abs. no	%	Survival		Abs. No	%	Survival	Abs. no	%	Survival
				1 year	5 years						
Malignant melanoma	C43	8,380		82.0	52.8	11,858		85.3	3,790		87.0
- lip	.0	51	0.6	76.0	54.4	94	0.8	64.7	9	0.2	
- eyelid, including canthus	.1	67	0.8	66.7	40.3	56	0.5	73.8	8	0.2	
- ear and external auricular canal	.2	119	1.4	82.1	50.8	136	1.1	85.0	47	1.2	97.5
- other and unspecified parts of the face	.3	603	7.2	80.6	56.3	865	7.3	86.5	252	6.6	89.0
- scalp and neck	.4	311	3.7	71.0	40.1	521	4.4	79.6	154	4.1	88.1
- trunk	.5	3,206	38.3	83.4	52.2	4,899	41.3	86.6	1577	41.7	88.8
- upper limb, including shoulder	.6	1,118	13.3	87.7	59.9	1,699	14.3	89.4	590	15.6	92.4
- lower limb, including hip	.7	2,389	28.5	84.4	55.0	2,838	23.9	88.4	837	22.1	88.9
- Melanoma of skin extending beyond one or more of the specified sites	.8	42	0.5	64.3	54.8	71	0.6	70.8	64	1.7	46.2
- skin unspecified	.9	474	5.7	60.6	34.3	679	5.7	61.1	252	6.6	66.6

Таблица 5. Гистологическая структура и выживаемость больных злокачественной меланомой в СЗФО РФ, оба пола (БД ПРР СЗФО РФ)

Код по МКБ-О-2*	2000–2009				2010–2019			2020–2022			2000–2022 Абс. число
	Абс. число	%	Выживаемость		Абс. число	%	Выживаемость	Абс. число	%	Выживаемость	
			1 год	5 лет							
	8380	100	82,0	52,8	11858	100	85,3	3790	100	87,0	24 028
8720/3	5273	62,9	82,2	52,8	7835	66,1	85,5	2389	63,0	88,1	15 496
8771/3	1321	15,8	87,8	58,9	1532	12,9	90,2	314	8,3	87,0	3167
8721/3	251	3,0	86,3	48,6	466	3,9	85,7	270	7,1	86,5	987
8772/3	415	5,0	90,0	56,4	464	3,9	87,9	63	1,7	90,7	942
8743/3	62	0,7	91,8	80,1	421	3,6	98,5	262	6,9	96,5	745
8770/3	248	3,0	84,5	50,8	228	1,9	85,6	46	1,2	82,5	522
8742/3	32	0,4	100,0	93,6	36	0,3	97,1	38	1,0	96,7	106

*M-8720/3 — злокачественная меланома, БДУ
M-8771/3 — эпителиоидноклеточная меланома
M-8721/3 — узловая меланома
M-8772/3 — веретенноклеточная меланома, БДУ
M-8743/3 — поверхностно распространяющаяся меланома
M-8770/3 — смешанная эпителиоидно- и веретенноклеточная меланома
M-8742/3 — лентиго-меланома

Table 5. Histological structure and survival of MSC patients in the NWFD RF. M+F. (DB PCR NWFD RF)

ICD-0-2 code*	2000–2009				2010–2019			2020–2022			2000–2022 Abs. no
	Abs. no	%	Survival		Abs. no	%	Survival	Abs. no	%	Survival	
			1 year	5 years							
	8,380	100	82.0	52.8	11,858	100	85.3	3,790	100	87.0	24,028
8720/3	5,273	62.9	82.2	52.8	7,835	66.1	85.5	2,389	63.0	88.1	15,496
8771/3	1,321	15.8	87.8	58.9	1,532	12.9	90.2	314	8.3	87.0	3,167
8721/3	251	3.0	86.3	48.6	466	3.9	85.7	270	7.1	86.5	987
8772/3	415	5.0	90.0	56.4	464	3.9	87.9	63	1.7	90.7	942
8743/3	62	0.7	91.8	80.1	421	3.6	98.5	262	6.9	96.5	745
8770/3	248	3.0	84.5	50.8	228	1.9	85.6	46	1.2	82.5	522
8742/3	32	0.4	100.0	93.6	36	0.3	97.1	38	1.0	96.7	106

*M-8720/3 — malignant melanoma, NOS
M-8771/3 — epithelioid cell melanoma
M-8721/3 — nodular melanoma
M-8772/3 — spindle cell melanoma, NOS
M-8743/3 — superficial spreading melanoma
M-8770/3 — mixed epithelioid and spindle cell melanoma
M-8742/3 — lentigo melanoma

Таблица 6. Распределение больных ЗМК с учетом стадии заболевания (БД ПРР СЗФО РФ).

Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без стадии	
2000–2004	Кол-во	881	1266	753	347	482	3729
	%	23,6	34,0	20,2	9,3	12,9	100
	1	96,1	90,8	74,8	26,7	73,4	80,6
	2	88,0	78,8	59,6	16,8	61,5	69,1
	3	82,1	71,4	49,4	14,4	53,2	61,9
	4	77,5	65,2	41,3	10,5	46,3	55,8
	5	74,3	60,1	36,9	8,7	43,3	51,9
2005–2009	Кол-во	1120	1793	907	414	417	4651
	%	24,1	38,5	19,5	8,9	9,0	100
	1	97,1	91,4	75,5	32,2	76,9	83,1
	2	90,3	79,5	54,0	22,5	64,3	70,7
	3	85,2	69,9	43,7	17,0	54,9	62,4
	4	81,7	64,2	38,3	13,2	49,2	57,5
	5	78,1	59,3	34,6	11,7	45,3	53,5
2010–2014	Кол-во	1443	2257	695	434	368	5197
	%	27,8	43,3	13,4	8,4	7,1	100
	1	97,2	92,2	71,1	32,8	74,2	84,4
	2	93,6	79,9	53,5	19,0	62,4	73,7
	3	89,6	70,3	42,2	14,5	56,8	66,1
	4	86,5	63,0	35,0	12,5	51,5	60,5
	5	83,0	57,5	30,3	11,5	46,0	56,0
2015–2019	Кол-во	2317	2651	700	556	437	6661
	%	34,8	39,8	10,5	8,3	6,6	100
	1	97,2	92,3	76,0	35,8	72,0	86,0
	2	92,7	78,5	54,1	20,6	55,2	73,9
	3	87,4	66,5	41,8	15,9	45,8	64,7

Table 6. Distribution of MSC patients taking into account the stage of the disease (DB NWFD RF)

Years		Stages					Total
		I	II	III	IV	No stage	
2000–2004	Quantity	881	1,266	753	347	482	3,729
	%	23.6	34.0	20.2	9.3	12.9	100
	1	96.1	90.8	74.8	26.7	73.4	80.6
	2	88.0	78.8	59.6	16.8	61.5	69.1
	3	82.1	71.4	49.4	14.4	53.2	61.9
	4	77.5	65.2	41.3	10.5	46.3	55.8
	5	74.3	60.1	36.9	8.7	43.3	51.9
2005–2009	Quantity	1,120	1,793	907	414	417	4,651
	%	24.1	38.5	19.5	8.9	9.0	100
	1	97.1	91.4	75.5	32.2	76.9	83.1
	2	90.3	79.5	54.0	22.5	64.3	70.7
	3	85.2	69.9	43.7	17.0	54.9	62.4
	4	81.7	64.2	38.3	13.2	49.2	57.5
	5	78.1	59.3	34.6	11.7	45.3	53.5
2010–2014	Quantity	1,443	2,257	695	434	368	5,197
	%	27.8	43.3	13.4	8.4	7.1	100
	1	97.2	92.2	71.1	32.8	74.2	84.4
	2	93.6	79.9	53.5	19.0	62.4	73.7
	3	89.6	70.3	42.2	14.5	56.8	66.1
	4	86.5	63.0	35.0	12.5	51.5	60.5
	5	83.0	57.5	30.3	11.5	46.0	56.0
2015–2019	Quantity	2,317	2,651	700	556	437	6,661
	%	34.8	39.8	10.5	8.3	6.6	100
	1	97.2	92.3	76.0	35.8	72.0	86.0
	2	92.7	78.5	54.1	20.6	55.2	73.9
	3	87.4	66.5	41.8	15.9	45.8	64.7

В табл. 5 представлена динамика гистологической структуры ЗМК (С43) с расчетами показателей однолетней выживаемости. Наибольшую долю весь период наблюдения составляла рубрика М-8720/3 — ЗМК БДУ (67,3 %), второе место — М-8771/3 — эпителиодноклеточная меланома (12,4 %), третье место — М-8721/3 — узловая меланома.

Максимальная однолетняя выживаемость, выявлена, как и следовало ожидать, за лентиго-меланомой — М8742/3 — 96,7 %, а также за поверхностно распространяющейся меланомой — М-8743/3, третье место у рубрики М-8772/3 — веретенчатой меланомы БДУ, четвертое — у М-8771/3 — эпителиодноклеточной меланомы.

В табл. 6 представлено распределение показателей выживаемости больных с учетом стадии заболевания. Однолетняя выживаемость больных ЗМК с I стадией заболевания достигла 97,2 %. На IV стадии показатель возрос с 26,7 до 35,8 %, при снижении его доли среди всех больных с 9,3 до 8,3 %.

Обсуждение

Наблюдаемые в нашей работе данные демонстрируют общемировую тенденцию улучшения результатов диагностики и лечения меланомы кожи как за счет ранней диагностики, так и появления эффективных средств лечения метастатической меланомы [44, 45]. При этом, безусловно, в мире обсуждается проблема «эпидемии диагнозов»: роста заболеваемости ранними стадиями меланомы или меланомой *in situ*, имеющей отличный прогноз. Так, по мнению G. Welch, заболеваемость меланомой кожи в шесть раз выше, чем 40 лет назад, однако смертность остается низкой в странах с развитой медициной. Поскольку именно воздействие ультрафиолетового излучения является самым сильным фактором риска окружающей среды, а его величина дает относительный риск около 2, наиболее вероятным фактором, влияющим на рост заболеваемости, становится изменение «настороженности» дерматологов, онкологов и морфологов, выполняющих биопсии пигментных новообразований и классифицирующих морфологические изменения как меланому [46]. Тем не менее, наблюдаемые данные в целом хорошо согласуются с данными других регионов мира: тренда на рост числа новых выявленных случаев; при этом снижение смертности и рост выживаемости наблюдается в большинстве стран, где меланома кожи является актуальной проблемой [45].

Выводы

Таким образом, однолетняя наблюдаемая выживаемость больных ЗМК в СЗФО РФ возросла с 2000–2004 по 2020–2022 гг. с 80,6 до 87,0 %, пятилетняя — с 51,9 до 56,0 %. Относительная однолетняя выживаемость была на 1–3 % выше, пятилетняя — на 2–9 %. Наибольшую долю поверхности тела среди мужского и женского населения заняла ЗМК туловища, соответственно, с уровнем однолетней выживаемости 85,2 и 89,2 %. Отмечен рост практически всех по возрасту показателей выживаемости, составляющих более чем 80 % для больных в возрасте до 70 лет среди мужского населения и более 90 % до 65-летнего возраста среди женского населения. Среди старческого возраста и долгожителей достижения скромнее. Однолетняя выживаемость больных, учтенных с первой стадией заболевания, превысила 97 %, с четвертой — снизилась с 26,7 до 35,8 %.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding

Участие авторов

Мерабишвили В.М. — замысел, дизайн исследования, подготовка статьи, одобрение варианта статьи для опубликования, подготовка литературы;

Демидов Л.В. — подготовка статьи, сбор клинических данных, подбор литературы;

Самойленко И.В. — сбор клинических данных, подготовка литературы;

Беляев А.М. — редактирование статьи.

Authors' contributions

Merabishvili V.M. — Study conception and design, manuscript preparation, literature review, and final approval of the version to be published;

Demidov L.V. — Manuscript drafting, clinical data collection, and literature curation;

Samoilenko I.V. — Clinical data acquisition and literature review;

Belyaev A.M. — Editorial oversight of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Incidence in Five Continents. Volume X. IARC Scientific Publication No. 164. Ed. by Forman D., Bray F., Brewster D.H., et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014.
2. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase No. 166. Ed. by Bray F., Colombet M., Mery L., et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2021.
3. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XII. Registry Summary tables. Lyon: IARC.-URL: <https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary>.

4. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002; 264. [Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Ed. by Chissov V.I., Starinsky V.V. Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute. 2012; 260 (In Rus)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012; 260. [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. by Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute. 2012; 260 (In Rus)].
6. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021; 252. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute — Branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2021; 252 (In Rus)].
7. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276 (Ил.).-ISBN: 978-5-85502-298-8. [Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. M.: P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute — Branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2024; 276 (ill.).-ISBN: 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
8. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Т8. Издательские технологии. 2018; 444. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, contingents, survival). Express-information. 4th ed. Ed. by Belyaev A.M. St. Petersburg: T8 Publishing Technologies. 2020; 236 (In Rus)].
9. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербаква. СПб.: Т8 Издательские технологии. 2020. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. 5th ed. Ed. by Belyaev A.M., Shcherbakov A.M. St. Petersburg: T8 Publishing Technologies. 2020; 236 (In Rus)].
10. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. СПб. 2023. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. 6th ed. Clinical guidelines. Ed. by Belyaev A.M. SPb: T8 Publishing technologies. 2020; 485 (In Rus)].
11. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Ed. by Berrino F., Sant M., Verdecchia V., et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1995.
12. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Ed. by Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., et al. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1999.
13. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990-94. Ed. by Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., et al. *Ann Oncol.* 2003; 14 (Suppl. 5): pp1-155.
14. Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002. The EURO CARE-4 study. Ed. by Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., et al. *Eur J Cancer.* 2009; 45.
15. de Angelis R., Sant M., Coleman M., et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23-34.-DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
16. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии.* 2023; 69(1): 55–66.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. Cancer control service in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and mortality in the first year for all tumor localisations (population study at the level of the Federal Region). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(1): 55–66.-DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66 (In Rus)].
17. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(2): 227-237.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. Cancer control service in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its rank distribution across all tumor sites. Population study of the Northwestern Federal Region). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 227-237.-DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237 (In Rus)].
18. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 (03.11.2018).-URL: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>
19. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 (15.04.2017).-URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
20. NO ONCO. Статистика рака: заболеваемость, смертность, выживаемость.-URL: <https://www.no-onco.ru/onkologiya/statistika-raka-zabolevaemost-smertnost-vyzhivaemost.html>. [NO ONCO. Cancer statistics: incidence, mortality, survival.-URL: <https://www.no-onco.ru/onkologiya/statistika-raka-zabolevaemost-smertnost-vyzhivaemost.html> (In Rus)].
21. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 1. Под редакцией проф. Ю.А. Щербука. СПб.: ООО Издательско-полиграфическая компания КОСТА. 2011; 332. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. 2nd issue. Part 1. Ed. by Shcherbuk Yu.A. St. Petersburg: LLC Publishing and Printing Company COSTA. 2011; 332 (In Rus)].
22. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 2. Под редакцией проф. Ю.А.

- Щербука. СПб.: ООО Издательско-полиграфическая компания КОСТА, 2011; 408. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. 2nd issue. Part 2. Ed. by Shcherbuk Yu.A. St. Petersburg: LLC Publishing and Printing Company COSTA. 2011; 408 (In Rus)].
23. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 5-й. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Издательские технологии, 2020; 236. [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal Region of Russia (morbidity, mortality, reliability of registration, patient survival). Express information. 5th issue. Ed. Belyaev, Shcherbakov A.M. St. Petersburg: Publishing Technologies. 2020; 236 (In Rus)].
 24. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 6-й. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. СПб.: ИПП Ладога. 2023; 498. [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal Region of Russia (morbidity, mortality, reliability of registration, patient survival). Express information. 6th issue. Ed. by Belyaev A.M. St. Petersburg: IPP Ladoga. 2023; 498 (In Rus)].
 25. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 1480-1492.
 26. Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAMseq trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023; 41: 186-197.
 27. Schuler M., Cuppens K., Plones T., et al. Neoadjuvant nivolumab with or without relatlimab in resectable non-small-cell lung cancer: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2024.
 28. Kelly R.J., Landon B.V., Zaidi A.H., et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus LAG-3 inhibitor relatlimab in resectable esophageal/gastroesophageal junction cancer: a phase Ib trial and ctDNA analyses. *Nat Med.* 2024; 30: 1023-1034.
 29. Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Применение блокатора рецепторов СТЛА4 в лечении больных метастатической меланомой. *Российский медицинский журнал* 2015; 21: 4-9. [Samoilenko I.V., Kharkevich G.Y., Demidov L.V. A CTLA4 receptor blocker in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Russian Medical Journal.* 2015; 21: 4-9 (In Rus)].
 30. Samoilenko I., Stroganova A., Shakhray E., et al. Evaluation of treatment patterns in patients with BRAF-mutant cutaneous melanoma in adjuvant setting in real practice. *J Clin Oncol.* 2022; 40: e21573-e21573.
 31. Orlova K.V., Ledin E.V., Zhukova N.V., et al. Real-world experience with targeted therapy in BRAF mutant advanced melanoma patients: Results from a multicenter retrospective observational study advanced melanoma in Russia (Experience) (ADMIRE). *cancers.* 2021; 13: 2529.
 32. Самойленко И.В., Покатаев И.А., Жукова Л.Г. et al. Исследование фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности биоаналога пембролизумаба RPH-075 в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Злокачественные опухоли.* 2024; 14(1): 56-66.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-1-56-66. [Samoilenko I.V., Pokataev I.A., Zhukova L.G., et al. Study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the biosimilar pembrolizumab RPH-075 compared to Keytruda® in patients with malignant neoplasms. *Malignant Tumors.* 2024; 14(1): 56-66.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-1-56-66 (In Rus)].
 33. Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Ипилимумаб в лечении метастатической меланомы. *Медицинский совет.* 2016; 84-92. [Samoilenko I.V., Kharkevich G.Y., Demidov L.V. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma. *Medical Council.* 2016; 84-92 (In Rus)].
 34. Самойленко И.В., Демидов Л.В. Опыт применения комбинации дабрафениба и траметиниба у больных метастатической меланомой кожи в условиях реальной клинической практики в России. *Фарматека.* 2017; 8: 12-18. [Samoilenko I.V., Demidov L.V. Experience of using the combination of dabrafenib and trametinib in patients with metastatic skin melanoma in real clinical practice in Russia. *Pharmateka.* 2017; 8: 12-18 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 27.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 30.08.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Вахтанг Михайлович Мерабишвили / Vakhtang M. Merabishvili / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>, SPIN: 5705-6327.

Лев Вадимович Демидов / Lev V. Demidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, SPIN: 5362-6386.

Игорь Вячеславович Самойленко / Igor V. Samoilenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, SPIN: 3691-8923.

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





© Д.Д. Громов^{1,2}, П.А. Курчатов^{1,2}, О.А. Афиногенова², М.А. Заярная²,
 М.А. Богданов¹, Д.В. Богданов^{1,2}, А.А. Дяченко¹, Е.А. Назарова³, Е.Ф. Потехина², А.В. Агаева^{1,2},
 А.А. Елизарова², М.Е. Буланов², А.А. Мелдо¹, В.Ю. Чернина^{1,4}, Л.Е. Валькова^{1,2}, М.Ю. Верещагин^{1,2},
 А.Л. Попов², А.В. Кудрявцев¹, А.М. Гржибовский^{1,5,6}, В.А. Гомболевский^{4,7,8}, М.Ю. Вальков^{1,2}

Неонкологические причины смерти у больных злокачественными новообразованиями: 15-летний популяционный анализ

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

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

⁴АЙРА Лабс, Инновационный центр Сколково, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», г. Якутск, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», г. Архангельск, Российская Федерация

⁷Институт искусственного интеллекта (AIRI), Москва, Российская Федерация

⁸Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

© Dmitry D. Gromov^{1,2}, Petr A. Kurchatov^{1,2}, Oksana A. Afinogenova², Maria A. Zayarnaya²,
 Maksim A. Bogdanov¹, Dmitry V. Bogdanov^{1,2}, Andrey A. Dyachenko¹, Ekaterina A. Nazarova³,
 Elena F. Potekhina², Anna V. Agaeva^{1,2}, Anna A. Elizarova², Mikhail E. Bulanov², Anna A. Meldo¹,
 Valeria Yu. Chernina^{1,4}, Ludmila E. Valkova^{1,2}, Mikhail Yu. Vereschagin^{1,2}, Aleksandr L. Popov²,
 Alexander V. Kudryavtsev¹, Andrej M. Grjibovski^{1,5,6}, Victor A. Gomboleviskiy^{4,7,8}, Mikhail Yu. Valkov^{1,2}

Non-Oncologic Causes of Mortality in Cancer Patients: A 15-Year Population-Based Analysis

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, the Russian Federation

²Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, the Russian Federation

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

⁴IRA Labs, Skolkovo Innovation Centre territory, Moscow, the Russian Federation

⁵M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, the Russian Federation

⁶Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, the Russian Federation

⁷Artificial Intelligence Research Institute (AIRI), Moscow, the Russian Federation

⁸I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

Введение. В последние десятилетия отмечено снижение показателей смертности населения от злокачественных новообразований (ЗНО). Риск смерти больных ЗНО от других причин может значительно превышать таковой в популяции.

Цель. На основе данных популяционного ракового регистра Архангельской области и Ненецкого автономного округа (ППР АО и НАО) оценить частоту и динамику смерти больных двенадцатью часто выявляемыми ЗНО от неонкологических причин и оценить относительный риск смерти больных раком от неонкологических заболеваний в сравнении с общей популяцией.

Материалы и методы. Данные о больных двенадцатью инвазивными ЗНО, диагностированными в период с 2008 по 2023 гг., были извлечены из базы данных ППР

Introduction. Recent decades have witnessed a decline in mortality rates from malignant neoplasms (MN). However, cancer patients may face a substantially elevated risk of death from non-cancer causes compared to the general population.

Aim. To evaluate non-cancer mortality patterns among patients with the 12 most prevalent MNs using data from the population-based cancer registry of the Arkhangelsk Region and Nenets Autonomous Okrug (PBR AO and NAO), and to quantify the relative risk of non-cancer mortality in cancer patients versus the general population.

Materials and Methods. We analyzed data on patients with 12 invasive MNs diagnosed between 2008–2023 from the PBR AO and NAO database. Mortality patterns were

АО и НАО. Изучена динамика смертности от индексных ЗНО (иЗНО), неиндексных ЗНО, неонкологических причин для каждого из иЗНО. Рассчитаны стандартизованные по возрасту отношения смертности (СОС) больных ЗНО от сердечно-сосудистых (ССЗ) и респираторных заболеваний (РЗ) в сравнении с общей популяцией.

Результаты. Проанализировано 51 076 случаев ЗНО. В течение анализируемого периода отмечалось значимое увеличение пропорции смертей от неонкологических причин с 8,9–33,2 % в 2008–2009 гг. до 4,5–47,2 % в 2022–2023 гг. Во время пандемии COVID-19 пропорция смертей от неопухоловой патологии возросла от 16,6 % при раке легкого до 58,0 % при раке предстательной железы, а доля смертей от РЗ возросла до 26,7 %. ССЗ лидировали среди неонкологических причин смерти, составляя до 66,5 % при раке предстательной железы в период 2022–2023 гг. Значения СОС от ССЗ увеличивались при всех иЗНО, наиболее значительно — при раке полости рта и шейки матки, до 10,0 (95 % ДИ 6,2–15,3) и 12,8 (95 % ДИ 8,5–18,3) в 2022–2023 гг. Относительный риск смерти от РЗ у больных иЗНО был более высоким по сравнению с общей популяцией в период пандемии COVID-19, достигая пика в 45–105 раз.

Заключение. Установлено, что неонкологические заболевания являются важной составной частью общей смертности больных ЗНО, причем их доля возрастает. Относительный риск смерти пациентов с ЗНО от ССЗ и РЗ может быть на порядок выше общепопуляционного.

Ключевые слова: смертность; неопухоловые причины смерти; индексный рак; популяционный регистр рака; стандартизованные отношения смертности; сердечно-сосудистые заболевания; респираторные заболевания

Для цитирования: Громов Д.Д., Курчатова П.А., Афиненова О.А., Заярная М.А., Богданов М.А., Богданов Д.В., Дяченко А.А., Назарова Е.А., Потехина Е.Ф., Агаева А.В., Елизарова А.А., Буланов М.Е., Мелдо А.А., Чернина В.Ю., Валькова Л.Е., Верещагин М.Ю., Попов А.Л., Кудрявцев А.В., Гржибовский А.М., Гомболевский В.А., Вальков М.Ю. Неонкологические причины смерти у больных злокачественными новообразованиями: 15-летний популяционный анализ. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 729-742.- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2335

✉ Контакты: Громов Дмитрий Дмитриевич, blackman7173@gmail.com

Введение

Во всем мире, и в России в частности, злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место среди причин смерти населения (16,1 % в РФ), уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям (46,2 % в РФ) [1].

В последние десятилетия, благодаря улучшению качества профилактики, диагностики и лечения рака, отмечено снижение показателей смертности населения от ЗНО, растет число излеченных [1]. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (МАИР), в 2022 г. в мире зарегистрировано около 50 млн онкологических больных, находящихся под наблюдением в течение пяти лет и более, что составляет примерно 0,7 % от мировой популяции [2]. В странах с длительно существующей регистрацией рака данная пропорция выше: в России в 2022 г. пятилетняя

оценена для: индексных злокачественных новообразований (иМН), неиндексных МН, и неонкологических причин. Стандартизованные отношения смертности (SMRs) были рассчитаны для сердечно-сосудистых (CVD) и респираторных заболеваний (RD) у онкологических пациентов относительно популяционных контролей.

Результаты. Всего было проанализировано 51 076 случаев ЗНО. Пропорция неонкологических смертей увеличилась с 8,9–33,2% (2008–2009) до 4,5–47,2% (2022–2023). Во время пандемии COVID-19 смертность от неонкологических заболеваний выросла по всем типам рака (рак легких: 16,6%; рак простаты: 58,0%), с пиком смертей от RD в 26,7%. Анализ SMR показал повышенные риски: смертность от CVD увеличилась по всем МН, особенно для полости рта (SMR 10,0, 95% ДИ 6,2–15,3) и рака шейки матки (SMR 12,8, 95% ДИ 8,5–18,3) в 2022–2023 гг. Риск смертности от RD превысил популяционный уровень в 45–105 раз во время пандемии.

Заключение. Неонкологические причины смерти являются значимой составляющей общей смертности онкологических пациентов. Относительный риск смертности от CVD- и RD-ассоциированной смертности в онкологической популяции существенно превышает таковой в общей популяции.

Ключевые слова: смертность; неонкологические причины смерти; индексный рак; популяционный регистр рака; стандартизованные отношения смертности; сердечно-сосудистые заболевания; респираторные заболевания

For Citation: Dmitry D. Gromov, Petr A. Kurchatov, Oksana A. Afinogenova, Maria A. Zayarnaya, Maksim A. Bogdanov, Dmitry V. Bogdanov, Andrey A. Dyachenko, Ekaterina A. Nazarova, Elena F. Potekhina, Anna V. Agaeva, Anna A. Elizarova, Mikhail E. Bulanov, Anna A. Meldo, Valeria Yu. Chernina, Ludmila E. Valkova, Mikhail Yu. Vereschagin, Aleksandr L. Popov, Alexander V. Kudryavtsev, Andrej M. Grjibovski, Victor A. Gombolevskiy, Mikhail Yu. Valkov. Non-oncologic causes of mortality in cancer patients: A 15-year population-based analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 729-742.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2335

распространенность составила 1,2 %, в Северной Америке — 2,3 % [2].

По данным объединенной базы регистров рака Соединенных Штатов Америки SEER, у пациентов с низким риском смерти на момент установления диагноза, составляющих в настоящее время большинство среди онкологических больных, риск смерти от неопухоловых заболеваний был как минимум в три раза выше, чем риск смерти от ЗНО, по поводу которого они были взяты на учет, или индексного рака [3].

В Архангельской области доля смертей онкологических пациентов от причин, не связанных с индексным раком, в подавляющем большинстве случаев — от неонкологических причин, составляла от 13 до 45 % от всех смертей при ЗНО, подлежащих скринингу в рамках диспансеризации взрослого населения [4]. Более того, риск смерти больных ЗНО от других причин может значительно превышать таковой в популяции [5].

Источником информации о смерти от ЗНО для расчета показателя онкологической смертности служит федеральный реестр медицинских документов о смерти (ст. 68.1. ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»)¹, первичные сведения о смерти поступают от медицинских организаций, заполняющих медицинское свидетельство о смерти. Смерть от ЗНО регистрируется, только если ЗНО указана в свидетельстве о смерти (форма государственной регистрации № 106/у-08). В случае, если смерть наступила от другого заболевания, смерть онкологического больного не будет замечена официальной государственной статистикой.

Анализ структуры и динамики неонкологической смертности больных ЗНО возможен только на основе данных популяционных регистров рака, способных своевременно и с достаточной полнотой проследить исходы зарегистрированных в них онкологических больных, в том числе с указанием конкретной причины смерти. Регистры рака осуществляют прослеживание онкологических больных с момента первичной диагностики рака до смерти [6]. В России к настоящему моменту не было опубликовано популяционных исследований, посвященных анализу смертности больных ЗНО от других причин. **Цель исследования** — оценить частоту и динамику смертности больных двенадцатью часто выявляемыми ЗНО от причин, не связанных с индексными заболеваниями, на основе данных популяционного ракового регистра Архангельской области и Ненецкого автономного округа (ППР АО и НАО), а также рассчитать относительный риск смерти больных раком от неонкологических заболеваний в сравнении с общей популяцией.

Материалы и методы

Источник данных

В работе использовали данные ПР АО и НАО о больных с инвазивными ЗНО, диагностированными в период с 2008 по 2023 гг. с исходами, в том числе с кодами причин смерти. ППР АО и НАО основан в 1994 г. В нем проводится полная регистрация злокачественных новообразований на территории АО и НАО с 2000 г. Для анализа данные были деперсонализированы, для обеспечения в дальнейшем пополнения данных в случае необходимости каждому больному присвоен индивидуальный идентификационный номер. Информированное согласие на участие в исследовании, таким образом, от пациентов не требовалось.

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). М.: 2011. [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation" (with amendments and additions). M.: 2011].

Разрешение на проведение исследования было получено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (протокол № 07/10-23 от 18 октября 2023 г.).

Перечень нозологий для анализа включал 12 часто выявляемых видов ЗНО: C01-06 (ЗНО полости рта), C09-10 (рак ротоглотки), C16 (рак желудка), C18-19 (рак ободочной кишки и ректосигмоидного соединения), C20 (рак прямой кишки), C32 (рак гортани), C33-34 (рак трахеи, бронхов, легкого), C50 (рак молочной железы), C53 (рак шейки матки), C54 (рак тела матки), C56-57 (рак яичников), C61 (рак предстательной железы). Контроль качества данных проводился в рамках международных аудитов, в том числе в ходе таких известных исследований, как CI-5 и CONCORD [7, 8, 9].

Дизайн исследования

На первом этапе изучали пропорции смертей от 1) индексного ЗНО; 2) неиндексного ЗНО; 3) неопухолевых причин в течение изучаемого периода для каждой нозологии. В ППР АО и НАО регистрируются коды причин смерти по МКБ-10. В случае совпадения первых трех символов кода причины смерти с кодом ЗНО, установленным при первичной диагностике, причиной смерти считали индексное ЗНО. В случае несовпадения первично установленного кода топографии и кода причины смерти, последняя классифицировалась как смерть от неиндексного ЗНО или неонкологической причины.

На втором этапе неопухолевые причины смерти были подразделены на группы по классам (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания органов дыхания, заболевания органов пищеварения, другие причины смерти) и их частота прослежена по восьми временным периодам 2008–2009, 2010–2011, 2012–2013, 2014–2015, 2016–2017, 2018–2019, 2020–2021 и 2022–2023 гг. (рис. 1).

На третьем этапе изучались стандартизованные по возрасту отношения смертности (СОС) от неопухолевых причин в сравнении со смертностью в общей популяции. В связи с относительно невысокой численностью случаев смерти от неопухолевых причин в определенные двухлетние интервалы при большинстве ЗНО, оценку относительного риска смерти проводили только для наиболее частых неонкологических причин смерти — сердечно-сосудистых (ССЗ) и респираторных заболеваний (РЗ). СОС показывают относительный риск смерти для пациентов с ЗНО по сравнению общей популяцией АО. Данные о смертях в популяции Архангельской области по классам причин смерти в 2008–2023 гг. были получены из архангельского отделения Росстата [10]. Таблицы сопряженно-

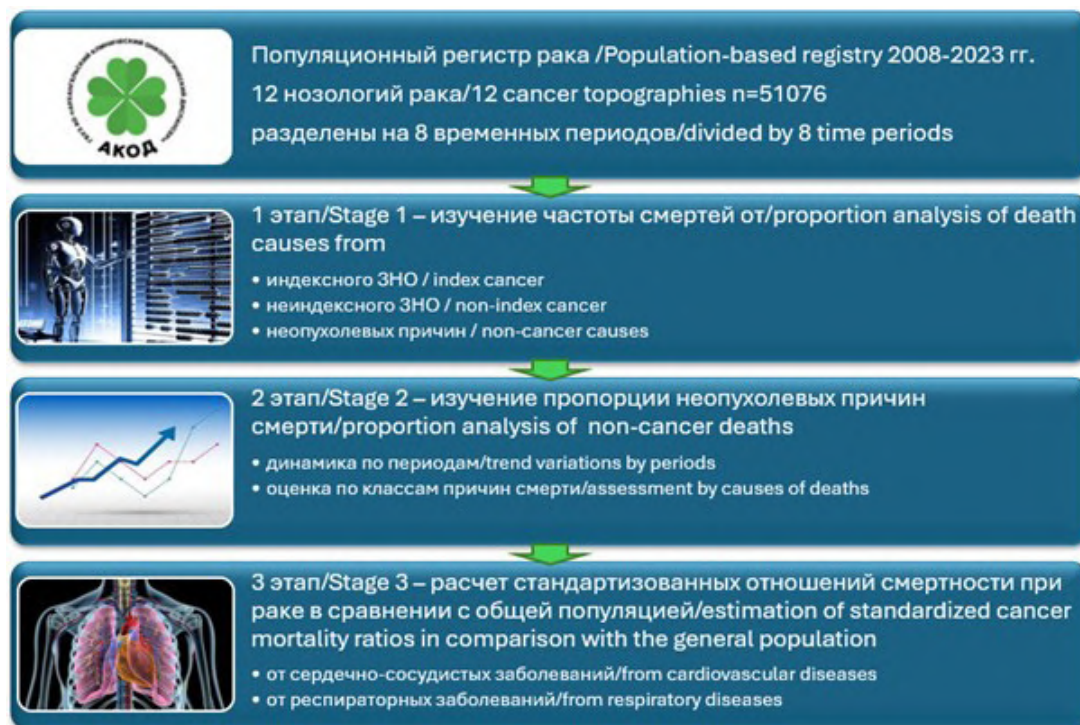


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

сти с повозрастными показателями смертности от ССЗ и РЗ в диапазоне 15–85+ лет в пятилетних интервалах (количество смертей, деленное на количество человеко-лет выживания) были созданы для каждого из сетов онкологических больных.

Далее проводили сравнения смертности между популяцией больных раком и общей популяцией посредством расчета СОС. Для каждого анализируемого календарного года ожидаемое число смертей от каждого из видов неонкологической патологии для каждой из пятилетних возрастных групп больных определенным видом рака рассчитывалось как произведение повозрастного показателя смертности от определенного вида неопухолевой патологии в популяции на численность зарегистрированных больных раком в соответствующей возрастной группе. Количество ожидаемых случаев во всех возрастных группах больных данным видом рака суммировалось, и СОС рассчитывалось как отношение общего наблюдаемого числа смертей среди больных раком к общему ожидаемому числу смертей в этой же группе. При значении $СОС > 1$ риск смерти больных раком выше, чем в популяции, и, наоборот, $СОС < 1$ означают более высокий риск смерти в общей популяции. Результаты расчета СОС представлены с 95 %-ными доверительными интервалами (ДИ) [11]. Все расчеты были проведены с помощью Microsoft Excel, Stata 17.0 MP (Stata Corp., TX, USA), и OpenEpi, Version 3.01 [12].

Результаты

В анализ было включено 51 076 случаев ЗНО, из которых в период с 2008 по 2023 гг. умерло 35 692 больных, в том числе от неиндексных ЗНО и незлокачественных заболеваний — 9 169 человек. Распределение анализируемой когорты по топографии представлено в табл. 1.

В течение анализируемого периода отмечалось значимое увеличение доли смертей от неиндексных раков с 1,3–6,4 % в 2008–2009 гг. до 1,8–12,3 % в 2022–2023 гг., а также от неопухолевой патологии. Неопухолевые причины смерти среди умерших в 2022–2023 гг. при раке молочной железы составили 42,8 %, при раке предстательной железы — 47,2 % (рис. 2).

Наиболее существенная доля смертей от неопухолевой патологии наблюдалась во время пандемии COVID-19, в 2020–2021 гг. В этот период она варьировала от 16,6 % при раке легкого до 58,0 % при раке предстательной железы.

Среди неонкологических причин смерти лидируют сердечно-сосудистые заболевания (рис. 3). В 2022–2023 гг. их доля среди причин неонкологической смерти варьировала от 39,8 % при раке гортани до 66,5 % при раке предстательной железы. В 2020–2021 гг. доля смертей от РЗ возросла в четыре раза — с 6,4 до 26,7 % сравнительно с предыдущим временным периодом 2018–2019.

В целом, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания были причиной неонкологической смерти 75–80 % больных ЗНО. Пропорция

Таблица 1. Распределение случаев иЗНО в анализируемой когорте по нозологиям. Данные популяционного регистра рака Архангельской области и Ненецкого автономного округа, 2008–2023 гг.

Нозология МКБ-10	Всего выявлено в 2008–2023 гг.	Умерло в 2008–2023 гг.*	Умерло от иЗНО	Умерло от других причин
C01-06	1 011	772	552	220
C09-10	492	405	323	82
C16	7 058	6 352	5 176	1 176
C18-19	7 551	5 443	4 167	1 276
C20	3 553	2 670	1 990	680
C32	935	749	479	270
C34	9 239	8 836	7 665	1 171
C50	7 874	3 732	2 241	1 491
C53	2 404	1 097	773	324
C54	2 924	1 317	772	545
C56-57	1 952	1 215	959	256
C61	6 083	3 104	1 426	1 678
Всего	51 076	35 692	26 523	9 169

*С учетом смертей больных индексными злокачественными новообразованиями, диагноз которых был установлен до 2008 г.

Table 1. Distribution of index malignant neoplasms by primary site in the study cohort: Population-based cancer registry data from Arkhangelsk Region and Nenets Autonomous Okrug (2008–2023)

ICD-10 nosology	Diagnosed in 2008–2023	Died in 2008–2023 гг.*	Died from iMN	Died from other causes
C01-06	1,011	772	552	220
C09-10	492	405	323	82
C16	7,058	6,352	5,176	1,176
C18-19	7,551	5,443	4,167	1,276
C20	3,553	2,670	1,990	680
C32	935	749	479	270
C34	9,239	8,836	7,665	1,171
C50	7,874	3,732	2,241	1,491
C53	2,404	1,097	773	324
C54	2,924	1,317	772	545
C56-57	1,952	1,215	959	256
C61	6,083	3,104	1,426	1,678
Всего	51,076	35,692	26,523	9,169

* Considering deaths of patients with index cancers diagnosed before 2008.

смертей от болезней органов пищеварения, соединительной ткани, мочеполовой системы, самоубийств и других неопухоловых причин в течение анализируемого периода была стабильно небольшой и варьировала мало.

Стандартизованные по возрасту отношения смертности

Сердечно-сосудистые заболевания

Риск смерти от ССЗ при всех двенадцати нозологиях превышал популяционный риск смерти в 2–12 раз. Вариации СОС по временным периодам для каждого из двенадцати иЗНО представлены на рис. 4.

Значения СОС от сердечно-сосудистых заболеваний при отдельных ЗНО с доверительными интервалами приведены в прил. 2. В течение анализируемого периода при всех выбранных иЗНО отмечалось увеличение значения СОС от заболеваний сердца и сосудов. Наиболее выраженным оно было при раке полости рта и раке шейки матки, составив 10,0 (95 % ДИ: 6,2–15,3) и 12,8 (95 % ДИ: 8,5–18,3) в 2022–2023 гг., сравнительно с 1,5 (95 % ДИ: 0,3–4,5) и 3,9 % (95 % ДИ: 2,1–6,7) в 2008–2009 гг. соответственно. При иЗНО с высоким уровнем летальности от индексного рака, таких как рак желудка, колоректальный рак, рак легкого, уровни СОС от ССЗ варьировали от 1,8 до 4,5 раз выше популяционного.

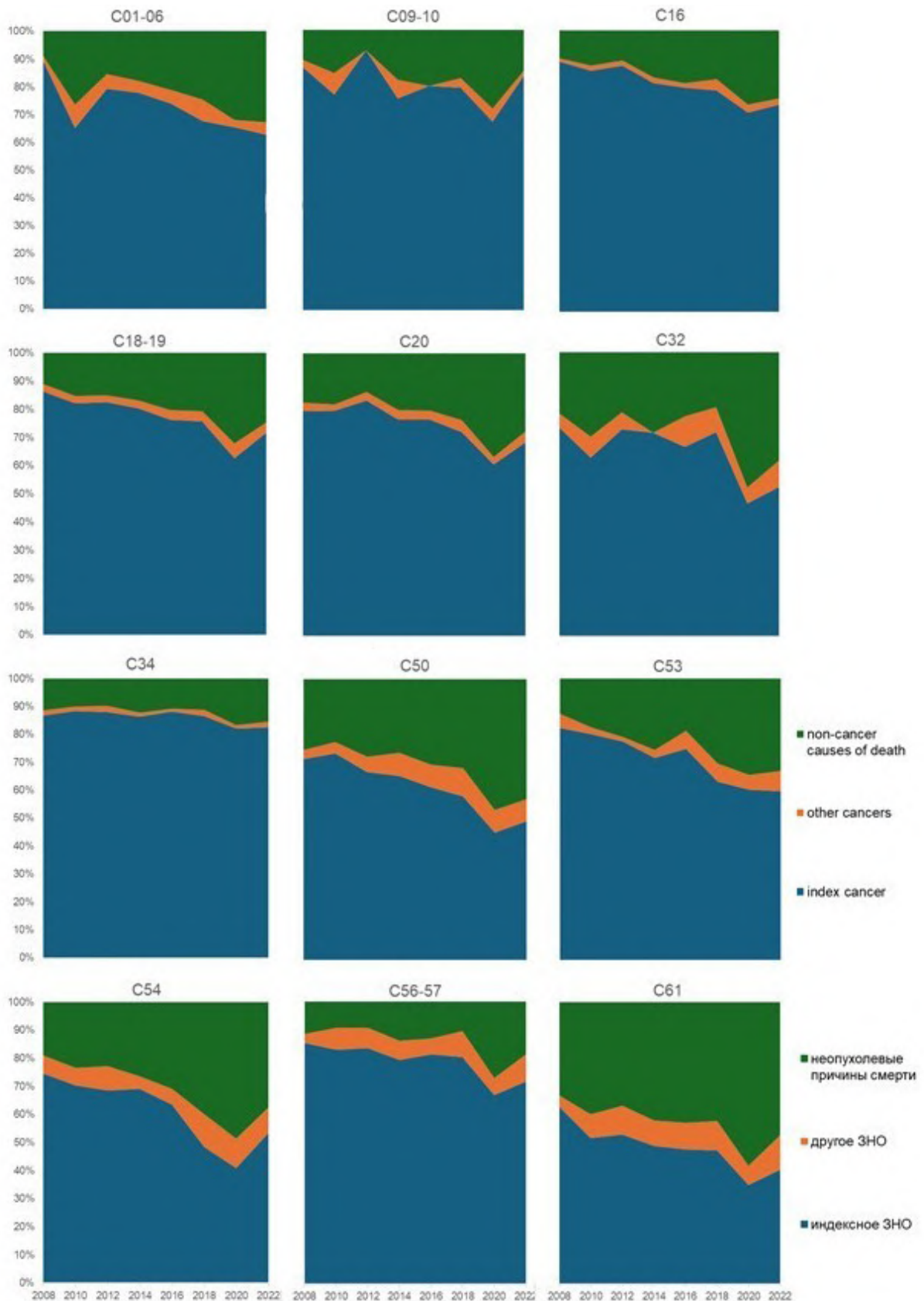


Рис. 2. Динамика структуры причин смерти у больных двенадцатью видами ЗНО в 2008–2023 гг. Здесь и далее на рис. 3–5 в заголовках представлены коды нозологий рака по МКБ-10: C01-06 — полость рта, C09-10 — ротоглотка, C16 — желудок, C18-19 — ободочная кишка и ректосигмоидное соединение, C20 — прямая кишка, C32 — гортань, C33-34 — трахея, бронхи, легкое, C50 — молочная железа, C53 — шейка матки, C54 — тело матки, C56-57 — яичники, C61 — предстательная железа

Fig. 2. Temporal trends in causes of death among patients with 12 cancer types (2008–2023). Subsequent figures (Figs. 3–5) use consistent ICD-10 topography codes: C01-06: Oral cavity; C09-10: Oropharynx; C16: Stomach; C18-19: Colon and rectosigmoid junction; C20: Rectum; C32: Larynx; C33-34: Trachea, bronchus, and lung; C50: Breast; C53: Cervix uteri; C54: Corpus uteri; C56-57: Ovaries; C61: Prostate

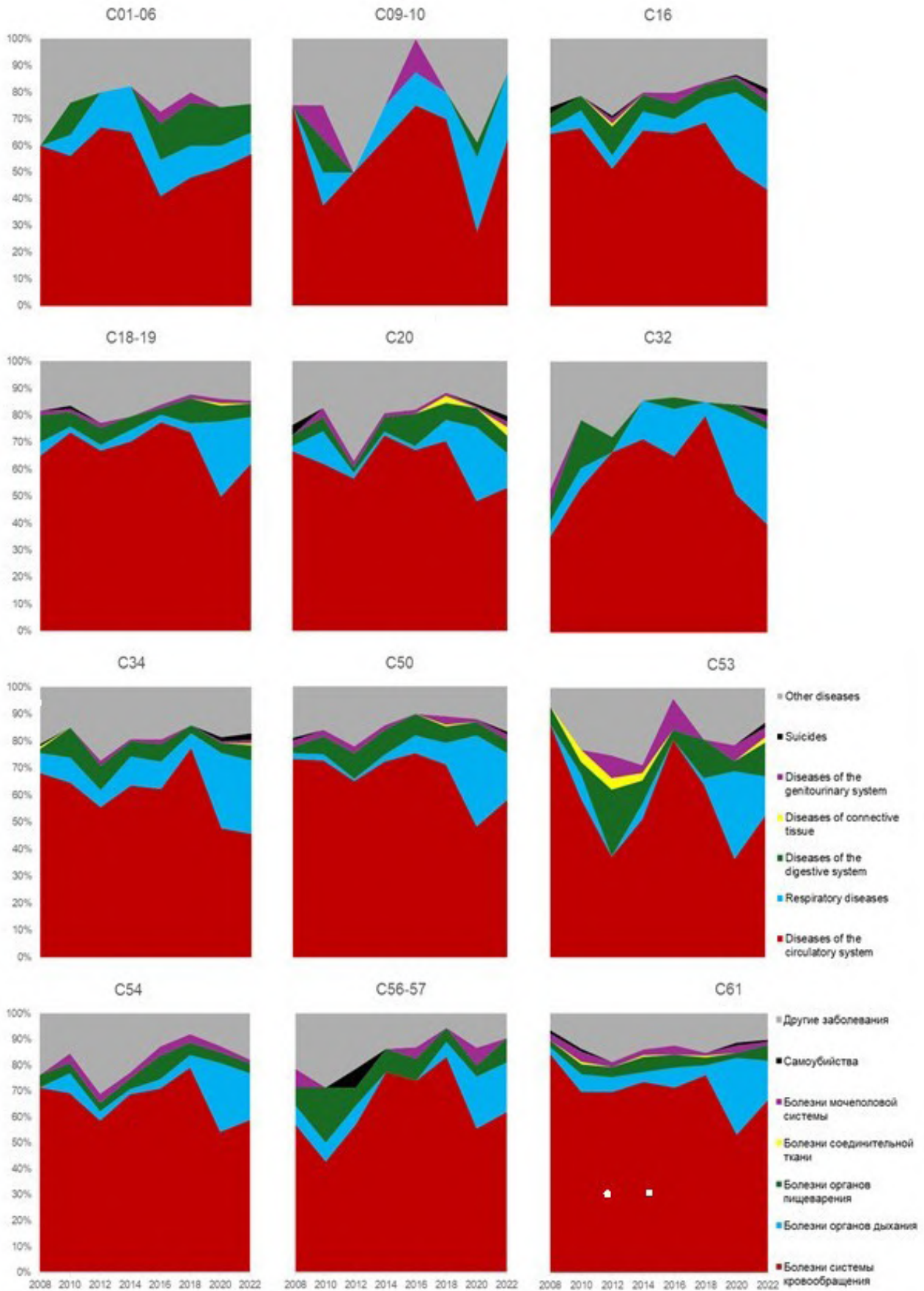


Рис. 3. Причины неонкологической смерти у больных избранными видами ЗНО в 2008–2023 гг.
 Fig. 3. Non-oncologic mortality patterns in patients with specified cancer types (2008–2023)



Рис. 4. Динамика стандартизованных отношений смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при избранных ЗНО в сравнении с популяцией АО. Данные ПРР АО и НАО, 2008–2013. Красная пунктирная линия показывает равные отношения риска смерти (1,0) от сердечно-сосудистых заболеваний в сравниваемых популяциях

Fig. 4. Temporal trends in SMRs for CVDs among patients with selected malignancies compared to the Arkhangel'sk Oblast (AO) general population: PBCR AO and NAO data, 2008–2013. The red dashed line indicates equivalent mortality risk (SMR = 1.0) between cohorts



Рис. 5. Динамика стандартизованных отношений смертности от заболеваний дыхательной системы при избранных ЗНО в сравнении с популяцией АО. Данные АОКР, 2008–2013. Красная пунктирная линия показывает равные отношения смерти (1,0) от респираторных заболеваний в сравниваемых популяциях

Fig. 5. Temporal trends in SMRs for RDs among patients with selected malignancies compared to the AO general population: AOCR data, 2008–2013. The red dashed line indicates equivalent mortality risk (SMR = 1.0) between cohorts

Болезни органов дыхания

Вариации СОС от заболеваний органов дыхания в течение периода 2008–2023 гг. приведены на рис. 5.

Все значения СОС от РЗ с ДИ приведены в прил. 2. Относительный риск смерти от РЗ у больных иЗНО варьировал в широких пределах, доходя до 105 при раке гортани. Для отдельных временных периодов при относительно редких иЗНО не зарегистрировано смертей от РЗ, в этих случаях значение СОС составило 0. При всех иЗНО, за исключением рака полости рта, в период 2020–2021 гг., соответствующий пандемии COVID-19, отмечалось резкое и статистически значимое повышение риска смерти от РЗ сравнительно с общей популяцией.

Обсуждение

Популяционный анализ динамики и относительного риска смерти от неопухолевых заболеваний при двенадцати наиболее часто выявляемых формах рака по данным популяционного регистра рака, по нашим сведениям, был проведен впервые в России. Мы установили, что неопухолевые причины смерти являются важной составляющей смертности онкологических больных. Основными причинами неонкологической смерти в России являются сердечно-сосудистые заболевания (39,9–66,5 % неопухолевых смертей в 2022–2023 гг.) и болезни органов дыхания (8,3–34,9 % смертей в 2022–2023 гг.). Риск смерти больных ЗНО от сердечно-сосудистых заболеваний в 2,9–12,8 раза, а от респираторных заболеваний — в 4,1–80,0 раза выше, чем в общей популяции. В период пандемии COVID-19 относительный риск смерти онкологических больных от РЗ возрастал, дойдя до 105,5 при раке гортани. Более того, растет смертность от неиндексных ЗНО: например, при раке предстательной железы в 2022–2023 гг. она составила 12,3 %, в три раза превысив соответствующую долю в 2008–2009 гг.

В анализируемый период с 2008 по 2023 гг. доля неопухолевых причин смерти онкологических больных существенно возросла с 8,9–33,2 до 14,5–47,2 %. Это может быть связано с успехами в лечении рака, приводящими к улучшению опухолеспецифической выживаемости, излечению рака. Излеченные от ЗНО пациенты могут иметь более высокий риск смерти от других причин. В последние десятилетия в России и в мире внедряются новые подходы в хирургическом лечении, радиотерапии, лекарственном противоопухолевом лечении. Недавний популяционный анализ по данным популяционного регистра рака Архангельской области показал улучшение опухолеспецифической выживаемо-

сти на 3–15 % в период 2013–2019 гг. по сравнению с предыдущим периодом 2006–2012 [4]. При этом риск смерти от ССЗ и других причин у излеченных онкологических пациентов может повышаться не только вследствие наличия общих факторов риска, но и в связи с кардиотоксичностью специального противоопухолевого лечения.

Сердечно-сосудистые заболевания и рак являются двумя ведущими причинами смерти во всем мире. Несмотря на то, что сердечно-сосудистые заболевания и рак обычно рассматриваются как два отдельных заболевания, они обладают сходствами и возможными взаимодействиями, включая ряд общих факторов риска (например, ожирение, сахарный диабет, курение), что свидетельствует о, по крайней мере, частичной общности их биологии. Достижения в области лечения этих заболеваний, несмотря на увеличение продолжительности жизни, привели к усилению взаимосвязи между ними, и миллионы людей, перенесших рак, в настоящее время подвержены риску развития ССЗ [13].

В ряде популяционных исследований показано, что риск сердечно-сосудистой смерти у больных ЗНО на фоне улучшения эффективности собственно противоопухолевой терапии повышается [14, 15, 16]. В популяционном анализе Zaorski NG et al. [5], в период с 1973 по 2012 гг. в США наибольшее относительное снижение смертности от рака (как правило, с > 60 до < 30 %) было отмечено среди пациентов с раком яичек, почек, мочевого пузыря, эндометрия, молочной железы, шейки матки, предстательной железы, яичников, ануса, толстой кишки, меланомой и лимфомой. Смертность от индексного рака (обычно > 40 %) была стабильна среди пациентов с раком печени, поджелудочной железы, пищевода, легкого и ЗНО головного мозга. Наиболее часто от причин, не связанных с индексным раком, погибали больные раком ободочной кишки, мочевого пузыря, почек, эндометрия, молочной железы, предстательной железы, яичек. При этом более 40 % неонкологических смертей регистрировалось от сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты этого исследования, проведенного по данным SEER, хорошо согласуются с данными нашей работы.

Хотя противоопухолевая лекарственная терапия значительно улучшает выживаемость и качество жизни онкологических пациентов, ее негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы является очень важной проблемой [17]. В дополнение к общим факторам риска, таким как возраст, гипертония, аритмии и ишемическая болезнь сердца, были выявлены генетические варианты, связанные с повышен-

ной предрасположенностью к кардиотоксичности химиотерапии и таргетной терапии, в частности антрациклинами, и анти-HER2 терапии [18]. Кардиотоксическое действие противоопухолевых препаратов опосредованно множественными клеточными и молекулярными механизмами, а гибель кардиомиоцитов является основной причиной долговременной необратимой сердечной дисфункции. Этот важный побочный эффект был задокументирован для антрациклинов, фторпиримидинов и алкилирующих препаратов [19, 20, 21].

Разработка индивидуализированных методов лечения, основанных на прогнозе кардиотоксических побочных эффектов, может приобрести в перспективе значительную клиническую пользу. Недавние клинические исследования протестировали несколько кардиопротекторных препаратов, подчеркнув способность некоторых из них противодействовать или ограничивать кардиотоксические эффекты противоопухолевой терапии [22, 23]. Однако многие из этих терапевтических стратегий все еще имеют определенные ограничения и требуют некоторых мер предосторожности. Среди них — отсутствие валидации в крупных клинических испытаниях, не до конца изученные основные молекулярные механизмы, а также противоречия относительно баланса риска и пользы.

Важным итогом нашего исследования является обнаружение повышенного риска смерти онкологических больных от РЗ в период пандемии COVID-19. В 2020–2021 гг. риск смерти онкологических больных от болезней органов дыхания был выше, сравнительно с общепопуляционным, в 22,2–105,5 раза, причем наиболее высоким относительный риск смерти был при ЗНО гортани, шейки матки и молочной железы. Мы не наблюдали «ковидного» пика СОС от РЗ только при опухолях полости рта. По нашим данным, это первая в России количественная оценка относительного риска смерти от РЗ у онкологических больных; важно, что данная закономерность прослеживалась при 11 из 12 выбранных нами для анализа видов рака.

Анализы риска смерти онкологических больных в период пандемии в сравнении с общей популяцией до настоящего времени редки. В одном из них оценен риск смерти от COVID-19 в когорте больных раком в США с 2020 г., уникального периода, который предшествовал широкому распространению вакцин. В этой когорте, включавшей более 4,1 млн больных ЗНО, риск смерти от COVID-19 был выше в два и более раз сравнительно с общей популяцией и варьировал в зависимости от локализации рака, возраста, пола, семейного положения, основного метода лечения и времени после установления

диагноза рака. Результаты этого исследования можно интерпретировать как характеризующие пиковый риск смертности от COVID-19 у больных ЗНО, до широкого внедрения вакцины [24]. В другом популяционном анализе по данным SEER обнаружено повышение риска смерти от РЗ у больных глиомами головного мозга на 35 % по сравнению с риском смерти от самой глиомы в 2020–2021 гг. [25].

Сильной стороной нашего исследования мы считаем его популяционный характер, обуславливающий высокую статистическую мощность анализа. Данные регистра рака, являющиеся важным источником «больших данных», останутся важным компонентом для создания гипотез и проведения анализов в последующих клинических исследованиях. Популяционные анализы отражают сплошную, а не выборочную, как в клинических исследованиях, популяцию онкологических больных. Соответственно, данные о неонкологической смертности у больных ЗНО представляют реальную практику. В то же время, в нашем анализе мы основывались на информации о причинах смерти из регистра, которая может быть недостоверна в силу многих факторов, включающих как недостаточную квалификацию врачей и фельдшеров, регистрирующих смерть онкологического больного, так и политическую конъюнктуру в ряде случаев. Однако данные ПРР АО и НАО подвергаются регулярным аудитам качества, отличаются высокой полнотой и достоверностью. По сведениям последнего из аудитов [8], в Архангельской области более 60 % умерших больных раком подвергаются аутопсии, что предполагает высокую достоверность посмертного диагноза. Разница между случаями заболеваний, зарегистрированных в ПРР за период 2008–2017 гг. и внесенных в годовой отчет за каждый отчетный период, и данными о случаях заболеваемости спустя пять лет после сдачи годового отчета, составляет менее 3 %.

Ограничением нашего исследования является также то, что регистр рака не располагает данными об излечении от COVID-19 и времени между диагностикой COVID-19 и смертью. Более того, мы не обладаем информацией о вакцинации онкологических больных противовирусной вакциной. В аннотации к наиболее часто использовавшейся из них, Гам-КОВИД-Вак («Спутник») [26] решение о вакцинации у больных ЗНО предлагается принимать на основе анализа соотношения пользы и вреда. Возможный вклад вакцинации в предотвращение смертности от COVID-19 у больных ЗНО может быть изучен в дальнейших эпидемиологических исследованиях.

Риск смерти онкологических пациентов от неонкологической патологии в настоящее время значительно выше в сравнении с остальной популяцией того же возраста. Этому способствуют курение, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни. В этой связи большое значение приобретает профилактика смертности от неонкологических причин.

Принимая во внимание имеющиеся результаты в виде задач, которые стоят перед системой здравоохранения, потенциальную пользу могут принести подходы с использованием технологий искусственного интеллекта (ИИ). Задел для такого решения состоит из двух частей: подавляющее большинство онкологических пациентов проходят обследование с применением различных методов лучевой диагностики и большинство разработок в области ИИ для медицины сфокусировано на технологиях компьютерного зрения. Именно для лучевой диагностики зарегистрировано больше всего продуктов в качестве медицинских изделий с технологиями ИИ [27]. Поэтому следует рассмотреть возможность проведения исследований анализирующих данные лучевых исследований онкологических пациентов с помощью технологий ИИ, направленных на выявление и количественную оценку лучевых биомаркеров, являющихся факторами риска для неонкологических причин смерти. Это прежде всего патологии сердечно-сосудистой (коронарный кальций, расширение аорты, легочного ствола и т.д.), дыхательной (эмфизема легких, гидроторакса, пневмоторакс), костно-мышечной (признаки остеопороза, саркопении) систем и других хронических неинфекционных заболеваний. Мы начали исследование АРИЛИС [29], в рамках которого постараемся ответить на эти важные вопросы.

Заключение

В анализе по данным популяционного регистра рака Архангельской области и Ненецкого автономного округа установлено, что смертность от неонкологических причин является важной составной частью общей смертности больных ЗНО. В период с 2008 по 2023 гг. доля неонкологических смертей возрастала, составив в 2022–2023 гг. 43–47 % для ряда ЗНО. Наиболее частыми причинами неопухолевого смертности являются ССЗ и РЗ, риск смерти от них сравнительно с общей популяцией выше в 2–12 и 2–80 раз соответственно. В период пандемии COVID-19 отмечалось пиковое увеличение относительного риска смерти от РЗ. Данные нашего исследования могут быть использованы для создания гипотез в эпидемиологических и

клинических исследованиях, а также будут основой для создания программы профилактики неонкологической смертности в рамках проекта АРИЛИС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

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. Тема исследования одобрена этическим комитетом СГМУ 29.09.2021, протокол 07/09-21. *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 research topic received formal approval from the Institutional Ethics Committee of Northern State Medical University (Protocol No. 07/09-21, dated September 29, 2021).

Финансирование

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания МЗ РФ на выполнение научных исследований для Северного государственного медицинского университета.

Funding

This research was conducted under the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation, implemented through the Northern State Medical University's institutional research framework.

Участие авторов

Громов Д.Д. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Курчатов П.А. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Афиногенова О.А. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Заярная М.А. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Богданов М.А. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Богданов Д.В. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Дяченко А.А. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Назарова Е.А. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования, окончательное утверждение рукописи;

Потехина Е.Ф. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Агаева А.В. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Елизарова А.А. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Буланов М.Е. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Мелдо А.А. — критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Чернина В.Ю. — критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;

Валькова Л.Е. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;
 Верещагин М.Ю. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;
 Попов А.Л. — критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;
 Кудрявцев А.В. — анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;
 Гржибовский А.М. — разработка методологии, анализ работы, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;
 Гомболевский В.А. — критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования;
 Вальков М.Ю. — научное руководство, разработка концепции исследования, развитие методологии, критический пересмотр текста, интерпретация результатов исследования, окончательное утверждение рукописи.

Authors' Contributions

Gromov D.D. — research design development; data acquisition and analysis; manuscript drafting; literature review;
 Kurchatov P.A. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Afinogenova O.A. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Zayarnaya M.A. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Bogdanov M.A. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Bogdanov D.V. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Dyachenko A.A. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Nazarova E.A. — work analysis; critical text revision; results interpretation; final manuscript approval;
 Potekhina E.F. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Agaeva A.V. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Elizarova A.A. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Bulanov M.E. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Meldo A.A. — critical text revision; results interpretation;
 Chernina V.Yu. — critical text revision; results interpretation;
 Valkova L.E. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Valkova M.Yu. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Popov A.L. — critical text revision; results interpretation;
 Kudryavtsev A.V. — work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Grjibovski A.M. — methodology development; work analysis; critical text revision; results interpretation;
 Gombolevskiy V.A. — critical text revision; results interpretation;
 Valkov M.Yu. — scientific supervision; research concept development; methodology development; critical text revision; results interpretation; final manuscript approval.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276(Ил.).-ISBN 978-5-85502-298-8. [Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shahzadova. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia., 2024. 2024; 276(ill).-ISBN 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon: IARC; 2024 [cited 2025 Feb 14].-URL: <https://gco.iarc.fr/en>
3. Kc M., Fan J., Hyslop T., et al. Relative burden of cancer and noncancer mortality among long-term survivors of breast, prostate, and colorectal cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(7): e2323115.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
4. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., et al. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным архангельского областного канцер-регистра. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020; 7(4): 175-182.-DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-4-14. [Valkova L.E., Levit M.L., Merabishvili V.M., et al. Cancer mortality trends after implementation of the national programme for dispensarization of certain groups of the adult population: a population-based study from Arkhangelsk, North-Western Russia. *Res Pract Med J*. 2020; 7(4): 175-82.-DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-4-14 (In Rus)].
5. Zaorsky N.G., Churilla T.M., Egleston B.L., et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol*. 2017; 28(2): 400-7.-DOI: 10.1093/annonc/mdw604.
6. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., et al. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017; 24(5): 54-62.-DOI:10.33396/1728-0869-2017-5-54-62. [Valkov M.Yu., Karpunov A.A., Coleman M.P., et al. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Hum Ecol*. 2017; 24(5): 54-62.-DOI: 10.33396/1728-0869-2017-5-54-62 (In Rus)].
7. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-75.-DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
8. Barchuk A., Tursun-Zade R., Nazarova E., et al. Completeness of regional cancer registry data in Northwest Russia 2008-2017. *BMC Cancer*. 2023; 23(1): 994.-DOI: 10.1186/s12885-023-11492-z.
9. Bray F., Colombet M., Aitken J.F., et al., editors. Cancer incidence in five continents, Vol. XII. Lyon: IARC. 2023. (IARC CancerBase No. 19).-URL: <https://ci5.iarc.who.int> (2024 Sep 29).
10. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения. Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу. Интернет-ресурс.-URL: <https://29.rosstat.gov.ru/population11> (09.14.2024). [Federal State Statistics Service. Fertility, mortality and natural population growth. Arkhangelsk: Rosstat. 2024.-URL: <https://29.rosstat.gov.ru/population11> (09.14.2024) (In Rus)].
11. Koepsell T.D., Weiss N.S. Epidemiologic methods: studying the occurrence of illness. New York: Oxford University Press; 2003.-ISBN 0199387788, 9780199387786.

12. Dean A.G., Sullivan K.M., Soe M.M. OpenEpi: open source epidemiologic statistics for public health. 2013.-URL: <http://www.OpenEpi.com> (2024 Nov 7).
13. Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016; 133(11): 1104-14.-DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
14. Yang P., Zheng Y., Chen J., et al. Immediate risk of non-cancer deaths after a cancer diagnosis. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 963.-DOI: 10.1186/s12885-021-08707-6.
15. Strongman H., Gadd S., Matthews A., et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1041-54.-DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31674-5.
16. Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M., et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019; 40(48): 3889-97.-DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766.
17. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(8): 474-502.-DOI: 10.1038/s41569-020-0348-1.
18. Jerusalem G., Lancellotti P., Kim S.B. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 177(2): 237-50.-DOI: 10.1007/s10549-019-05303-y.
19. Wu B.B., Leung K.T., Poon E.N. Mitochondrial-targeted therapy for doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1912.-DOI: 10.3390/ijms23031912.
20. Vater L.B., Lefebvre B., Turk A., Clasen S.C. Fluoropyrimidine cardiotoxicity: incidence, outcomes, and safety of rechallenge. *Curr Oncol Rep*. 2022; 24(7): 943-50.-DOI: 10.1007/s11912-022-01256-6.
21. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000; 22(4): 263-302.-DOI: 10.2165/00002018-200022040-00002.
22. Padegimas A., Clasen S., Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30(1): 22-8.-DOI: 10.1016/j.tcm.2019.01.006.
23. Gao F., Xu T., Zang F., et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: molecular mechanisms, clinical management and innovative treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2024; 18: 4089-116.-DOI: 10.2147/DDDT.S469331.
24. Mani K.A., Wu X., Spratt D.E., et al. A population-based study of COVID-19 mortality risk in US cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2024; 116(8): 1288-93.-DOI: 10.1093/jnci/djae086.
25. Han Y., Li N., Zhang Y., et al. Epidemiology and risk factors for adult gliomas died by respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Neurosurg Rev*. 2024; 47(1): 700.-DOI: 10.1007/s10143-024-02943-7.
26. Инструкция по применению Гам-КОВИД-Вак. Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.-URL: <https://www.vidal.ru/drugs/gam-covid-vac?ysclid=m762rfhjtf27224802> (15.02.2025). [Ministry of Health of the Russian Federation. Instructions for use Gam-COVID-Vac Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. 2025.-URL: <https://www.vidal.ru/drugs/gam-covid-vac?ysclid=m762rfhjtf27224802> (15.02.2025) (In Rus)].
27. U.S. Food and Drug Administration. Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Enabled Medical Devices. Silver Spring: FDA; 2024.-URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-aiml-enabled-medical-devices> (2024 Dec 27).
28. Вальков М.Ю., Гржибовский А.М., Кудрявцев А.В., Гомбелевский В.А., et al. Использование искусственного интеллекта для прогнозирования и предотвращения неонкологической смертности у онкологических больных: протокол исследования АРИЛИС. *Экология человека*. 2024; 31(4).-DOI: 10.17816/humeco635357. [Valkov M.Yu., Grjibovsky A.M., Kudryavtsev A.V., et al. Utilizing artificial intelligence to predict and prevent non-oncological mortality in cancer patients: the ARILUS study protocol. *Hum Ecol*. 2024; 31(4).-DOI: 10.17816/humeco635357 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 28.03.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 22.04.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Дмитрий Дмитриевич Громов / Dmitry D. Gromov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>; eLibrary SPIN: 5390-7912.

Петр Андреевич Курчатов / Petr A. Kurchatov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0598-2387>.

Оксана Анатольевна Афиногенова / Oksana A. Afinogenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7911-1718>; eLibrary SPIN: 4384-5084.

Мария Андреевна Заярная / Maria A. Zayarnaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8680-1928>.

Максим Андреевич Богданов / Maksim A. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-3469-658X>.

Дмитрий Васильевич Богданов / Dmitry V. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>; eLibrary SPIN: 2507-1354; Author ID (Scopus): 57964253300.

Андрей Андреевич Дяченко / Andrey A. Dyachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>.

Екатерина Александровна Назарова / Ekaterina A. Nazarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0634-528X>; eLibrary SPIN: 2335-8338.

Елена Федоровна Потехина / Elena F. Potekhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-4244>.

Анна Викторовна Агаева / Anna V. Agaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>; eLibrary SPIN: 6186-7539.

Анна Андреевна Елизарова / Anna A. Elizarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2021-9586>.

Михаил Евгеньевич Буланов / Mikhail E. Bulanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6560-5751>.

Анна Александровна Мелдо / Anna A. Meldo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-9901>; eLibrary SPIN: 7434-6468.

Валерия Юрьевна Чернина / Valeria Yu. Chernina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0302-293X>; eLibrary SPIN: 8896-8051.

Людмила Евгеньевна Валькова / Ludmila E. Valkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>; eLibrary SPIN: 7044-1926.

Михаил Юрьевич Верещагин / Mikhail Yu. Vereschagin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-1802>; eLibrary SPIN: 3318-0830.

Александр Леонидович Попов / Aleksandr L. Popov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5505-648X>; eLibrary SPIN: 4543-0978.

Александр Валерьевич Кудрявцев / Alexander V. Kudryavtsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8902-8947>; eLibrary SPIN: 9296-2930; ResearcherID: C-8817-2013; Scopus Author ID: 55345249700.

Андрей Мечиславович Гржибовский / Andrej M. Grjibovski / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>; eLibrary SPIN: 5118-0081; Scopus Author ID: 6603352929; ResearcherID: B-9815-2016.

Виктор Александрович Гомболевский / Victor A. Gomboleviskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-1315>; ResearcherID: J-3389-2017; Scopus Author ID: 57204359134.

Михаил Юрьевич Вальков / Mikhail Yu. Valkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>; eLibrary SPIN: 8608-8239; Scopus Author ID: 6506508968; ResearcherID: L-4441-2018.





© П.А. Курчатова^{1,2}, Д.В. Богданова^{1,2}, Е.Ф. Потехина², А.В. Березина^{1,2},
 О.М. Вторая¹, М.Ю. Вальков^{1,2}

Время до начала хирургического лечения при раке желудка среди радикально прооперированных больных как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

© Petr A. Kurchatov^{1,2}, Dmitry V Bogdanov^{1,2}, Elena F. Potekhina², Andrey V Berezin^{1,2},
 Olga M. Vtoraya¹, Mikhail Yu. Valkov^{1,2}

Time to Surgery for Radical Resection Patients as a Survival Predictor in Gastric Cancer: A Population-Based Study

¹Northern State Medical University Of The Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, the Russian Federation
²Arkhangelsk Clinical Oncology Center, Arkhangelsk, the Russian Federation

Введение. Рак желудка (РЖ) является одним из самых агрессивных среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. Отсрочка начала лечения после морфологической диагностики определенных онкологических заболеваний может негативно сказаться на прогнозе выживания.

Цель. Оценить влияние времени от морфологического подтверждения диагноза до хирургического лечения среди радикально прооперированных больных на опухолеспецифическую выживаемость больных раком желудка по данным областного регистра рака за период с 2010 по 2023 гг., а также оценить исходы комбинированного лечения рака желудка с периоперационной химиотерапией в реальной практике.

Материалы и методы. Обезличенные данные в отношении всех случаев рака желудка были получены за период с 2010–2023 гг. Сравнивали выживаемость при времени до хирургического лечения до 7 дней (рекомендовано Программой госгарантий), 8–28, 29–56, 57–84, 85–180, 181–365 дней. Опухолеспецифическую выживаемость рассчитывали методами life tables и Kaplan – Meier. Модель пропорциональных рисков Сох была использована для коррекции влияния на опухолеспецифическую выживаемость неравномерно распределенных прогностических факторов.

Результаты. Проанализировано 1 440 случаев радикально прооперированного рака желудка. В пределах рекомендованного периода 7 дней время до хирургического лечения было у 26,9 % больных раком желудка. Пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость для всей когорты составила 47,9 %. Двухлетняя опухолеспецифическая выживаемость при использовании периоперационной ХТ у радикально прооперированных больных раком желудка II+ стадии составила 74,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 61,0–83,6 %), сравнительно с 61,9 % (95 % ДИ 58,6–65,0 %), хи-квадрат (2) 2,98, p = 0,0845. Значение времени до хирургического лечения до 7 дней было ассоциировано с наиболее низкой 5-летней опухолеспецифической выживаемостью (47,9 % против 56,5–70,5 %). В множественной регрессионной модели после поправок

Introduction. Gastric cancer (GC) remains one of the most aggressive malignancies worldwide. Delays in treatment initiation following morphological diagnosis of some oncological diseases may adversely impact survival prognosis.

Aim. To evaluate the influence of the time from diagnosis to surgery (TDTS) on tumor-specific survival (TSS) in radically resected GC patients (2010–2023), and to assess real-world GC treatment outcomes of perioperative chemotherapy combined with surgery.

Materials and Methods. We analyzed anonymized data from all GC cases treated between 2010 and 2023. Patients were stratified by TDTS: ≤7 days (per State Guarantees Program guidelines), 2–4, 5–8, 9–12 weeks, and 3–6, 7–12 months. TSS was calculated using life tables and Kaplan-Meier analysis. The Cox proportional hazards model adjusted for unevenly distributed prognostic factors.

Results. Among 1,440 radically resected GC patients, only 26.9 % underwent surgery within the recommended ≤7-day window. The 5-year TSS for the entire cohort was 47.9 %. Perioperative chemotherapy in stage II+ GC showed a 2-year TSS of 74.3 % (95 % CI: 61.0–83.6 %) vs. 61.9 % without (95 % CI: 58.6–65.0 %; chi-square (2) 2.98, p = 0.0845). The ≤7-day TDTS group had the lowest 5-year TSS (47.9 %) compared to longer delays (56.5–70.5 %). In the multiple regression model, after adjusting for stage and confounders, TDTS 8–28, 29–56, and 57–84 days had lower mortality risks vs. ≤7 days: 0.85 (95 % CI: 0.66–1.09), 0.70 (95 % CI: 0.51–0.96) and 0.75 (95 % CI: 0.44–1.28), respectively.

на стадию и другие доступные переменные риск смерти от рака желудка при времени до хирургического лечения 8–28, 29–56 и 57–84 дней составил 0,85 (95 % ДИ 0,66–1,09), 0,70 (95 % ДИ 0,51–0,96) и 0,75 (95 % ДИ 0,44–1,28), сравнительно с показателем до 7 дней.

Заключение. Клиническая практика показывает, что срок до начала специального лечения, определенный Государственными гарантиями, может быть недостаточным для проведения качественного лечения. Для окончательного подтверждения безопасности разумного отсрочивания времени начала хирургического лечения и внесения предложений в действующие клинические рекомендации требуются проспективные клинические исследования. Периоперационная химиотерапия при раке желудка в реальной практике может приводить к улучшению выживаемости, требуется большее число наблюдений.

Ключевые слова: рак желудка; время до начала хирургического лечения; периоперационная химиотерапия; выживаемость; регрессия Кокса

Для цитирования: Курчатov П.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Березин А.В., Втора́я О.М., Вальков М.Ю. Время до начала хирургического лечения при раке желудка среди радикально прооперированных больных как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 743-752.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2260

✉ Контакты: Курчатov Петр Андреевич, kurchatov.petya@yandex.ru

Введение

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место среди прочих новообразований по числу установленных случаев и смертей от рака в мире. В структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями России РЖ находится на 2 и 4 местах у мужчин и женщин соответственно [1, 2].

Время от морфологического подтверждения диагноза до начала специализированного лечения (ВНЛ) в РФ является показателем качества онкологической помощи. В России, согласно постановлению Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов», территориальная программа государственных гарантий в части определения порядка и условий предоставления медицинской помощи должна включать для пациентов с онкологическими заболеваниями 7 рабочих дней с момента гистологической верификации опухоли или с момента установления предварительного диагноза заболевания (состояния)¹.

Отсрочка начала лечения после морфологической диагностики определенных онкологических заболеваний может негативно сказаться на прогнозе выживания. В ходе пандемии

Conclusion. Current clinical practice suggests that the State Guarantees-mandated treatment initiation window may be insufficient to ensure optimal therapeutic outcomes. Prospective studies are needed to validate the safety of deliberate, well-justified delays in surgical intervention and to inform updates to clinical guidelines. Additionally, perioperative chemotherapy appears to improve survival in real-world settings, though further large-scale studies are required to confirm these findings.

Keywords: gastric cancer; time to surgery; perioperative chemotherapy; survival; Cox regression

For Citation: Petr A. Kurchatov, Dmitry V Bogdanov, Elena F. Potekhina, Andrey V Berezin, Olga M. Vtoraya, Mikhail Yu. Valkov. Time to surgery for radical resection patients as a survival predictor in gastric cancer: A population-based study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 743-752.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2260

COVID-19 были проведены исследования, направленные на изучение влияния таких задержек на результаты лечения, и их итоги были обобщены в метаанализе [3]. Согласно этому анализу, для большинства видов онкологических заболеваний увеличение времени между установлением диагноза и началом терапии, а также между различными этапами лечения связано с ухудшением прогнозов выживания. Тем не менее в некоторых исследованиях, касающихся различных форм злокачественных новообразований (ЗНО), было показано, что небольшая задержка в начале лечения не приводит к ухудшению результатов [4, 5].

Применительно к РЖ, время проведения хирургического лечения после морфологической верификации может быть существенно увеличено также в связи с все чаще применяемой неоадьювантной и периоперационной химиотерапией (НАХТ). В рандомизированном исследовании было впервые показано улучшение выживаемости у больных локализованным РЖ при использовании периоперационной схемы ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил), по сравнению с хирургическим [6]. Позднее схема FLOT (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин и доцетаксел) была признана наиболее эффективной [7, 8]. В России НАХТ также включена в стандарт лечения [9].

Эпидемиологические исследования выживаемости представляют собой анализ данных о пациентах с ЗНО в определенной местности, что позволяет оценить качество онкологической помощи в данном регионе. Для осуществления

¹ О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 год [Internet]. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. № 2497. [About the program of state guarantees of free medical care to citizens for 2023 and for the planning period 2024 and 2025. Decree of the Government of the Russian Federation of December 29, 2022 N 2497. (04.11.2024). (in Rus)].-URL: <http://static.government.ru/media/files/FQAT10fojXIUXX8cw12X7ugkeKRrGjb.pdf>.

таких анализов необходимо иметь своевременный доступ к подробным данным о пациентах с момента диагностики и на протяжении всего периода наблюдения [10, 11]. Из-за требований к полноте и качеству данных подобные исследования проводятся нечасто [12]. Архангельский областной канцер-регистр (АОКР), который ведет непрерывный учет случаев ЗНО с 2000 г. и чье качество подтверждено многочисленными международными проверками, предоставляет данные, подходящие для таких исследований. Цель исследования — на основе данных АОКР изучить опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) больных РЖ в зависимости от промежутка времени между датой установления диагноза и датой начала хирургического лечения среди радикально прооперированных пациентов в период с 2010 по 2023 гг. Другой задачей исследования мы определили оценку исходов ком-

бинированного лечения РЖ с периоперационной химиотерапией в реальной практике.

Материалы и методы

Характеристика наблюдений

В анализ включены все случаи радикального хирургического лечения РЖ, записанные в АОКР. Принципы отбора больных и методы были представлены в ранее опубликованном анализе [12], настоящее исследование является его продолжением. Коротко данные о популяции для анализа могут быть представлены следующим образом. Использовались следующие переменные: возраст, место проживания, дата постановки диагноза, код по МКБ-10, морфологический тип по коду ICDO 3.1, категория проживания (город или село), возрастные группы (до 40 лет, 40–59 лет, 60–79 лет и 80+ лет),

Таблица 1. Исходные характеристики радикально прооперированных больных раком желудка. Данные АОКР, 2010–2023

Характеристика		N	%
Пол	мужской	880	61,1
	женский	560	38,9
Возраст	0-40	32	2,2
	40-59	467	32,4
	60-79	887	61,6
	80+	54	3,8
Место проживания	город	432	30,0
	село	1008	70,0
Топография	C16.0, C16.1 — верхняя треть	104	7,2
	C16.2, C16.5 — средняя треть	779	54,1
	C16.3, C16.4 — нижняя треть	313	21,7
	C16.8 — выходящая за пределы I топографии	187	13,0
	C16.9 — неизвестна	57	4,0
Морфология	аденокарцинома ¹	1138	79,0
	рак из плохо сцепленных клеток, анапластический, недифференцированный рак ²	171	11,9
	стромальные опухоли ЖКТ ³	55	3,8
	другие морфологические подтипы ⁴	61	4,2
	неизвестна	15	1,0
Стадия	I	436	30,3
	II	387	26,9
	III	408	28,3
	IV	188	13,1
	неизвестна ⁵	21	1,4
Временной период	2010-2015	678	47,1
	2016-2019	486	33,7
	2020-2022	276	19,2
Адювантная химиотерапия	не проведена	1037	72,0
	Проведена	403	28,0
	в том числе периоперационная	95	6,7

Примечания: АОКР — Архангельский областной канцер-регистр. ¹ — морфологические коды: 8140/3, 8144/3, 8210/3, 8255/3, 8261/3, 8263/3, 8323/3. ² — морфологические коды: 8020/3, 8021/3, 8480/3, 8490/3. Поскольку глиобластома является признаком неблагоприятного прогноза [18], перстневидно-клеточный и муцинозный рак объединены с анапластическими и недифференцированными ЗНО. ³ — случаи стромальной опухоли ЖКТ (код морфологии 8936/3) вынесены в отдельную категорию, учитывая особенности патогенеза и прогноза. ⁴ — морфологические коды: 8000/3, 8001/3, 8010/3, 8070/3, 8071/3, 8075/3, 8120/3, 8230/3, 8240/3, 8246/3, 8249/3, 8560/3. ⁵ — сведения о стадии не уточнены, но имеются сведения о проведении радикальной хирургической операции.

Table 1. Baseline characteristics of radically operated patients with gastric cancer. ARCR data, 2010–2023

Characteristics		N	%
Sex	male	880	61.1
	female	560	38.9
Age	0-40	32	2.2
	40-59	467	32.4
	60-79	887	61.6
	80+	54	3.8
Place of residence	urban	432	30.0
	rural	1,008	70.0
Topography	C16.0, C16.1 – upper third	104	7.2
	C16.2, C16.5 – middle third	779	54.1
	C16.3, C16.4 — lower third	313	21.7
	C16.8 — going beyond 1 topography	187	13.0
	C16.9 — unknown	57	4.0
Morphology	adenocarcinoma ¹	1,138	79.0
	poorly adherent cell carcinoma, anaplastic, undifferentiated carcinoma ²	171	11.9
	gastrointestinal stromal tumors ³	55	3.8
	other morphological subtypes ⁴	61	4.2
	unknown	15	1.0
Stage	I	436	30.3
	II	387	26.9
	III	408	28.3
	IV	188	13.1
	unknown ⁵	21	1.4
Time period	2010-2015	678	47.1
	2016-2019	486	33.7
	2020-2022	276	19.2
Adjuvant chemotherapy	not performed	1037	72.0
	performed	403	28.0
	including perioperative	95	6.7

Notes: ARCR — Arkhangelsk Regional Cancer Registry. ¹ — Morphology codes: 8140/3, 8144/3, 8210/3, 8255/3, 8261/3, 8263/3, 8323/3. ² — Morphology codes: 8020/3, 8021/3, 8480/3, 8490/3. Since mucin production is a marker of poor prognosis [18], signet-ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma were grouped with anaplastic and undifferentiated malignancies. ³ — Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) (morphology code 8936/3) were analyzed separately due to distinct pathogenesis and prognosis. ⁴ — Morphology codes: 8000/3, 8001/3, 8010/3, 8070/3, 8071/3, 8075/3, 8120/3, 8230/3, 8240/3, 8246/3, 8249/3, 8560/3. ⁵ — Tumor stage was unspecified, but radical surgical resection was confirmed.

стадия, а также дата смерти. Интервалы времени между датой морфологического подтверждения ЗНО и началом хирургического лечения (время до хирургического лечения — ВХЛ) классифицировались следующим образом: 1) до 7 дней (рекомендуется Программой государственных гарантий); 2) от 8 до 28 дней; 3) от 29 до 56 дней; 4) от 57 до 84 дней; 5) от 85 до 180 дней и 6) от 181 до 365 дней (категории ВХЛ от 1 до 6). Записи с ВХЛ более года были признаны ненадежными и исключались из анализа выживаемости. Для оценки клинической значимости периоперационной химиотерапии была введена соответствующая переменная. Анализ выживаемости в зависимости от ВХЛ проводился на подгруппе радикально оперированных пациентов с РЖ стадии T2-4NлюбаяM0 (согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения), выбранных из базы данных АОКР. Мы включили в анализ также случаи РЖ IV стадии,

при условии наличия сведений о радикальном удалении первичной опухоли и всех проявлений ее отдаленного распространения.

Методы анализа

Для оценки влияния ВХЛ на прогноз использовали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ). В этом контексте событием считалась смерть пациента от РЖ или осложнений, связанных с его лечением. Живые пациенты были цензурированы по дате выгрузки данных из базы АОКР минус два месяца. Это было сделано для обеспечения актуальности данных о смертях, учитывая ежемесячное обновление информации о жизненном статусе пациентов через сверку с данными Медицинского информационно-аналитического центра Архангельской области. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения, цензурировались по дате последнего визита в АКОД, а умершие от других причин — по дате их смерти.

Анализ выживаемости проводился с использованием методов Каплана — Майера [13] и life tables [14], а также логрангового теста для выявления различий между подгруппами исследуемой популяции. Для учета влияния различных факторов, доступных в базе АОКР, применялась многофакторная регрессия Кокса [15]. В модель включались переменные, кодирующие эти факторы. Предыдущие исследования показали, что стадия заболевания и проведение адъювантной химиотерапии являются ключевыми прогностическими факторами, поэтому поправка на эти переменные проводилась на первом шаге регрессии [16, 17]. Затем в многофакторную модель добавляли остальные переменные. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все расчеты были проведены с помощью статистических пакетов Microsoft Excel и Stata 15.0 MP (Stata Corp., TX, USA).

Результаты

За анализируемый период с 2010 по 2023 гг. в БД АОКР было зарегистрировано 1 440 случаев радикально прооперированного РЖ, все они были включены в анализ выживаемости. Их исходные характеристики приведены в табл. 1.

Большинству больных лечение было начато в сроки до 8–28 дней после установления диагноза, более того 26,9 % (388) больных РЖ получили его в течение 7 дней после морфологической верификации. Однако значительная часть больных получила лечение в более поздние сроки. Распределение медианы времени ожидания операции у больных РЖ после морфологического подтверждения, получавших только хирургиче-

ское лечение и периоперационную химиотерапию представлено на рис. 1. Периоперационная химиотерапия применяется в АКОД с 2019 г., сразу после ее появления в Клинических рекомендациях МЗ РФ. Поскольку этот подход к лечению РЖ закономерно отодвигает сроки проведения хирургического лечения, распределение сроков ожидания операции для нее представлено отдельно.

Опухолеспецифическая выживаемость в течение 5 лет для всей анализируемой популяции пациентов с РЖ составила 38,5 % (95 % ДИ 36,6–40,4 %). Медиана времени наблюдения больных, получавших НАХТ, составила 18 мес. Показатели выживаемости после НАХТ, в сравнении с таковыми, при хирургическом лечении при II–III стадии РЖ представлены на рис. 2.

Двухлетняя ОСВ при использовании периоперационной ХТ у радикально прооперированных больных РЖ II+ стадии составила 74,3 % (95 % ДИ 61,0–83,6 %), сравнительно с 61,9 % (95 % ДИ 58,6–65,0 %), хи-квадрат (2) 2,98, $p = 0,0845$. В связи с незрелостью данных о выживаемости после сочетания радикального хирургического лечения и НАХТ с одной стороны, а также учитывая влияние этого фактора на основную анализируемую переменную, ВХЛ, с другой, дальнейший анализ ОСВ в зависимости от ВХЛ проведен на когорте 1 333 больных, получавших хирургическое лечение и его сочетание с послеоперационной ХТ. Показатели выживаемости в зависимости от ВХЛ в этой группе больных представлены на рис. 3.

Раннее начало хирургического лечения было ассоциировано с меньшей продолжительностью жизни больных. Пятилетняя ОСВ составила 47,9 % (95 % ДИ 42,4–53,2 %) у больных РЖ

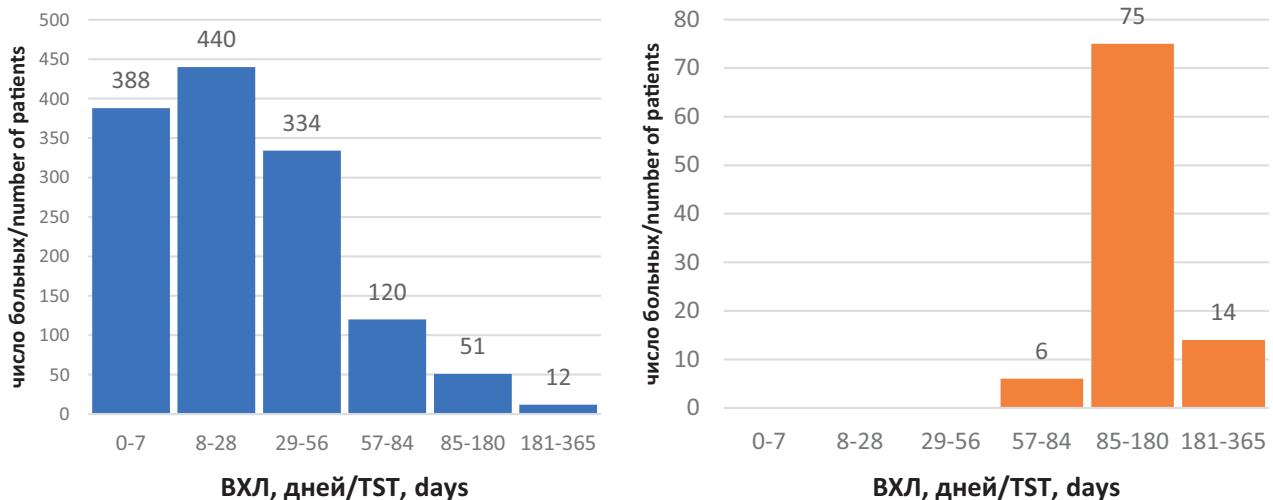


Рис. 1. Распределение времени ожидания радикального хирургического лечения (ВХЛ) рака желудка после морфологического подтверждения у больных, получавших: а) только хирургическое лечение, б) периоперационную химиотерапию. Данные АКОД, 2010–2023

Fig. 1. Time from diagnosis to radical surgery (TDTS) in gastric cancer patients treated with: а) surgery alone, or б) perioperative chemotherapy. Data source: Arkhangelsk Clinical Oncology Center (ACOC), 2010–2023

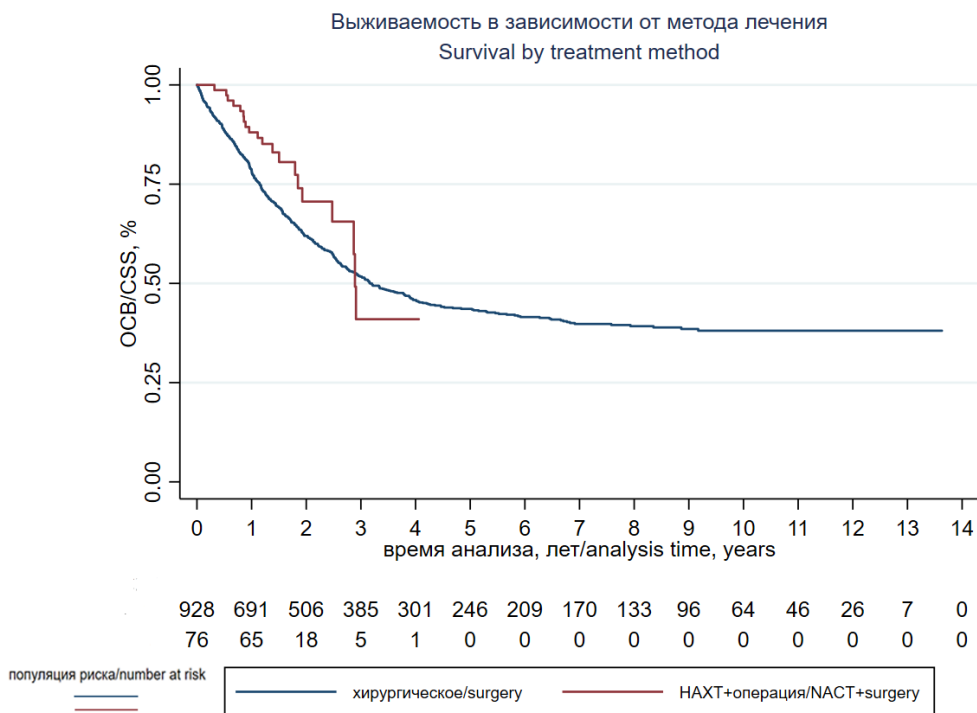


Рис. 2. Показатели опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) у больных РЖ II-III в зависимости от метода лечения. НАХТ — неoadьювантная химиотерапия
 Fig. 2. Cancer-specific survival (CSS) in stage II-III gastric cancer patients by treatment modality. NACT — neoadjuvant chemotherapy

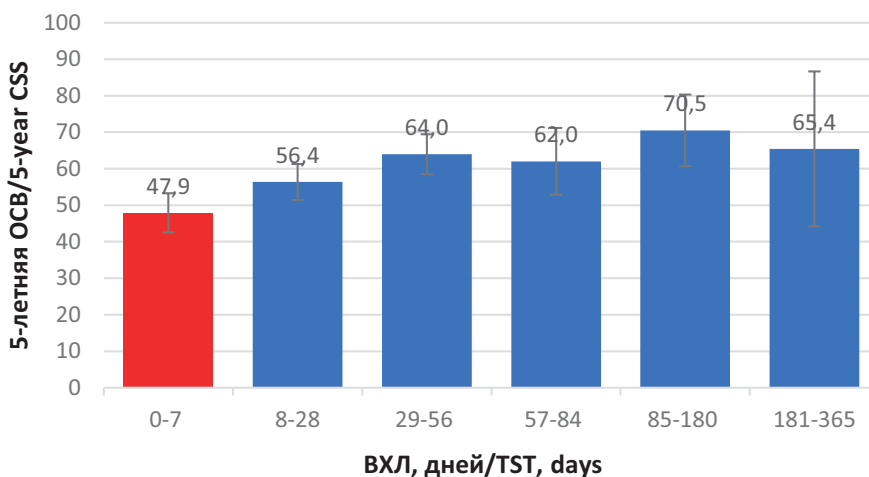


Рис. 3. Показатели 5-летней опухолеспецифической выживаемости больных ЗНО желудка в зависимости от времени начала хирургического лечения среди радикально прооперированных больных. Рекомендованный программой госгарантий срок 0–7 дней выделен красным цветом
 Fig. 3. 5-year CSS in radically resected gastric cancer patients by time to surgery. The 0–7 day window (State Guarantees Program recommendation) is highlighted in red

при ВХЛ до 7 дней, сравнительно с 56,4 (ДИ 51,2–61,1 %), при большей установленной длительности этого интервала.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа выживаемости представлены в табл. 2.

Риск смерти от РЖ в однофакторной модели ОСВ у больных, получавших лечение в срок 0–7 дней, рекомендованный Программой госгарантий был значимо, на 43–79 % выше, чем у больных, получавших лечение в более отдаленные сроки ($p < 0,01$).

Поправка на стадию изменила значения отношений рисков (ОР) смерти от РЖ, оставив значимо более благоприятным прогноз у больных, прооперированных через 8–28 и 29–56 дней, сравнительно с прооперированными в течение первой недели после морфологического подтверждения диагноза. Дополнительная поправка на проведение АХТ оставила значения ОР смерти от РЖ более благоприятными для значений ВХЛ до 8 нед. (8–56 дней), сравнительно с промежутком 0–7 дней. В многофакторной модели статистически значимо благоприятным, сравни-

Таблица 2. Регрессионный анализ ОСВ в зависимости от времени начала хирургического лечения при раке желудка. АОКР, 2010–2022 гг.

ВХЛ, дней	N	Модель 1. Однофакторный	Модель 2. Поправка на стадию	Модель 3. Поправка на стадию и проведение АХТ	Модель 4. Многофакторный (все переменные)
0–7	388	референтная 1,0			
8–28	440	0,74 (0,61–0,91)	0,77 (0,63–0,94)	0,77 (0,63–0,94)	0,76 (0,62–0,93)
29–56	334	0,61 (0,48–0,77)	0,70 (0,56–0,88)	0,70 (0,56–0,88)	0,68 (0,54–0,86)
57–84	108	0,59 (0,42–0,82)	0,83 (0,59–1,16)	0,83 (0,59–1,16)	0,80 (0,57–1,13)
85–180	51	0,55 (0,38–0,91)	0,84 (0,51–1,38)	0,85 (0,51–1,39)	0,68 (0,41–1,13)
181–365	12	0,26 (0,06–1,03)	0,38 (0,09–1,54)	0,38 (0,09–1,52)	0,43 (0,11–1,76)

Примечание: ВХЛ — время до хирургического лечения. АХТ — адьювантная химиотерапия. TTS — time to surgery, ACT — adjuvant chemotherapy.

Table 2. Regression analysis of CSS by the time of initiation of surgery treatment for gastric cancer. ARCR, 2010–2022

TTS, days	N	Model 1. Univariate	Model 2. adjustment for stage	Model 3. adjustment for stage ACT	Model 4. multivariate (all vari- ables)
0–7	388	reference 1.0			
8–28	440	0.74 (0.61–0.91)	0.77 (0.63–0.94)	0.77 (0.63–0.94)	0.76 (0.62–0.93)
29–56	334	0.61 (0.48–0.77)	0.70 (0.56–0.88)	0.70 (0.56–0.88)	0.68 (0.54–0.86)
57–84	108	0.59 (0.42–0.82)	0.83 (0.59–1.16)	0.83 (0.59–1.16)	0.80 (0.57–1.13)
85–180	51	0.55 (0.38–0.91)	0.84 (0.51–1.38)	0.85 (0.51–1.39)	0.68 (0.41–1.13)
181–365	12	0.26 (0.06–1.03)	0.38 (0.09–1.54)	0.38 (0.09–1.52)	0.43 (0.11–1.76)

Note: TTS — time to surgery, ACT — adjuvant chemotherapy.

тельно с ВХЛ 0–7 дней, остался только временной промежуток до операции 8 нед. (8–56 дней) после морфологической верификации, обеспечивающий снижение риска смерти на 24–31 %.

В многофакторной модели, наряду с ВХЛ, независимыми факторами прогноза выживаемости оказались стадия (ОР 2,49, 4,92, 9,72 и 0,96 для II, III, IV и неизвестной стадии, сравнительно с I стадией), расположение первичного очага в средней (ОР 0,70, 95 % ДИ 0,50–0,99) и нижней трети желудка (ОР 0,69, 95 % ДИ 0,47–0,99), сравнительно с расположением в верхней трети. Риск смерти от ЗНО желудка был в 10 раз ниже при гастроинтестинальных стромальных опухолях (ОР 0,10, 95 % ДИ 0,03–0,41), чем при аденокарциноме желудка. Пол и возраст значимого влияния на риск смерти от РЖ не оказали.

Обсуждение

Данный анализ, проведенный на основании реальной практики на сплошной выборке радикально прооперированных больных с локализованным РЖ из зарекомендовавшего себя высоким качеством данных Архангельского канцер-регистра [10, 11], показал, что срок проведения специализированного хирургического лечения в пределах одной недели был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Программа государственных гарантий определяет этот период

для начала любого специализированного лечения, но только хирургическое удаление опухоли является необходимым условием для излечения при РЖ [9]. В нашем анализе, охватывавшем все наблюдения РЖ в АО с 2010–2023 гг., промежуток ВХЛ 1–7 дней был соблюден у 27 % больных РЖ. Поправка на все доступные в регистре переменные, включая стадию, проведение АХТ, возраст больных и морфологию опухоли, оставила значения ОР для опухолеспецифической выживаемости при отдаленном до двух мес. (56 дней) сроке проведения хирургического лечения более благоприятными, сравнительно с ВХЛ 1–7 дней.

Логика введения недельного срока до начала специализированного лечения понятна, она связана с опасением, что опухоль может прогрессировать при большой отсрочке начала лечения. В то же время понятно, что качество подготовки больного к хирургическому лечению может оказать влияние на его непосредственные и отдаленные исходы. Больным РЖ необходимо обследование для установления степени тяжести сопутствующей патологии и ее коррекцию, что напрямую влияет на выбор объема хирургического вмешательства [9].

Учитывая спектр факторов риска РЖ, включающий употребление крепкого алкоголя, курение, диету, богатую солью [9], к моменту установления диагноза, больные могут иметь тяжелую

сопутствующую патологию, обусловленную этими же факторами. Значительной части из них необходима предоперационная подготовка для уменьшения риска осложнений после проведенного хирургического вмешательства. При этом больные с недостаточно компенсированным нутритивным статусом перед операцией имеют более низкую общую и безрецидивную выживаемость и более высокую частоту осложнений хирургического лечения [19]. В нашем анализе 51 пациент получили радикальное хирургическое лечение спустя 3 мес. после верификации, а 12 пациентов — спустя полгода и более. В рамках популяционного анализа, основанного на данных регистра рака, который не собирает сведения о сопутствующей патологии больных, осложнениях течения основного заболевания и т. п., невозможно установить причины такой значительной задержки во времени проведения операции. Такая значительная отсрочка операции, тем не менее, не привела к ухудшению выживаемости больных. Требуется отдельный анализ в рамках углубленного эпидемиологического исследования на совмещенной БД популяционного и госпитального регистров.

В клинических рекомендациях авторитетных врачебных сообществ нет указания на то, какие сроки проведения хирургического лечения после морфологической верификации являются оптимальными [20–24]. При этом все большая часть больных операбельным РЖ получает неоадьювантную ХТ, чаще в составе периоперационной ХТ, что приводит к увеличению промежутка между верификацией опухоли и началом операции (4 курса FLOT или FOLFOX, либо 3 курса XELOX проводят за 11–12 нед.), но при этом к существенному улучшению выживаемости [9]. Значительная часть, 79 % больных РЖ в нашем анализе, получивших периоперационную химиотерапию, а затем полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование перед операцией, были прооперированы через 85 и более дней после морфологической верификации диагноза. В нашем исследовании проиллюстрирован начальный опыт введения этого подхода в рутинной клинической практике. Несмотря на сдвиг сроков хирургического лечения на более чем два месяца, показатели выживаемости больных РЖ II–III стадии после НАХТ оказались выше, чем при хирургическом лечении, хотя различия не достигли статистической значимости в связи со сравнительно небольшим числом наблюдений с периоперационной ХТ. В последующих анализах с включением большего числа больных РЖ, получивших периоперационную ХТ и более длительным сроком наблюдения, мы планируем оценить эффективность этого подхода сравнительно с хирургическим лечением, либо

его сочетанием с адьювантной ХТ в рамках популяционного анализа.

В нашем исследовании поправка на стадию, проведение АХТ и все доступные в регистре рака переменные практически не привела к существенному изменению риска смерти от РЖ. Это может свидетельствовать о том, что РЖ в большинстве случаев не прогрессирует в течение нескольких недель и даже месяцев после морфологического исследования.

Достоинством нашего исследования является его популяционный характер. Мы изучили исходы лечения всех зарегистрированных в АО больных РЖ за длительный период времени. Это может служить отражением рутинной клинической практики и практики маршрутизации больных с установленным диагнозом ЗНО.

Ограничением исследования является то, что оно не может включать важные исходные факторы, которые могли оказать влияние на время назначения лечения и на прогноз выживаемости больных. Это данные о сопутствующей патологии, конкретные детали лечения, молекулярно-биологические характеристики опухолей и др. В ретроспективном исследовании также присутствует риск ошибки отбора, заключающейся в том, что какой бы ни была причина задержки хирургического лечения, опухоль остается операбельной после морфологической верификации только у больных с неагрессивно растущей опухолью. Это потенциально подтверждается номинально низкими (но статистически не достоверными) значениями относительного риска смерти от РЖ среди 12 больных, прооперированных через 6 и более месяцев после морфологической верификации. Вместе с тем в этом исследовании мы не смогли идентифицировать исходные факторы риска, которые могли бы предсказывать агрессивное течение РЖ.

Нам не удалось идентифицировать подгруппы пациентов, которые могли бы выиграть от более раннего проведения хирургического лечения, потенциально ими могли бы оказаться больные с быстрорастущими опухолями. В частности, поправка на морфологию в регрессионной модели не изменила прогноз выживаемости. При этом на клинических моделях показано, что низкая дифференцировка РЖ, наряду с высоким уровнем маркера С19-9, связаны с большей распространенностью опухоли к моменту хирургического лечения и могут предсказывать ухудшение выживаемости [25].

В дальнейшем мы планируем изучить значение времени до начала специального лечения в рамках углубленных эпидемиологических исследований, предусматривающих объединение данных регистра с детализованными молекулярно-биологическими, диагностическими и мор-

фологическими факторами. Это потенциально может привести к выделению групп больных, которые могли бы выиграть от более раннего начала специального лечения. Для окончательного подтверждения безопасности разумного отсрочивания времени начала хирургического лечения и внесения предложений в действующие клинические рекомендации требуются проспективные клинические исследования.

Заключение

В нашем анализе было установлено, что для большинства больных РЖ потенциально безопасным промежутком времени между морфологическим подтверждением диагноза и началом радикального хирургического лечения может быть срок до двух месяцев (29–56 дней). В то же время необходим поиск подгрупп больных, нуждающихся в более раннем назначении лечения. Этот поиск возможен в рамках углубленных популяционных исследований с включением в него детальных данных о молекулярно-биологических характеристиках опухолей и о состоянии больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом от 18.10.2023 года, протокол № 07/10-23. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. This work was approved by the Ethics Committee on 18.10.2023, protocol No. 07/10-23. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Курчатов П.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Потехина Е.Ф. — сбор данных, анализ и систематизация данных, правка черновика статьи;

Богданов Д.В., Березин А.В., Вторая О.М. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Вальков М.Ю. — разработка дизайна исследования; получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Authors' Contributions

Kurchatov P.A. — conceptualized the study, collected and analyzed data, drafted the manuscript, and conducted literature review;

Potekhina E.F. — collected and analyzed data;

Bogdanov D.V., Berezin A.V., Vtoraya O.M. — collected and analyzed data, critically revised the manuscript, and edited the draft;

Valkov M.Yu. — designed the study, collected and analyzed data, wrote the manuscript, and approved the final version for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global cancer observatory. Cancer Today.-URL: <https://gco.iarc.fr/>. (12.09.2024).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., et al. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024: 276.-ISBN 978-5-85502-298-8. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., et al. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia, 2024: 276.-ISBN 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
3. Tope P., Farah E., Ali R., et al. The impact of lag time to cancer diagnosis and treatment on clinical outcomes prior to the COVID-19 pandemic: A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. *Elife*. 2023; 12: e81354.-DOI: 10.7554/eLife.81354.
4. Di Girolamo C., Walters S., Gildea C., et al. Can we assess Cancer Waiting Time targets with cancer survival? A population-based study of individually linked data from the National Cancer Waiting Times monitoring dataset in England, 2009-2013. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0201288.-DOI: 10.1371/journal.pone.0201288.
5. Visser E., Leefink A.G., van Rossum P.S., et al. Waiting time from diagnosis to treatment has no impact on survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(8): 2679-89.-DOI: 10.1245/s10434-016-5191-6.
6. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 11-20.-DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
7. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. 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): 1948-57.-DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
8. Bradley C.A. Perioperative FLOT superior to ECF/X. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16(8): 465.-DOI: 10.1038/s41571-019-0215-3.
9. Рак желудка. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. 2020.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1 (28.03.2024). [Stomach cancer. Clinical guidelines. Clinical guidelines directory: Ministry of Health of the Russian Federation. 2020.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1 (28.03.2024) (In Rus)].
10. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diag-

- nosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-1075.-DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
11. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., et al. Популяционный раковый регистр, как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017; (5): 54-62.-DOI: 10.33396/1728-0869-2017-5-54-62. [Valkov M.Yu., Karpunov A.A., Koulman M.P., et al. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human Ecology*. 2017; (5): 54-62.-DOI: 10.33396/1728-0869-2017-5-54-62 (In Rus)].
 12. Громов Д.Д., Агаева А.В., Чемакина О.В., et al. Время до начала специального лечения при опухолях репродуктивной сферы как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(2): 5-14.-DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-5-14. [Gromov D.D., Agaeva A.V., Chemakina O.V., et al. Time to treatment start as a survival predictor for reproductive system cancer: a population-based study. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(2): 5-14.-DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-5-14. (In Rus)].
 13. Kaplan E.L.; Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc*. 1958; 53(282): 457-481.-DOI: 10.2307/2281868.
 14. Cutler S.J., Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic Dis*. 1958; 8(6): 699-712.-DOI: 10.1016/0021-9681(58)90126-7.
 15. Cox D. Regression models and life-tables. *Journal of Royal Statistical Society*. 1972; 34: 187-220.-DOI: 10.1007/978-1-4612-4380-9_37.
 16. Piessen G., Messenger M., Leteurtre E., et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*. 2009; 250(6): 878-87.-DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b21c7b.
 17. Ito Y., Ohno Y., Racht B., et al. Cancer survival trends in Osaka, Japan: the influence of age and stage at diagnosis. *JJCO*. 2007; 37(6): 452-8.-DOI: 10.1093/jjco/hym047.
 18. Yuan Y., Chen Z., Chen J., et al. Mucinous gastric carcinoma: an update of clinicopathologic features and prognostic value from a retrospective study of clinical series. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11(2): 813-821.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31938170/>.
 19. Liu H., Yang X.C., Liu D.C., et al. Clinical significance of the controlling nutritional status (CONUT) score in gastric cancer patients: A meta-analysis of 9,764 participants. *Front Nutr*. 2023; 10: 1156006.-DOI: 10.3389/fnut.2023.1156006.
 20. Kim T.H., Kim I.H., Kang S.J., et al. Korean practice guidelines for gastric cancer 2022: An evidence-based, multidisciplinary approach. *J Gastric Cancer*. 2023; 23(1): 3.-DOI: 10.5230/jgc.2023.23.e20.
 21. Wang F., Zhang X., Tang L., et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023. *Cancer Commun (Lond)*. 2024; 44(1): 127-172.-DOI: 10.1002/cac2.12516.
 22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 2023; 26(1): 1-25.-DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8.
 23. Lordick F., Al-Batran S.E., Arnold D., et al. German, Austrian, and Swiss guidelines for systemic treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2024; 27(1): 6-18.-DOI: 10.1007/s10120-023-01424-y.
 24. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(2): 167-192.-DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
 25. Yin H.H., Xu M.Q., Liu B.Z., et al. Combination of preoperative CA19-9 levels, cell differentiation, and age predicts survival for patients with gastric cancer before surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(49): e28017.-DOI: 10.1097/MD.00000000000028017.

Поступила в редакцию / Received / 27.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Петр Андреевич Курчатov / Petr A. Kurchatov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0598-2387>.

Дмитрий Васильевич Богданов / Dmitry V. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>, eLibrary SPIN-code: 2507-1354, Author ID (Scopus): 57964253300.

Елена Федоровна Потехина / Elena F. Potekhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-4244>, Author ID (Scopus): 57196940441.

Андрей Владимирович Березин / Andrey V. Berezin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7505-6780>.

Ольга Михайловна Вторая / Olga M. Vtoraya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0747-4852>, Author ID (Scopus): 741776.

Михаил Юрьевич Вальков / Mikhail Yu. Valkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>, eLibrary SPIN-code: 8608-8239, Researcher ID (WOS): L-4441-2018, Author ID (Scopus): 6506508968.





© Т.Л. Нехаева¹, Н.А. Ефремова¹, А.В. Новик^{1,2}, А.Б. Данилова¹,
 П.А. Савченко^{1,2}, Б.Н. Давыденко^{1,3}, И.А. Балдуева¹

Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01*

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

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatiana L. Nekhaeva¹, Natalia A. Efremova¹, Alexey V. Novik^{1,2}, Anna B. Danilova¹,
 Polina A. Savchenko^{1,2}, Bogdan N. Davydenko^{1,3}, Irina A. Baldueva¹

The Autologous CaTeVac Dendritic Cell Vaccine in Patients with Melanoma: Final Results of the DENDRON-01 Study

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

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

³St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Иммуноterapia показала высокую эффективность при лечении меланомы, особенно с появлением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Однако генерализованная активация иммунной системы может вызывать серьезные иммуноопосредованные нежелательные явления и значительно снижать качество жизни пациентов, что особенно критично для адъювантных режимов терапии из-за высокой продолжительности лечения. В этой связи особенно актуальной представляется разработка новых безопасных и эффективных стратегий иммунотерапии меланомы.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) CaTeVac у пациентов с меланомой в адъювантном и самостоятельном режимах в сравнении с традиционными методами терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 154 пациента с морфологически верифицированным диагнозом меланомы, получавшие лечение с 2009 по 2023 г. в адъювантном (76 %) и самостоятельном (24 %) режимах. Адъювантная терапия проводилась после полной циторедукции у больных II–IV стадии с высоким риском рецидива. Самостоятельная вакциноterapia применялась только у больных с исчерпанными возможностями стандартного лечения при наличии опухолевых очагов. Оценивали общую выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования (ВДП) в сравнении с контрольной группой, а также частоту и степень выраженности побочных эффектов.

Результаты. Применение ДКВ CaTeVac в адъювантной терапии меланомы сопровождалось достоверным увеличением медианы ВДП — 15,0 против 8,6 мес. в контрольной группе ($p < 0,02$). Медиана ОВ не достигнута за более чем 10-летний период наблюдения и составила 52,5 мес. в группе контроля ($p < 0,01$). В самостоятельном режиме ДКВ CaTeVac оказалась эффективнее монокимиотерапии в

Introduction. Immunotherapy has demonstrated high efficacy in the treatment of melanoma, particularly with the advent of immune checkpoint inhibitors (ICIs). However, systemic immune activation often triggers severe immune-related adverse events (irAEs) that can substantially compromise patient quality of life — a critical concern in adjuvant settings where extended treatment durations are required. In this context, the development of novel, safer, and more targeted immunotherapeutic strategies for melanoma is of paramount importance.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of an autologous dendritic cell vaccine (DCV) CaTeVac in melanoma patients, assessing its performance both as adjuvant therapy and standalone treatment in comparison with conventional therapeutic approaches.

Materials and Methods. The study enrolled 154 patients with histologically confirmed melanoma who received DCV treatment between 2009 and 2023. Patients were treated in adjuvant (76 %) or therapeutic (24 %) settings. Adjuvant therapy was administered following complete cytoreduction in stage II–IV patients with high recurrence risk. Therapeutic DCV was reserved for patients with measurable disease who had exhausted standard treatment options. The endpoints included overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and the frequency and severity of adverse events, evaluated in comparison with a historical control group.

Results. In the adjuvant setting, administration of the CaTeVac DCV led to a statistically significant improvement in median PFS (15.0 vs. 8.6 months in controls ($p < 0.02$). The median OS in the CaTeVac cohort remained unreached after more than 10 years of follow-up vs. 52.5 months for controls ($p = 0.01$). For patients receiving standalone treatment, CaTeVac showed modest but statistically superior PFS versus

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous>

отношении ВДП (медиана — 2,5 и 2,3 мес. соответственно; $p < 0,05$) и не отличалась по ОБ (медиана — 12,4 и 11,4 мес. соответственно; $p > 0,05$). Кроме того, иммунотерапия ДКВ характеризовалась высоким профилем безопасности: 64 % циклов проведены без побочных эффектов. В 45,1 % циклов терапии встречалась лихорадка 1-й (40,8 %), 2-й (4 %) и 3-й (0,3 %) степени. Болевой синдром, аллергические и местные реакции, лабораторные отклонения наблюдались в < 5 % циклов лечения.

Заключение. ДКВ CaTeVac демонстрирует клиническую эффективность, высокий профиль безопасности и может быть рекомендована для адъювантной терапии больных меланомой. CaTeVac в самостоятельном режиме превосходит по эффективности традиционные режимы монохимиотерапии распространенных форм заболевания и может быть рассмотрена в качестве компонента персонализированной иммунотерапии в дальнейших клинических исследованиях.

Ключевые слова: меланома; аутологичная дендритноклеточная вакцина; CaTeVac; 15-летний опыт; адъювантная терапия; персонализированная терапия

Для цитирования: Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., Данилова А.Б., Савченко П.А., Давыденко Б.Н., Балдуева И.А. Применение аутологичной дендритноклеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 753-764.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437

✉ Контакты: Нехаева Татьяна Леонидовна, nehaevat151274@mail.ru

Введение

Меланома остается одним из наиболее агрессивных онкологических заболеваний, характеризующихся высокой частотой метастазирования и неблагоприятным прогнозом при распространенном характере опухолевого процесса. В России ежегодно регистрируется 10–12 тыс. случаев меланомы: так, в 2023 г. заболеваемость составила 9,07 на 100 тыс. населения, летальность — 2,9 на 100 тыс. населения [1]. Выдающиеся успехи последних лет, связанные с применением ингибиторов контрольных точек (ИКТ), подтвердили, что именно иммунотерапия является наиболее эффективным методом лечения меланомы. Применение пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-716 показало значительное улучшение безрецидивной выживаемости у пациентов с резецированной меланомой стадии ПВ/ПС [2]. Аналогичные результаты получены в исследовании CheckMate-76K с ниволумабом [3]. Вместе с тем проблема первичной и вторичной резистентности к лечению по-прежнему актуальна. Механизмы резистентности к ИКТ включают низкую иммуногенность опухоли, нарушение презентации антигенов через МНС I класса, потерю экспрессии дифференцировочных антигенов и активацию иммуносупрессивного микроокружения [4]. Кроме того, терапия ИКТ часто сопровождается развитием тяжелых нежелательных явлений, значительно снижающих качество жизни пациентов. В этой связи особенно актуаль-

ной представляется разработка новых безопасных и эффективных стратегий иммунотерапии меланомы, способных индуцировать поликлональный долговременный иммунный ответ при минимальной токсичности. Одним из наиболее перспективных подходов в данном направлении представляются дендритноклеточные вакцины (ДКВ) [5]. Дендритные клетки (ДК) — высокоспециализированные антигенпрезентирующие клетки, играющие ключевую роль в инициации и регуляции адаптивного иммунного ответа. Основная задача иммунотерапии ДКВ — усиление презентации опухолеассоциированных и опухолеспецифичных антигенов для индукции противоопухолевого иммунного ответа. В отличие от блокады контрольных точек, которая снимает иммуносупрессию, дендритноклеточные вакцины активно стимулируют иммунную систему к распознаванию и уничтожению опухолевых клеток [6].

Conclusion. The CaTeVac dendritic cell vaccine demonstrates both clinical efficacy and an excellent safety profile, establishing it as a promising therapeutic option for adjuvant melanoma treatment. In the standalone setting, CaTeVac outperformed conventional monochemotherapy in advanced-stage disease and may serve as a component of personalized immunotherapy in further clinical studies.

Keywords: melanoma; autologous dendritic cell vaccine; CaTeVac; fifteen years of experience; adjuvant therapy; patient-specific therapy

For Citation: Tatiana L. Nekhaeva, Natalia A. Efremova, Alexey V. Novik, Anna B. Danilova, Polina A. Savchenko, Bogdan N. Davydenko, Irina A. Baldueva. The use of the autologous CaTeVac dendritic cell vaccine in patients with melanoma: final results of the DENDRON-01 study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 753-764.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437

ной представляется разработка новых безопасных и эффективных стратегий иммунотерапии меланомы, способных индуцировать поликлональный долговременный иммунный ответ при минимальной токсичности. Одним из наиболее перспективных подходов в данном направлении представляются дендритноклеточные вакцины (ДКВ) [5]. Дендритные клетки (ДК) — высокоспециализированные антигенпрезентирующие клетки, играющие ключевую роль в инициации и регуляции адаптивного иммунного ответа. Основная задача иммунотерапии ДКВ — усиление презентации опухолеассоциированных и опухолеспецифичных антигенов для индукции противоопухолевого иммунного ответа. В отличие от блокады контрольных точек, которая снимает иммуносупрессию, дендритноклеточные вакцины активно стимулируют иммунную систему к распознаванию и уничтожению опухолевых клеток [6].

Персонализированные противоопухолевые вакцины на основе ДК демонстрируют высокий профиль безопасности и способность индуцировать специфический Т-клеточный ответ [7]. Метаанализ клинических исследований показал, что дендритноклеточные вакцины, активированные опухолевыми лизатами, демонстрируют статистически значимое улучшение общей выживаемости в сравнении с контрольными группами [8]. Современные исследования подтверждают перспективность дендритноклеточных платформ для доставки неоантигенов [9].

Технология CaTeVac основана на использовании аутологичных дендритных клеток, нагруженных широким спектром опухолевых антигенов запатентованного клеточного продукта IRTAN-2018 [10]. Такой подход обеспечивает презентацию множественных эпитопов и снижает риск развития резистентности по сравнению с пептидными вакцинами, направленными на отдельные антигены.

Настоящее исследование представляет финальный анализ 15-летнего опыта применения аутологичной DC-вакцины CaTeVac у пациентов с меланомой (DENDRON-01) и является крупнейшим исследованием ДКВ в России.

Материалы и методы

В рамках исследования DENDRON-01 проанализирован уникальный опыт клинического применения аутологичной противоопухолевой ДКВ.

Дизайн исследования DENDRON-01 представлен на рис. 1.

В исследование после подписания информированного согласия было включено 288 пациентов, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2009 по 2023 г. с морфологически верифицированными диагнозами меланомы и саркома мягких тканей (СМТ). Пациенты получали терапию в адъювантном режиме, после полной циторедукции и в самостоятельном режиме, когда иммунотерапия дендритно-клеточной вакциной CaTeVac применялась при исчерпанных возможностях стандартных методов лечения.

В этой статье мы представляем результаты анализа эффективности иммунотерапии CaTeVac у 154 пациентов с меланомой: 117 из них (76 %) получали ДКВ в адъювантном, а 37 (24 %) — в самостоятельном режиме. Медиана возраста пациентов составила 52 года.

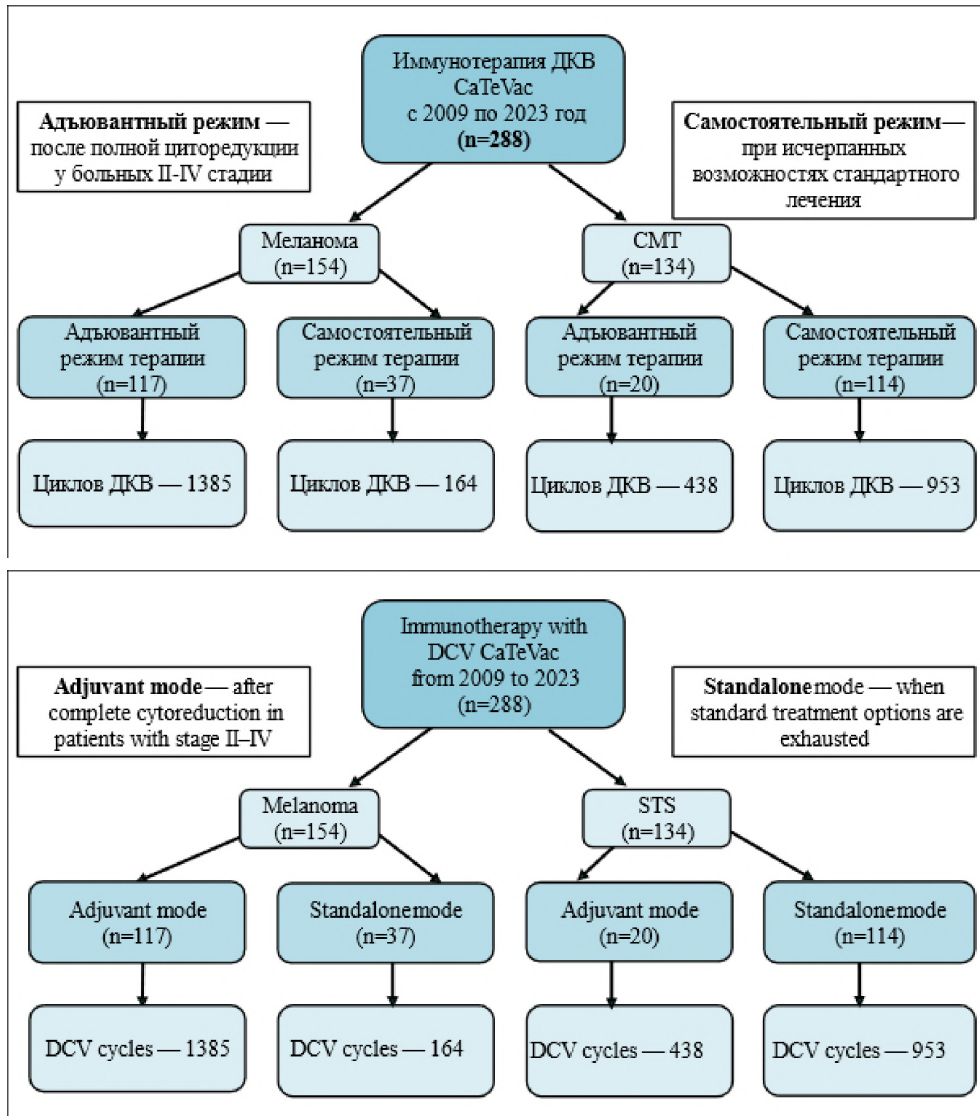


Рис. 1. Дизайн исследования DENDRON-01
Fig. 1. DENDRON-01 research design

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Режим терапии	Меланома	
	Адьювантный (А)	Самостоятельный (С)
Количество больных	117 (76 %)	37 (24 %)
Возраст, лет		
Медиана	52	52
Диапазон	18–85	18–84
Пол		
Мужской	50 (43 %)	14 (38 %)
Женский	67 (57 %)	23 (62 %)
Стадия		
II	16 (14 %)	0 (0 %)
III	57 (49 %)	7 (19 %)
IV	44 (37 %)	30 (81 %)
Циклы ДКВ		
Количество циклов проведения ДКВ	1385	164
Диапазон кол-ва проведенных циклов ДКВ у одного пациента	1–50	1–22
Наблюдение за больными		
Медиана длительности, мес.	42,7	10,1
Мин., мес.	1,2	1
Макс., мес.	180,3	146,5

Примечание: А — адьювантный режим терапии; С — самостоятельный режим терапии.

Table 1. Patient Characteristics

Treatment Mode	Melanoma	
	Adjuvant (A)	Standalone (S)
Number of Patients	117 (76 %)	37 (24 %)
Age (years)		
Median	52	52
Range	18–85	18–84
Sex		
Male	50 (43 %)	14 (38 %)
Female	67 (57 %)	23 (62 %)
Stage		
II	16 (14 %)	0 (0 %)
III	57 (49 %)	7 (19 %)
IV	44 (37 %)	30 (81 %)
DCV Cycles		
Total cycles administered	1385	164
Range per patient	1–50	1–22
Follow-up (months)		
Median	42.7	10.1
Minimum	1.2	1
Maximum	180.3	146.5

Note: A — Adjuvant therapy mode; S — Standalone therapy mode.

Адьювантная терапия проводилась после полной циторедукции больным меланомой II–IV стадии с высоким риском рецидива. Самостоятельная вакциноterapia применялась только пациентам с исчерпанными стандартами терапии при наличии опухолевых очагов.

Полная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В группе с адьювантным режимом терапии преобладали пациенты со II–III стадией заболевания (78 %), в то время как в группе самостоятельной терапии большинство составляли пациенты с IV стадией (65 %).

Основными критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; гистологически подтвержденный диагноз меланомы, стадия заболевания — II–IV, удовлетворительное или относительно удовлетворительное состояние больных (0–2 балла по шкале ECOG), проведение ранее стандартной терапии заболевания, удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга, отсутствие противопоказаний к проведению системного лекарственного лечения.

Критериями исключения являлись: беременность или кормление грудью, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, терапия системными кортикостероидами и/или другими иммунодепрессантами в течение четырех недель до визита скрининга или высокая вероятность необходимости их применения на протяжении исследования для лечения интеркуррентной патологии, наличие острого инфекционного процесса, наличие воспалительного процесса либо рубцовых изменений кожи в местах предполагаемого введения вакцины, аутоиммунные заболевания (кроме витилиго), психиатрические расстройства или неспособность больного следовать процедурам исследования и предоставить информированное согласие.

Критерии прекращения участия в исследовании: рентгенологически или клинически подтвержденные данные, свидетельствующие о прогрессировании опухоли (использовалась система RECIST 1.1 [11]); отказ больного от продолжения участия в исследовании; невыполнение пациентом процедур исследования; развитие заболеваний или состояний, препятствующих продолжению участия больного в исследовании.

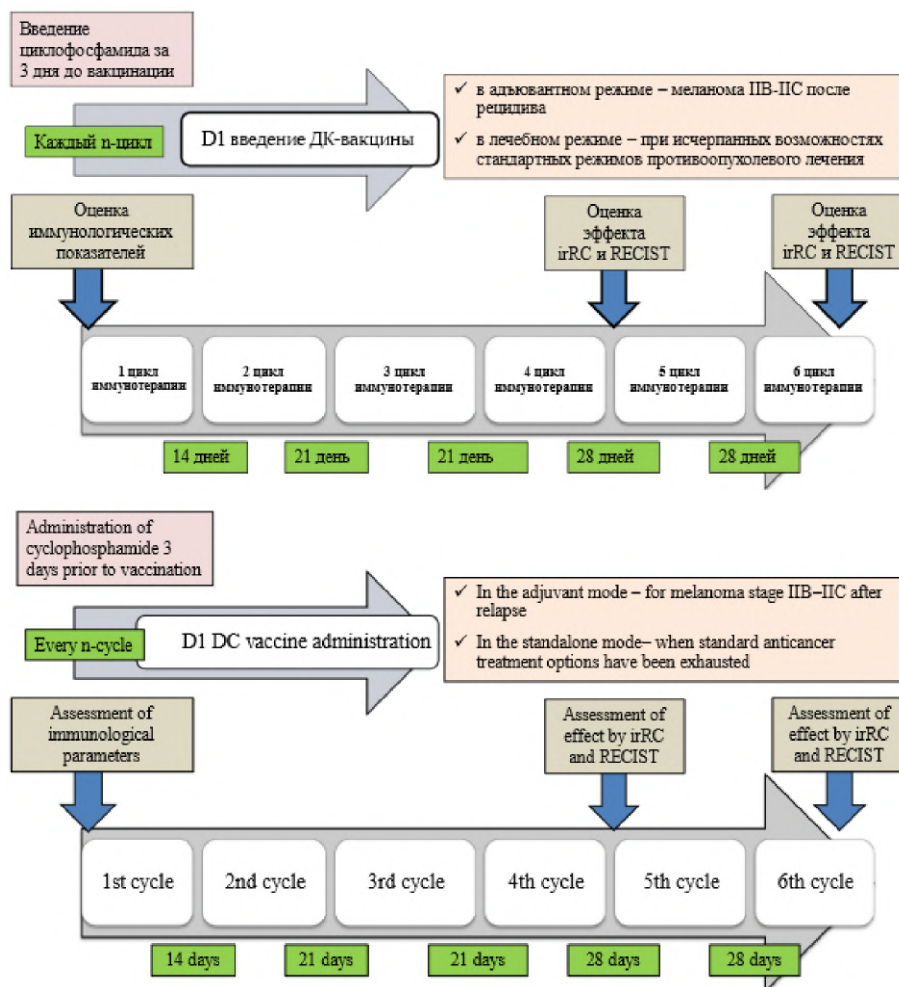


Рис. 2. Схема иммунотерапии
Fig. 2. Immunotherapy scheme

От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Противоопухолевая вакцина представляет собой суспензию аутологичных ДК пациента, нагруженных опухолевыми антигенами *in vitro*. [5]. Механизм действия состоит в генерации специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа на опухолевые антигены, представленные ДК, вследствие которого происходит уничтожение клеток опухоли.

Технология приготовления вакцины на основе аутологичных ДК заключается в дифференцировке ДК из адгезионной моноцитарной фракции (CD14⁺) периферической крови больных. Ростовые факторы и факторы дифференцировки — GM-CSF (72 нг/мл) и IL-4 (20 нг/мл) (CellGenix, Германия), вносили на 1-й, 3-й и 5-й дни культивирования [5].

Для нагрузки и специфической активации незрелых ДК (CD14⁺CD1a⁺) на 7-й день добавляли коктейль лизированных опухолевых клеток клеточного продукта IRTAN-2018 [10] в соотношении одна ДК и три лизированные опухолевые клетки; ростовые факторы: GM-CSF (72 нг/мл), IL-4 (20 нг/мл).

Через 48 ч ДК (CD1a⁺CD83⁺) собирали, осаждали центрифугированием [10]. Подсчет количества и оценку жизнеспособности ДК осуществляли с помощью автоматического счетчика клеток Countess™ (Invitrogen, Корея) и 0,4 % трипанового синего (Sigma, США).

ДКВ вводили внутривенно паравerteбрально, в четыре точки на расстоянии 3 см друг от друга, в дозе не менее 9 млн клеток. Схема иммунотерапии ДКВ представлена на рис. 2.

В соответствии с разработанным режимом, вакцины вводили с интервалом две недели в первые два месяца лечения, затем — один раз в 28 дней. За три дня до введения ДКВ все пациенты получали циклофосфамид 300 мг внутривенно капельно с иммуномодулирующей целью. При проведении адьювантной терапии в отсутствие прогрессирования лечение продолжали до года ежемесячно с увеличением интервалов между введениями до 3 мес. на втором году лечения с последующим завершением иммунотерапии и переходом под динамическое наблюдение. В самостоятельном режиме лечение проводилось до прогрессирования процесса по системе RECIST 1.1 или непереносимой токсичности.

Для сравнения эффективности проведенного лечения были проанализированы результаты терапии меланомы у 1243 пациентов, получавших лечение в указанный период времени и включенных в регистр исследования REGATA [12]. Для контроля адьювантного режима терапии были выбраны 160 человек, группу контроля для самостоятельного режима иммунотерапии

ДКВ составили 1083 пациента, получавшие различные терапевтические композиции по поводу распространенного опухолевого процесса. Использовались интерфероны, ингибиторы контрольных точек, таргетные препараты, полихимиотерапия и химиотерапия в монорежиме. Выборку осуществляли по следующим параметрам: морфологически верифицированный диагноз меланомы, стадия заболевания, вид терапии (самостоятельная или адьювантная).

Расчет показателей выживаемости производили от начала этапа лечения (для адьювантной терапии — от первого хирургического вмешательства, для самостоятельного лечения — от первого введения ДКВ). При проведении анализа ОВ оценивали до смерти больного от любой причины. ВДП заболевания — от момента начала вакцинотерапии до прогрессирования заболевания по системе RECIST 1.1 [11].

Статистический анализ. Статистические гипотезы рассчитывали отдельно для адьювантного и самостоятельного применения CaTeVac с использованием сведений, доступных на момент начала исследования.

В адьювантном режиме предполагалось сравнение с данными реальной клинической практики. Исходя из статистических сведений о выживаемости больных меланомой II–III стадией [13], мы оценивали вероятность смерти пациентов в первый год как 0,375. При запланированном уровне альфа-ошибки 0,05 и бета-ошибки 0,2, уровне цензурирования в 30 % и медиане наблюдения 3,5 года для подтверждения относительного риска смерти больных с адьювантным применением вакцин достаточно было включить 118 пациентов в исследовательскую группу и не менее 1 862 пациентов в группу контроля (допускалось неравномерное соотношение больных в экспериментальной и контрольной группах как 21 : 29) [14]. Первичными конечными точками была общая выживаемость (ОВ), вторичными — выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Для расчета необходимого числа пациентов при самостоятельном применении вакцин использовался дизайн Флеминга [15]. Поскольку стандартным методом терапии в то время считалась химиотерапия, мы предполагали, что эффективность вакцин должна быть не ниже 10 % и составлять примерно 30 % при оценке частоты объективного ответа. Для двухстадийного дизайна при альфа-ошибке в 0,05 и бета-ошибке в 0,2 в исследование планировалось включить 37 больных. При этом не менее чем у двух из 20 больных на первом этапе должны были наблюдаться частичные ответы для продолжения исследования, а общее число объективных ответов для опровержения нулевой гипотезы о неэффективности терапии должно было быть равно семи.

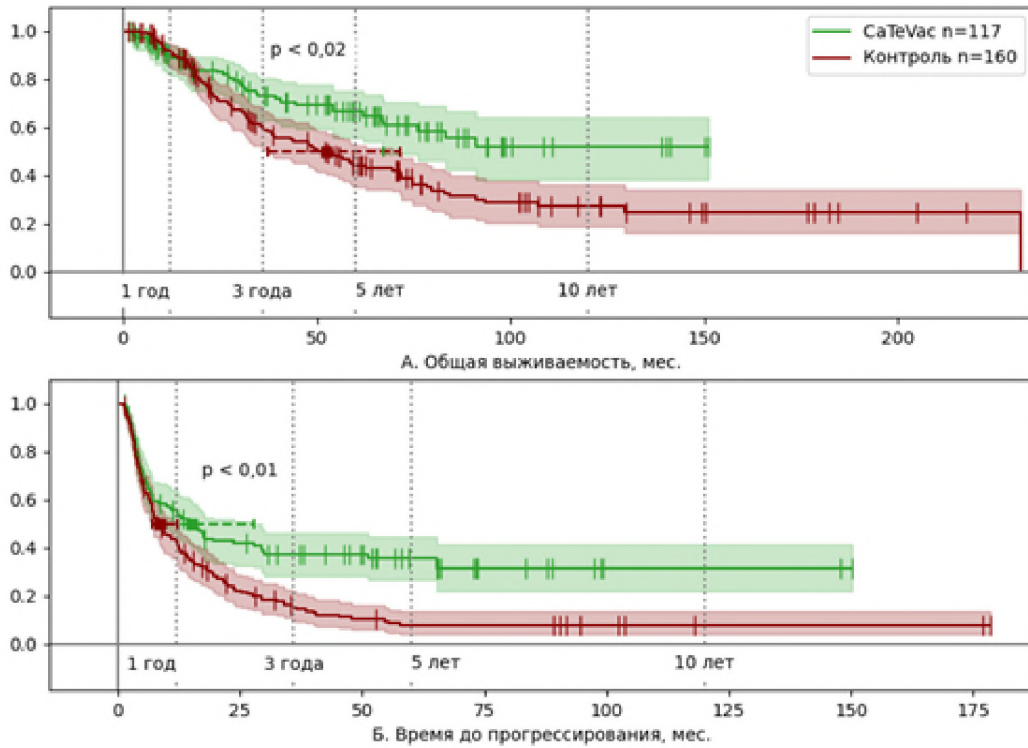


Рис. 3. Адьювантный режим иммунотерапии: 3, А — общая выживаемость; 3, Б — время до прогрессирования. ■ — пациенты, получавшие иммунотерапию CaTeVac; ■ — пациенты, получавшие другие варианты адьювантной терапии (ингибиторы контрольных точек, таргетную терапию, интерфероны)
 Fig. 3. Outcomes of adjuvant immunotherapy: 3, А — Overall survival; 3, Б — Progression-free survival. ■ — Patients receiving CaTeVac immunotherapy; ■ — Patients receiving standard adjuvant therapies (checkpoint inhibitors, targeted agents, or interferon-based regimens)

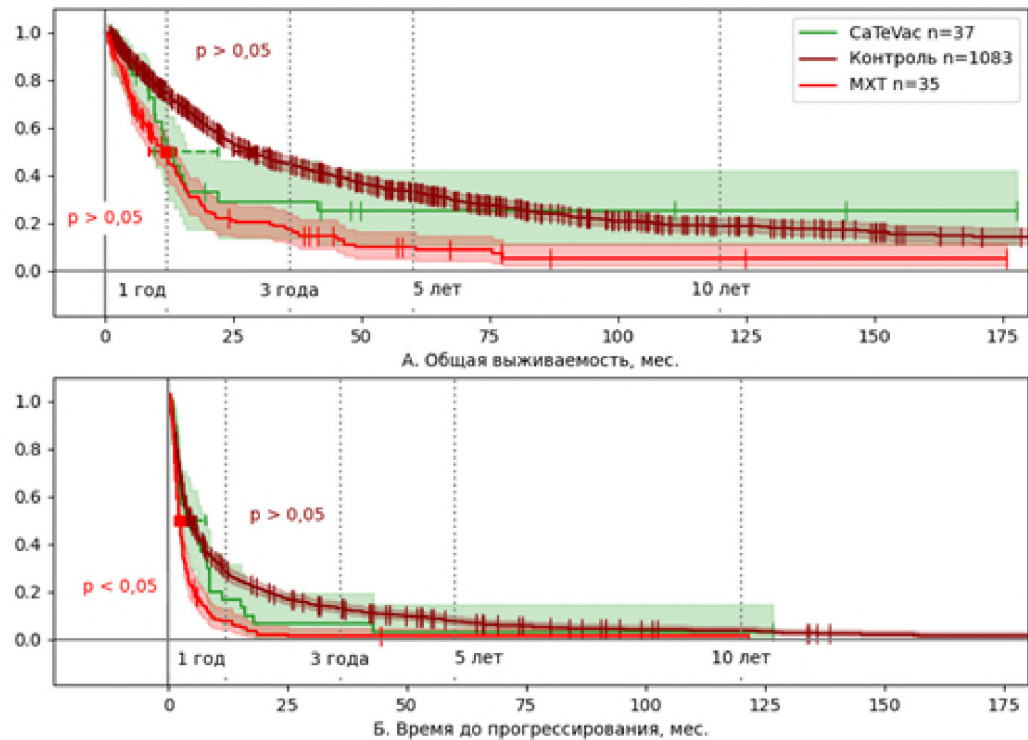


Рис. 4. Иммунотерапия в самостоятельном режиме: 4, А — общая выживаемость; 4, Б — время до прогрессирования. ■ — пациенты, получавшие иммунотерапию CaTeVac. ■ — пациенты, получавшие различные варианты лекарственной терапии (ингибиторы контрольных точек, таргетную терапию, интерфероны, полихимиотерапию (ПХТ), монохимиотерапию (МХТ), ■ — пациенты, получавшие МХТ
 Fig. 4. Outcomes of standalone immunotherapy: 4, А — Overall survival; 4, Б — Progression-free survival. ■ — Patients receiving CaTeVac immunotherapy; ■ — Patients receiving combination therapies (checkpoint inhibitors, targeted agents, interferon-based regimens, or polychemotherapy); ■ — Patients receiving monotherapy only

Для анализа кривых выживаемости использовался метод Каплана — Майера. Для проверки гипотез о различии кривых применялись логранговый критерий. Эффекты множественных сравнений устранялись при помощи поправки Бонферрони. В построении диаграмм использовался язык Python 3 с библиотеками *numpy*, *pandas*, *matplotlib* и *lifelines*.

Результаты

Адьювантная терапия вакциной CaTeVac показала лучшие результаты по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

При медиане периода наблюдения 42,7 мес. (95 % ДИ 7,1–13,2) медиана ОВ в группе CaTeVac не была достигнута, в то время как в группе контроля составила 52,5 мес. (95 % ДИ 37,2–71,6), а относительный риск смерти равен 0,557 (95 % ДИ 0,381–0,813) при сравнении с адьювантной терапией, $p < 0,02$. Показатели одно-, двух-, пяти- и десятилетней ОВ составили 90, 73,1, 66,7 и 52,1 % соответственно, тогда как в группе контроля они были 92, 60,5, 44,1 и 27,1 %. Таким образом, исследование в группе адьювантной терапии достигло

основной конечной точки. Детальные параметры выживаемости представлены в прил. 1. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) также была статистически значимо выше и составила в группе CaTeVac 15,0 мес. (95 % ДИ 7,1–27,9) против 8,6 мес. в контрольной группе (95 % ДИ 6,9–12,2), ОР 0,576 (95 % ДИ 0,433–0,765) при сравнении с адьювантной терапией, и 0,525 (95% ДИ 0,43–0,641) при сравнении только с хирургией, $p < 0,01$. Одно-, трех-, пяти- и десятилетние ВВП составили 55,72, 37,25, 35,97 и 31,47 % в группе CaTeVac и 42,47, 15,45, 7,93 и 7,93 % в группе контроля соответственно. Подробные характеристики сравнений и функции риска прогрессирования и смерти представлены в онлайн-приложении.

В режиме самостоятельной терапии объективный ответ наблюдался лишь у двух из 37 включенных больных. Таким образом, исследование в данной когорте не достигло своей основной конечной точки. Медиана ОВ для группы CaTeVac составила 12,4 мес. (95 % ДИ 9,7–22,1), а медиана ВДП — 4,6 мес. (95 % ДИ 2,4–7,9), что сопоставимо с результатами контрольной группы 28,5 мес., (95 % ДИ 25,1–32,0) для ОВ ($p > 0,05$) и 4,8 мес. (95 % ДИ 4,1–5,3)

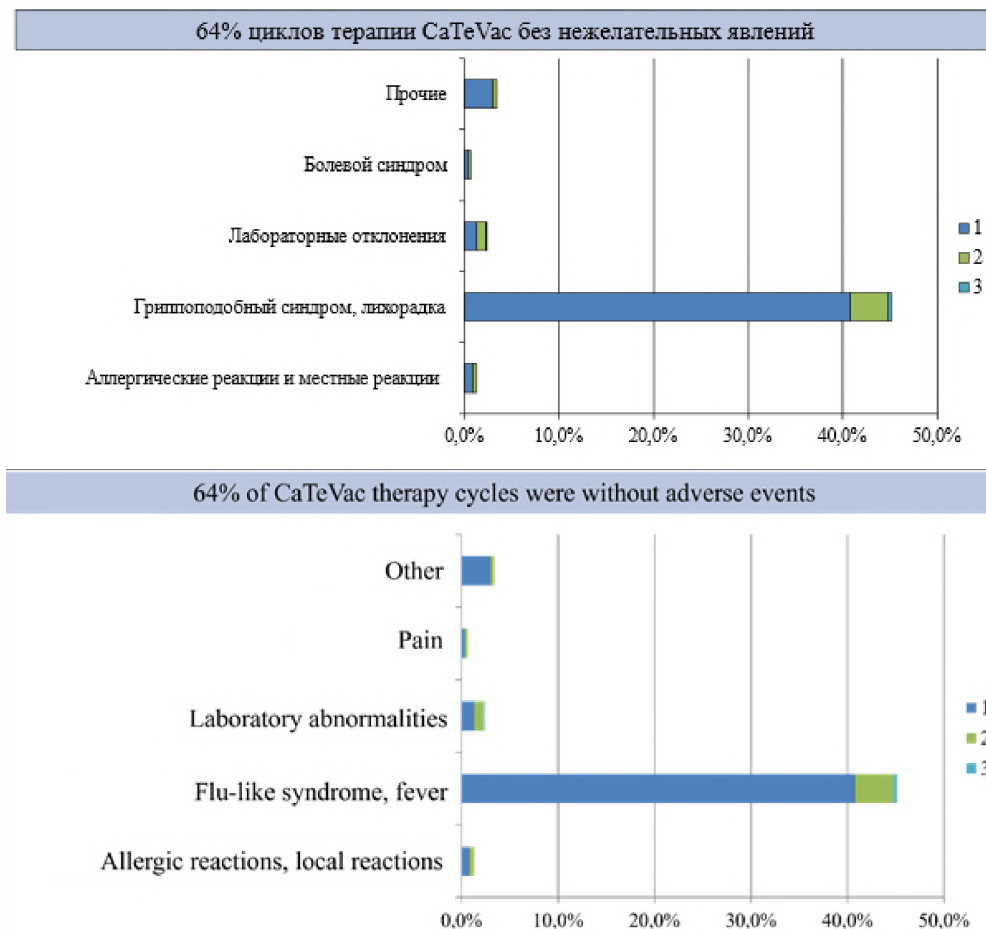


Рис. 5. Частота нежелательных явлений иммунотерапии вакциной CaTeVac у пациентов в исследовании DENDRON-01
Fig. 5. Incidence of adverse events associated with CaTeVac immunotherapy in the DENDRON-01 trial

для ВДП ($p > 0,05$) (рис. 4). Статистически значимые различия были получены при сравнении показателей ВДП в группе CaTeVac и монокимиотерапии ($n = 35$) где медиана составила 2,3 мес. (95 % ДИ 1,9–2,8; $p < 0,05$), и не отличались по ОВ (медиана — 11,8 мес. (95 % ДИ 8,7–13,8; $p > 0,05$). Подробные характеристики выживаемости больных метастатической меланомой и относительные риски прогрессирования и смерти, а также частоты ответов по RECIST представлены в онлайн-приложении.

Переносимость иммунотерапии была удовлетворительной у большинства пациентов (рис. 5). Чаще всего наблюдали гриппоподобный синдром, который регистрировали в 45,1 % циклах применения терапии, при этом лихорадка 3-й степени отмечена в единичных случаях (0,3 %), а лихорадка 2-й степени возникала в 4 % циклов. Частота других нежелательных явлений была низкой. Болевой синдром, аллергические и местные реакции, отклонения лабораторных показателей 1–2-й степени встречались менее чем в 5 % циклов. 64 % циклов терапии CaTeVac не сопровождалось нежелательными явлениями, что позволило пациентам продолжать лечение без потери качества жизни.

Обсуждение

Результаты исследования DENDRON-01 демонстрируют высокую эффективность аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac в лечении меланомы в адъювантном режиме. Полученные данные согласуются с результатами современных международных исследований дендритно-клеточных вакцин при меланоме [16]. К ограничениям исследования относятся его наблюдательный характер и отсутствие рандомизации.

Сравнение с современными стандартами адъювантной терапии

Иммунотерапия ИКТ в настоящее время является стандартом адъювантной терапии меланомы высокого риска. В адъювантном режиме CaTeVac продемонстрировала результаты, сопоставимые с терапией ИКТ. Так, в исследовании KEYNOTE-716 при анализе адъювантной иммунотерапии при медиане наблюдения 39,4 мес. пембролизумаб обеспечивал 36-месячную безрецидивную выживаемость 76,2 против 63,4 % в группе плацебо (95 % ДИ 0,49–0,79), наши данные демонстрируют сопоставимое снижение риска рецидива при существенно более низкой частоте токсичности 3-й степени (< 5 против 17 % в KEYNOTE-716) [2]. Это подтверждает гипотезу о том, что индукция поликлонального CD8+ ответа ДКВ может конкурировать с моноклональной PD-1-блокадой на этапе минималь-

ной остаточной болезни. При этом ДКВ имеет ряд потенциальных преимуществ: персонализированный подход, минимальная токсичность и возможность формирования долговременной иммунологической памяти [6].

Сравнение с результатами исследований ДКВ

По нашим данным, за более чем десятилетний период наблюдения медиана ОВ у пациентов в группе CaTeVac не была достигнута при медиане 52,5 мес. в контрольной группе, что полностью согласуется с данным метаанализа, опубликованного в 2024 г., который показал, что ДКВ, активированные опухолевыми лизатами, демонстрируют статистически значимое улучшение общей выживаемости в сравнении с контрольной группой [8]. В метаанализ были включены исследования с участием 564 пациентов, получавших ДКВ в адъювантном режиме. При трехлетнем наблюдении ОС в группе, получавшей ДКВ, была выше, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Еще в одном исследовании III фазы 148 пациентов с меланомой ПВ/С стадии после хирургического этапа были рандомизированы для получения адъювантной терапии ДКВ ($n = 99$) или плацебо ($n = 49$) [17]. Медиана ВДП в этом исследовании составила 12,7 мес. против 19,9 мес. соответственно (ОР 1,25; 90 % ДИ: 0,88–1,79; $p = 0,29$). Медиана ОВ не была достигнута в обеих группах лечения (ОР 1,32; 90 % ДИ: 0,73–2,38; $p = 0,44$). Побочные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 5 и 6 % пациентов соответственно. Данное исследование не достигло первичной конечной точки, хотя в группе, получавшей лечение ДКВ, у 67,1 % пациентов был сформирован Т-клеточный ответ на антигены, использованные для нагрузки ДК. Важно подчеркнуть, что полученные нами результаты соответствуют критерию эффективности RUSSCO 0-1A [18], однако требуют подтверждения в рандомизированном исследовании.

Самостоятельный режим иммунотерапии ДКВ CaTeVac

В самостоятельном режиме иммунотерапия ДКВ не продемонстрировала значимых различий с общей контрольной группой. Частота объективного ответа оставалась низкой, что в целом соответствует литературным данным [19, 20]. Однако CaTeVac была более эффективна по ВДП в сравнении с монокимиотерапией. В исследовании R.O. Dillman и соавт. (2018) продемонстрирована эффективность иммунотерапии ДКВ с аутологичными опухолевыми антигенами в самостоятельном режиме терапии меланомы. Медиана ОВ для всех 72 пациентов, включенных в исследование, составила 49,4 мес. (95 % ДИ: 38,6–60 мес.), а медиана ВДП составила 5,4 мес. [19]. При этом группа пациентов была

неоднородна, ее составляли не только больные с исчерпанными возможностями стандартного лечения, но и пациенты с удаленными метастатическими очагами, которые включены в нашем исследовании в группу адьювантной терапии. Медиана ОВ в сопоставимой группе с измеримой опухолью IV стадии составила 18,5 мес. (95 % ДИ: 12,6–42,7 мес.), с медианой ВДП в этой группе — 3,4 мес., что уже согласуется с нашими результатами. Важно подчеркнуть, что вакциноterapia может существенно повлиять на эффективность последующего лечения [21, 22]. Эффективность вакцин в поддерживающей терапии также была ранее продемонстрирована в рандомизированном исследовании [23]. Таким образом, вакциноterapia может изучаться в качестве компонента комплексного лечения, но не самостоятельного подхода при метастатической меланоме.

Профиль безопасности ДКВ CaTeVac

Иммунотерапия ДКВ в исследовании характеризовалась высоким профилем безопасности с низкой частотой нежелательных явлений (менее 5 % для нежелательных явлений 3-й степени). Это резко контрастирует с показателями токсичности 3-й степени и выше, связанными с применением иммунотерапии ИКТ: анти-CTLA-4 (30 %), анти-PD-1 (15 %), анти-CTLA4 в сочетании с анти-PD-1 (60 %), цитокинотерапии ИЛ-2 (около 100 %), и таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK (60 %) [24].

В качестве антигена для нагрузки ДК в вакцине CaTeVac использован запатентованный опухолевый лизат IRTAN-2018, содержащий широкий спектр высокоиммуногенных опухолеассоциированных раково-тестикулярных антигенов. Наши исследования показывают преимущества в активации ДК аллогенным лизатом как по сравнению с пептидными вакцинами, направленными на отдельные антигены, за счет обеспечения презентации множественных эпитопов и снижения риска развития резистентности, так и с аутологичными опухолевыми клетками за счет снижения риска иммуносупрессии [25].

Заключение

Исследование DENDRON-01, представляющее крупнейший отечественный опыт применения аутологичной дендритно-клеточной вакцины, демонстрирует высокий профиль безопасности и удовлетворительную переносимость CaTeVac у больных меланомой как в адьювантном, так и самостоятельном режиме применения.

Наиболее значимые результаты получены при применении CaTeVac в адьювантном режиме у пациентов со II–III стадией меланомы после циторедукции: отмечено достоверное увеличе-

ние общей и безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартными подходами.

Самостоятельная терапия у пациентов с распространенным процессом была эффективнее по сравнению с монокимотерапией по ВДП, но не имела преимуществ перед другими методами лечения. Полученные результаты при метастатическом процессе предполагают целесообразность использования CaTeVac как компонента комплексного лечения.

Таким образом, иммунотерапия дендритно-клеточной вакциной CaTeVac представляет собой эффективный и безопасный вариант персонализированной иммунотерапии, который может применяться в комплексном лечении пациентов с меланомой высокого риска. Продолжение исследований в данном направлении будет способствовать улучшению долгосрочных результатов лечения этого агрессивного заболевания. Полученные результаты имеют важное значение для развития персонализированной иммунотерапии онкологических заболеваний в России.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

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 № 23/48 из протокола заседания № 2 от 20.02.2020.

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 in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study received formal approval from the institutional ethics committee (Protocol No. 2, approved February 20, 2020). Prior to participation, all enrolled patients provided written informed consent following detailed explanation of the study procedures.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

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. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 262.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.-ISBN: 978-5-85502-297-1. [The state of cancer care for the Russian population in 2023 Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. M.: MNOI named after PA Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 262.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.-ISBN: 978-5-85502-297-1 (in Rus)].
2. Luke J.J., Ascierto P.A., Khattak M.A., et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(17_suppl): LBA9505-LBA9505.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9505.-URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9505.
3. Kirkwood J.M., Del Vecchio M., Weber J., et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med.* 2023; 29(11): 2835-2843.-DOI: 10.1038/s41591-023-02583-2.-URL: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02583-2.pdf>.
4. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J Thorac Dis.* 2019; 11(Suppl 3): S347-S351.-DOI: 10.21037/jtd.2018.12.112.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30997217>; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6424788/>.
5. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., et al. Дендритноклеточные вакцины в иммуноterapiи 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.nioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf>. [Baldueva I.A., Nehaeva 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.nioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf>. (in Rus)].
6. Новик А.В. Принципы современной иммуноterapiи. *Фарматека.* 2018; (7 (360)): 10-18.-DOI: 10.18565/pharmateca.2018.7.10-18.-URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Principy-sovremennoi-immunoterapii.html>. [Novik A.V. Principles of modern immunotherapy. *Pharmateca.* 2018; (7 (360)): 10-18.-DOI: 10.18565/pharmateca.2018.7.10-18.-URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Principy-sovremennoi-immunoterapii.html> (in Rus)].
7. 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: 10.3389/fimmu.2019.00766.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31031762>; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6470191/>.
8. Silva R.O.d.S., Freitas J.L.R., Gonçalves O.d.d.R.R., et al. Dendritic cell vaccine as a strategy to prevent melanoma recurrence after local resection: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2024; 42(16_suppl): e21561-e21561.-DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e21561.-URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e21561.
9. Lei W., Zhou K., Lei Y., et al. Cancer vaccines: platforms and current progress. *Mol Biomed.* 2025; 6(1): 3.-DOI: 10.1186/s43556-024-00241-8.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39789208>.
10. Patent 2714208 C1. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., et al. 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. Priority date 2019-03-05. 2019.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42480199>. [Patent 2714208 C1. Baldueva I.A., Danilova A.B., Nehaeva T.L., et al. Cellular product for loading and activation of human dendritic cells. Ros. Fed.: Federal State Budgetary Institution N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Ministry of Health of the Russian Federation. Priority date 2019-03-05. 2019.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42480199> (In Rus)].
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* (Oxford, England: 1990). 2009; 45(2): 228-247.-DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
12. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT05539677. Biobank and Register of Patients With Aggressive Tumors for Translational and Analytical Research (REGATA). N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.-URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539677?term=REGATA&rank=1> (19.06.2024).
13. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф. Анализ выживаемости и годичной летальности больных злокачественной меланомой кожи на популяционном уровне. *Вопросы онкологии.* 2006; 52(4): 385-391.-EDN: KWAGSX.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_12887178_98086678.pdf. [Merabishvili V.M., Chepik O.F. Evaluation of survival and yearly lethality in malignant skin melanoma in a population. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2006; 52(4): 385-391.-EDN: KWAGSX. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_12887178_98086678.pdf. (in Rus)].
14. Schoenfeld D.A. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics.* 1983; 39(2): 499-503.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6354290>.
15. Fleming T.R. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics.* 1982; 38(1): 143-151.
16. Sheykhhasan M., Ahmadieh-Yazdi A., Heidari R., et al. Revolutionizing cancer treatment: The power of dendritic cell-based vaccines in immunotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2025; 184: 117858.-DOI: 10.1016/j.biopha.2025.117858.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39955851>.
17. Bol K.F., Schreiber G., Bloemendal M., et al. Adjuvant dendritic cell therapy in stage IIB/C melanoma: the MIND-DC randomized phase III trial. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 1632.-DOI: 10.1038/s41467-024-45358-0.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38395969>.
18. Носов Д.А. Критерии оценки клинической значимости. *Злокачественные опухоли.* 2024; 14(3s2): 6-14. [Nosov D.A. Clinical significance assessment criteria. *Malignant Tumors.* 2024; 14(3s2): 6-14.(In Rus)].
19. Dillman R.O., Cornforth A.N., McClay E.F., Depriest C. Patient-specific dendritic cell vaccines with autologous tumor

- antigens in 72 patients with metastatic melanoma. *Melanoma Manag.* 2019; 6(2): MMT20.-DOI: 10.2217/mmt-2018-0010.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31406564>.
20. Anguille S., Smits E.L., Lion E., et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): e257-267.-DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70585-0.
 21. van Willigen W.W., Bloemendal M., Boers-Sonderen M.J., et al. Response and survival of metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition for recurrent disease on adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2020; 9(1): 1738814.-DOI: 10.1080/2162402x.2020.1738814.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7790511/>.
 22. Boudewijns S., Koornstra R.H., Westdorp H., et al. Ipilimumab administered to metastatic melanoma patients who progressed after dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2016; 5(8): e1201625.-DOI: 10.1080/2162402x.2016.1201625.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5007966/>.
 23. Petenko N.N., Mikhaylova I.N., Chkadua G.Z., et al. Adjuvant dendritic cell (DC)-based vaccine therapy of melanoma patients. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15_suppl): 2524-2524.-DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.2524.-URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.2524.
 24. Baxi S., Yang A., Gennarelli R.L., et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2018; 360: k793.-DOI: 10.1136/bmj.k793.-URL: <https://www.bmj.com/content/bmj/360/bmj.k793.full.pdf>.
 25. 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: 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: 10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17 (in Rus)].
- Поступила в редакцию / Received / 14.07.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 29.07.2025
 Принята в печать / Accepted for publication / 04.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatiana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>; eLibrary SPIN: 5366-8969; Researcher ID (WOS): L-7268-2018; Author ID (Scopus): 55317526900.

Алексей Викторович Новик / Aleksey V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>; eLibrary SPIN: 4549-7885. Researcher ID (WOS): H-7700-2014; Author ID (Scopus): 36866286000.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>; eLibrary SPIN: 7352-9350; Researcher ID (WOS): P-3886-2015; Author ID (Scopus): 57194491563.

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.

Полина Алексеевна Савченко / Polina A. Savchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1552-7684>; eLibrary SPIN: 7989-1753; Researcher ID (WOS): MVV-4375-2025; Author ID (Scopus): 59529186100.

Богдан Николаевич Давыденко / Bogdan N. Davydenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0338-7936>; eLibrary SPIN: 9807-1386; RSCI AuthorID: 1279274.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>; eLibrary SPIN: 7512-8789; Researcher ID (WOS): H-9574-2014; Author ID (Scopus): 6602224742.





© З.Р. Магомедова¹, В.В. Назарова^{1,2}, К.В. Орлова¹, Е.А. Азарова³,
 В.М. Унгуриян³, Д.С. Романов⁴, Р.В. Москаленко⁵, Р.Р. Файзуллин⁵ О.П. Трофимова¹,
 Л.В. Демидов¹

Иммунотерапия в сочетании со стереотаксической лучевой терапией или изолированной перфузией печени при метастатической увеальной меланоме: предварительные результаты исследования

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

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

³Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Костромской клинический онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Центр инновационных медицинских технологий», Москва, Российская Федерация

⁵Центр лучевой терапии «Онкостоп», Москва, Российская Федерация

© Zakhra R. Magomedova¹, Valeria V. Nazarova^{1,2}, Kristina V. Orlova¹, Ekaterina A. Azarova³,
 Vladimir M. Unguryan³, Denis S. Romanov⁴, Roman V. Moskalenko⁵, Rafael R. Fayzullin⁵,
 Oxana P. Trofimova¹, Lev V. Demidov¹

Immunotherapy Combined with Stereotactic Radiotherapy or Isolated Hepatic Perfusion for Metastatic Uveal Melanoma: Preliminary Study Results

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³Kostroma Regional Oncology Center, Kostroma, the Russian Federation

⁴Innovative Medical Technologies Center LLC, Moscow, the Russian Federation

⁵Onkostop Radiation Therapy Center, Moscow, the Russian Federation

Введение. Метастатическая увеальная меланомы (МУМ) характеризуется неблагоприятным прогнозом и ограниченным числом возможных опций терапии. Одним из основных вариантов лечения лекарственными средствами на сегодняшний день остаются ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ), несмотря на их низкую эффективность. Комбинированные подходы с локальными методами лечения, такими как стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) или изолированная перфузия печени (ИПП) мелфаланом, потенциально могут продемонстрировать синергизм между собой и тем самым повысить показатели эффективности.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1 или анти-PD-1+анти-CTLA-4) в сочетании с СТЛТ или ИПП у пациентов с МУМ.

Материалы и методы. Данная работа является продолжающимся несравнительным когортным исследованием. Включались пациенты с ECOG-статусом 0–1 с метастатической увеальной меланомой старше 18 лет, ранее не получавшие системную терапию, имеющие как минимум один измеряемый очаг по критериям RECIST 1.1. Все они получали иммунотерапию (МКА анти-PD-1 монотерапия или комбинация МКА анти-PD-1+анти-CTLA-4) в сочетании с СТЛТ при наличии ≤ 3 метастатических очагов на один орган или ИПП мелфаланом при поражении печени < 50 %; допустимо наличие стабильных метастатических очагов в других органах.

Introduction. Metastatic uveal melanoma (mUM) has a poor prognosis and limited treatment options. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) remain a primary systemic therapy despite their modest efficacy. Combining ICIs with local treatments like stereotactic body radiotherapy (SBRT) or melphalan-based isolated hepatic perfusion (IHP) may synergistically improve outcomes.

Aim. This study evaluates the efficacy and safety of anti-PD-1 monotherapy or anti-PD-1+anti-CTLA-4 combination with SBRT or IHP in mUM patients.

Materials and Methods. This ongoing non-comparative cohort study enrolled treatment-naïve mUM patients aged ≥ 18 years (ECOG 0–1) with ≥ 1 measurable lesion (RECIST 1.1). Patients received ICIs plus SBRT (for ≤ 3 metastases per organ) or IHP (for liver involvement < 50 %), allowing stable extrahepatic metastases.

Результаты. С сентября 2019 по апрель 2025 г. включено 43 пациента, получавших сочетания ИКТИ и локальных методов (21 — в группу СТЛТ, 22 — в группу ИПП). В группе СТЛТ частота объективного ответа составила 42,8 %, шестимесячная ВБП (выживаемость без прогрессирования) — 66,7 % (95 % ДИ 42,5–82,5); медиана ВБП — 8,6 мес. (95 % ДИ 4,4–13,8), медиана общей выживаемости (ОВ) — 44,7 мес. (95 % ДИ 16,9–НД (не достигнута)). В группе ИПП частота объективного ответа составила 45 %, шестимесячная ВБП — 72 % (95 % ДИ 48–86), медиана ВБП — 10,1 мес. (95 % ДИ 5,0–15,5), медиана ОВ не достигнута. Нежелательные явления (НЯ) 3–5-й степени наблюдались у 14,3 (СТЛТ) и 45,5 % (ИПП) пациентов.

Выводы. Комбинация ингибиторов контрольных точек иммунитета с СТЛТ или ИПП демонстрирует высокую эффективность и удовлетворительную переносимость при метастатической увеальной меланоме для пациентов с различным объемом метастатического поражения и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунитета; иммунотерапия; метастатическая увеальная меланомы; стереотаксическая лучевая терапия; изолированная перфузия печени, комбинированные подходы

Для цитирования: Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В., Азарова Е.А., Унгуриян В.М., Романов Д.С., Москаленко Р.В., Файзуллин Р.Р., Трофимова О.П., Демидов Л.В. Иммунотерапия в сочетании со стереотаксической лучевой терапией или изолированной перфузией печени при метастатической увеальной меланоме: предварительные результаты исследования. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(4): 765-775.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2398

✉ Контакты: Магомедова Захра Рамазановна, zahra.magomedova@gmail.com

Введение

Увеальная меланомы (УМ) — наиболее распространенная внутриглазная злокачественная опухоль среди взрослого населения [1]. Несмотря на успехи в лечении первичной опухоли и появление на ближайшем горизонте новых препаратов, прогноз для пациентов с метастатической формой заболевания остается неблагоприятным.

Современная терапия ингибиторами контрольных точек позволила повлиять на общую выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой: однолетняя выживаемость увеличилась с 25 до 41,9 %, а медиана общей выживаемости (ОВ) — с 7,8 до 10 мес. (ОР (отношение рисков) 0,52; 95 % ДИ (доверительный интервал) 0,34–0,79; $p = 0,003$). Однако частота объективного ответа на монотерапию анти-PD-1 препаратами не превышает 7 %, а на комбинированную иммунотерапию (анти-CTLA-4 + анти-PD-1) — 21 % [2].

Несмотря на регистрацию FDA (Food and Drug Administration) препарата тебентафуса (Tebentafusp), который позволил увеличить ОВ до 21,6 мес. (95 % ДИ 19,0–24,3) среди HLA-A*02:01-положительных пациентов [3], ингибиторы контрольных точек остаются ключевым вариантом системной терапии для большинства

Results. From September 2019 to April 2025, 43 patients were enrolled (SBRT group: $n=21$; IHP group: $n=22$). SBRT group: Objective response rate (ORR) 42.8 %, 6-month progression-free survival (PFS) 66.7 % (95 % CI 42.5–82.5), median PFS 8.6 months (95 % CI 4.4–13.8), median overall survival (OS) 44.7 months (95 % CI 16.9–NR (Not Reached)). IHP group: ORR 45 %, 6-month PFS 72 % (95 % CI 48–86), median PFS 10.1 months (95 % CI 5.0–15.5), median OS not reached. Grade 3–5 adverse events occurred in 14.3 (SBRT) and 45.5 % (IHP).

Conclusion. The combination of ICIs with SBRT or IHP shows promising efficacy and acceptable toxicity in mUM, warranting further investigation.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; immunotherapy; metastatic uveal melanoma; stereotactic body radiotherapy; isolated hepatic perfusion; combined approaches

For Citation: Zakhra R. Magomedova, Valeria V. Nazarova, Kristina V. Orlova, Ekaterina A. Azarova, Vladimir M. Unguryan, Denis S. Romanov, Roman V. Moskalenko, Rafael R. Fayzullin, Oxana P. Trofimova, Lev V. Demidov. Immunotherapy Combined with Stereotactic Radiotherapy or Isolated Hepatic Perfusion for Metastatic Uveal Melanoma: Preliminary Study Results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(4): 765-775.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2398

пациентов с метастатической увеальной меланомой (мУМ). Низкая эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) обуславливает необходимость поиска предикторов ответа и новых лечебных опций для преодоления резистентности.

Учитывая особенности метастазирования увеальной меланомы (УМ), преимущественно в печень, одним из наиболее доступных для реализации подходов преодоления резистентности может быть сочетание с локальными методами лечения. Небольшие ретроспективные клинические исследования и исследования Ib фазы свидетельствуют о потенциальном синергизме между ИКТИ и локальными методами [4–6]. Целью данного клинического исследования является оценка эффективности и безопасности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (анти-PD-1 или анти-PD-1 + анти-CTLA-4) в сочетании с стереотаксической лучевой терапией (СТЛТ) или изолированной перфузией печени (ИПП) мелфаланом у пациентов с мУМ.

Материалы и методы

Набор пациентов в несравнимое когортное клиническое исследование проводится с сентября 2019 г. и продолжается по настоящее время. Основные критерии включения: пациенты стар-

ше 18 лет с метастатической увеальной меланомой, ранее не получавшие системную терапию, с ECOG 0–1, имеющие как минимум один измеряемый очаг по критериям RECIST 1.1. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Больным назначено комбинированное лечение, включающее ИКТИ (монотерапия анти-PD-1 или комбинация анти-PD-1 + анти-CTLA-4) в сочетании с СТЛТ или с ИПП мелфаланом. Выбор монотерапии или комбинированной иммунотерапии осуществляли на усмотрение лечащего врача.

Критерии включения в группу с СТЛТ: невозможность выполнения хирургического вмешательства по поводу солитарных метастатических очагов (время от лечения первичной опухоли до появления метастатических очагов — < 5 лет/наличие нерезектабельных метастатических очагов), количество метастатических очагов не превышает трех на один орган, размеры метастатического очага не более 3 см, процедура проводилась при отсутствии или наличии медленно растущих метастатических очагов в других органах.

Критерии включения в группу с ИПП: множественное метастатическое поражение печени (< 50 %) при отсутствии или наличии медленно растущих метастатических очагов в других органах.

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях Varian Clinac с использованием технологий 3D-CRT/IMRT или роботизированной системы CyberKnife (Accuray). Изолированная перфузия печени проводилась на базе Костромского онкологического диспансера с использованием 100 мг мелфалана в течение 60 мин.

Первичная конечная точка — шестимесячная ВБП (выживаемость без прогрессирования). Вторичные конечные точки — частота объективного ответа, частота объективного ответа по облученным очагам (для группы с СТЛТ), медиана ВБП, медиана ВБП по очагам в печени (для пациентов группы с ИПП), медиана ОВ (общей выживаемости), частота нежелательных явлений.

Оценка ответа проводилась с использованием критериев RECIST 1.1 по результатам КТ/ПЭТ-КТ с ФДГ и МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием каждые 9–12 нед. Статистический анализ, оценка ВБП и ОВ проводилась с использованием метода Каплана — Майера с использованием библиотеки *lifeline* (Python). Безопасность проводимой терапии оценивалась в соответствии с критериями NCI CTCAE версии 5.0, послеоперационные осложнения после ИПП по системе Clavien — Dindo.

Результаты

С сентября 2019 г. в группу СТЛТ включено 22 пациента, в группу ИПП — 23. Срез данных проведен 1 апреля 2025 года, для предварительного анализа доступны данные по 43 пациентам. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Средний возраст в группе СТЛТ составил 56,9 года, в группе ИПП — 51,3 года. Доля мужчин ниже доли женщин в обеих группах: 28,6 против 71,4 % и 40,9 против 59,1 % соответственно. В обеих группах большинство пациентов имели неблагоприятный прогноз — медиана времени от лечения первичной опухоли до появления метастазов (медиана времени до мУМ) составила менее 2 лет. Благоприятный прогноз (время до мУМ > 5 лет/нерезектабельность метастатических очагов) имели 14 % (n = 3) пациентов в группе СТЛТ и 18 % (n=4) в группе ИПП. Метастатические очаги в печени выявлены у 18 (85,7 %) пациентов в группе СТЛТ и у всех пациентов в группе ИПП.

Молекулярно-генетическое тестирование было проведено у 3 (14 %) пациентов в группе СТЛТ и у 6 (27 %) пациентов в группе ИПП. NLA-типирование выполнено у 3 пациентов (14 %) в группе СТЛТ и у 4 (18 %) в группе ИПП.

Группа СТЛТ

В группе СТЛТ у 21 пациента суммарно облучению подверглось 26 метастатических очагов: 20 (76,9 %) в печени, 2 (7,7 %) в костях, 2 (7,7 %) в мягких тканях, по 1 (3,8 %) в легких и головном мозге. У 17 (81 %) пациентов был облучен только 1 очаг, у 3 (14 %) пациентов — 2 очага, и у 1 (5 %) — 3 очага. Оконтурирование органов риска осуществлялось в соответствии с рекомендациями ASTRO и Global Harmonization Group [7–9]. При планировании учитывались дозообъемные ограничения для органов риска в зависимости от локализации очага [10–12]. Предписание и нормирование дозы СТЛТ выполнялись согласно рекомендациям доклада ICRU 91 [13]. Рис. 1.

Медиана суммарной очаговой дозы (СОД) составила 45 Гр (диапазон — 24–54 Гр), средняя разовая очаговая доза (РОД) — 15 Гр (табл. 2). Выбор РОД и СОД при СТЛТ очагов в печени основан на современных представлениях, согласно которым биологическая эффективная доза (BED) > 100 Гр (α/β 10Гр) (для увеальной меланомы значение варьируется в пределах 2,6 и 12,1 Гр в зависимости от клеточного типа) позволяет обеспечить двухлетний локальный контроль у ≥ 90 % пациентов. При (BED) < 100 Гр (α/β 10Гр) двухлетний локальный контроль достигается только у 65–76 % пациентов [12, 14].

Таблица 1. Основные характеристики пациентов в обеих группах

	СТЛТ (n = 21)	ИПП (n = 22)
Средний возраст	56,9 года (36–71)	51,3 года (25–73)
Пол		
Мужчины	6 (28,6 %)	9 (40,9 %)
Женщины	15 (71,4 %)	13 (59,1 %)
Медиана времени до мУМ	2 года (95 % ДИ 1,5–3,6)	1,2 года (95 % ДИ 0,4–3,7)
Распространенность первичной опухоли		
T1	1 (4,8 %)	3 (13,6 %)
T2	9 (42,9 %)	3 (13,6 %)
T3	9 (42,9 %)	11 (50,0 %)
T4	2 (9,5 %)	3 (13,6 %)
Нет данных	0	2 (9,1 %)
Гистологический тип		
Эпителиоидно-клеточная	8 (38,1 %)	8 (36,4 %)
Смешанноклеточная	8 (38,1 %)	8 (36,4 %)
Веретенноклеточная	4 (19,0 %)	2 (9,1 %)
Нет данных	1 (4,8 %)	4 (18,2 %)
Вариант лечения первичной опухоли		
Энуклеация	15 (71,4 %)	13 (59,1 %)
Брахитерапия	5 (23,8 %)	5 (22,7 %)
СТЛТ	1 (4,8 %)	4 (18,2 %)
Молекулярно-генетическое тестирование	3 (14 %)	6 (27 %)
GNA11	1 (33 %)	3 (50 %)
GNAQ	1 (33 %)	1 (17 %)
SF3B1	0	1 (17 %)
EF1AX	0	1 (17 %)
Амплификация MYC	2 (67 %)	1 (17 %)
Инактивация BAP1	3 (100 %)	1 (17 %)
PTCH1	0	1 (17 %)
Моносомия хромосомы 3	0	1 (17 %)
Анализ не проводился	18 (86 %)	16 (73 %)
HLA-типирование	3 (14 %)	4 (18 %)
HLA-A*03:01	2 (67 %)	2 (50 %)
HLA-A*02:01	1 (33 %)	2 (50 %)
Анализ не проводился	18 (86 %)	18 (82 %)
Локализация очагов		
Печень	18 (85,7 %)	22 (100 %)
Легкие	4 (19,0 %)	1 (4,5 %)
Мягкие ткани	1 (4,8 %)	1 (4,5 %)
Кости	3 (14,3 %)	1 (4,5 %)
Головной мозг	1 (4,8 %)	0
Поджелудочная железа	0	1 (4,5 %)
Количество очагов (медиана)	2,7 (95 % ДИ 1,92–3,51)	19,23 (95 % ДИ 14,93–23,53)
Средний размер наибольшего очага	19,76 мм (95 % ДИ 16,40–23,12)	26,91 мм (95 % ДИ 17,71–36,11)
Варианты иммунотерапии		
Ипилимумаб + ниволумаб	7 (33,3 %)	9 (40,9 %)
Пембролизумаб	4 (19,0 %)	4 (18,2 %)
Ниволумаб	2 (9,5 %)	3 (13,6 %)
Пролголимаб	7 (33,3 %)	6 (27,3 %)
Пролголимаб + нурилимаб	1 (4,8 %)	0

Table 1. Main characteristics of patients in both groups

	SBRT (n = 21)	IHP (n = 22)
Mean age	56.9 years (36–71)	51.3 years (25–73)
Gender		
Male	6 (28.6 %)	9 (40.9 %)
Female	15 (71.4 %)	13 (59.1 %)
Median time to mUM	2 years (95 % CI 1.5–3.6)	1.2 years (95 % CI 0.4–3.7)
Primary tumor stage		
T1	1 (4.8 %)	3 (13.6 %)
T2	9 (42.9 %)	3 (13.6 %)
T3	9 (42.9 %)	11 (50.0 %)
T4	2 (9.5 %)	3 (13.6 %)
No data	0	2 (9.1 %)
Histological type		
Epithelioid cell	8 (38.1 %)	8 (36.4 %)
Mixed cell	8 (38.1 %)	8 (36.4 %)
Spindle cell	4 (19.0 %)	2 (9.1 %)
No data	1 (4.8 %)	4 (18.2 %)
Primary Tumor Treatment		
Enucleation	15 (71.4 %)	13 (59.1 %)
Brachytherapy	5 (23.8 %)	5 (22.7 %)
SBRT	1 (4.8 %)	4 (18.2 %)
Molecular genetic testing	3 (14 %)	6 (27 %)
GNA11	1 (33 %)	3 (50 %)
GNAQ	1 (33 %)	1 (17 %)
SF3B1	0	1 (17 %)
EF1AX	0	1 (17 %)
MYC amplification	2 (67 %)	1 (17 %)
BAP1 inactivation	3 (100 %)	1 (17 %)
PTCH1	0	1 (17 %)
Monosomy of chromosome 3	0	1 (17 %)
Not tested	18 (86 %)	16 (73 %)
HLA typing	3 (14 %)	4 (18 %)
HLA-A*03:01	2 (67 %)	2 (50 %)
HLA-A*02:01	1 (33 %)	2 (50 %)
Not tested	18 (86 %)	18 (82 %)
Metastatic lesions		
Liver	18 (85.7 %)	22 (100 %)
Lungs	4 (19.0 %)	1 (4.5 %)
Soft tissues	1 (4.8 %)	1 (4.5 %)
Bones	3 (14.3 %)	1 (4.5 %)
Brain	1 (4.8 %)	0
Pancreas	0	1 (4.5 %)
Number of lesions (median)	2.7 (95 % CI 1.92–3.51)	19.23 (95 % CI 14.93–23.53)
Mean size of the largest lesions	19.76 mm (95 % CI 16.40–23.12)	26.91 mm (95 % CI 17.71–36.11)
Immunotherapy regimens		
Ipilimumab + nivolumab	7 (33.3 %)	9 (40.9 %)
Pembrolizumab	4 (19.0 %)	4 (18.2 %)
Nivolumab	2 (9.5 %)	3 (13.6 %)
Prolgolimab	7 (33.3 %)	6 (27.3 %)
Prolgolimab + nurilimab	1 (4.8 %)	0

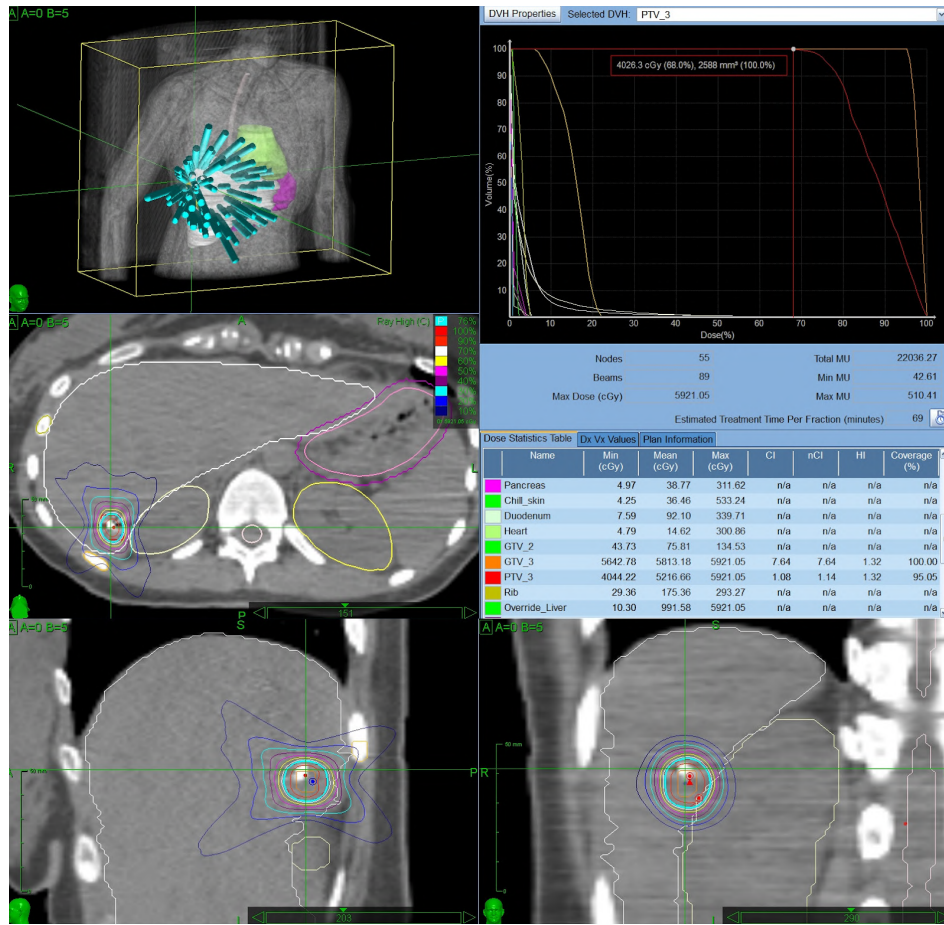


Рис. 1. Пример дозового распределения СТЛТ на аппарате CyberKnife при лечении очага в печени. Дозовое предписание 45 Гр нормировалось на 76 % изодозную линию, покрывающую 95 % планируемого объема мишени (PTV), отступ на PTV составлял 4 мм
 Fig. 1. Example of SBRT dose distribution using the CyberKnife system for treating a liver lesion. The prescribed dose of 45 Gy was normalized to the 76 % isodose line covering 95 % of the planning target volume (PTV). A 4 mm margin was applied to the PTV

Таблица 2. Характеристика облученных метастатических очагов

Орган	Кол-во очагов	Средняя РОД (Гр)	Медиана СОД (Гр)	Диапазон СОД (Гр)
Печень	20	15	45	24–54
Кости	2	15	45	45
Легкие	1	12	60	60
Головной мозг	1	9	27	27
Мягкие ткани	2	8	40	40

Table 2. Characteristics of irradiated metastatic lesions

Organ	Number of lesions	Mean Single Fraction Dose (Gy)	Median Total Dose (Gy)	Total Dose range (Gy)
Liver	20	15	45	24–54
Bones	2	15	45	45
Lungs	1	12	60	60
Brain	1	9	27	27
Soft tissues	2	8	40	40

При лечении метастатических очагов в подвижных органах на аппарате CyberKnife обязательным этапом являлось маркирование очагов для обеспечения интрафракционного контроля за их движением с использованием системы компенсации респираторных движений Synchrony.

Медиана времени от начала терапии ИКТИ до СТЛТ — 6 дней (диапазон: от 21 до 70 дней по-

сле иммунотерапии (ИТ); у 8 (38 %) пациентов СТЛТ проведена до начала ИТ, у двух СТЛТ — в отсроченном режиме (63 и 70 дней после начала иммунотерапии) ввиду технических сложностей при предлучевой подготовке пациентов. Статистически значимых различий в назначении СТЛТ до или после начала ИКТИ не отмечено (для ВВП *log-rank* $p = 0,97$; для ОВ *log-rank* $p = 0,2$).

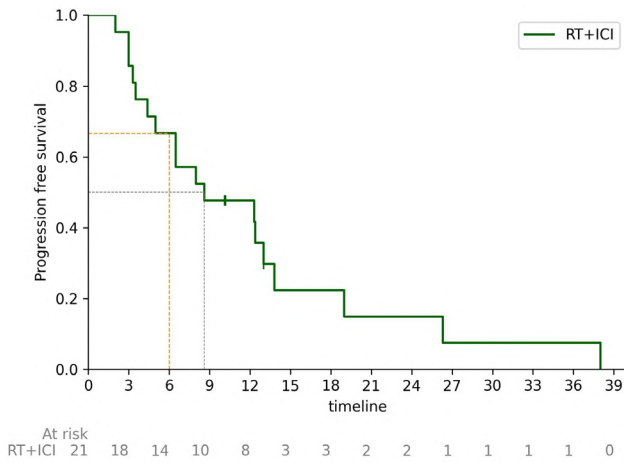


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов в группе СТЛТ
Fig. 2. PFS in the SBRT group

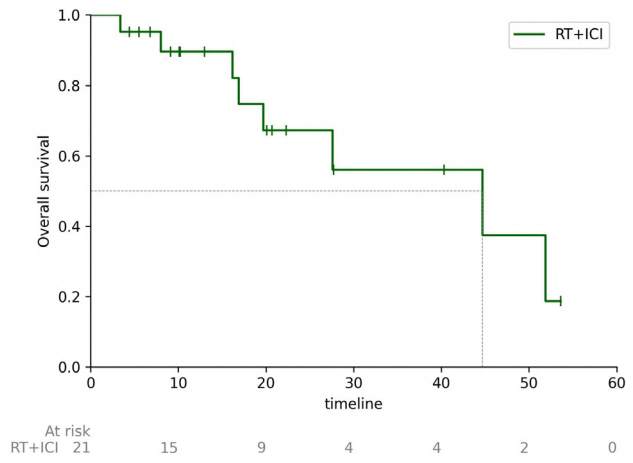


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в Группе СТЛТ
Fig. 3. OS in the SBRT group

Оценка эффективности СТЛТ осуществлялась преимущественно по данным МРТ с использованием последовательности T1WI 3D-GRE (LAVA) с контрастным усилением. Контрольное МРТ-исследование сопоставлялось с топометрическим сканированием, выполненным непосредственно в процессе предлучевой подготовки. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 42,8 % (2 полных, 7 частичных ответов); ЧОО по облученным очагам — 52,4 % (11 очагов: 2 полных, 9 частичных) (табл. 3).

Шестимесячная ВБП составила 66,7 % (95 ДИ 42,5–82,5), медиана ВБП — 8,6 мес. (95 % ДИ 4,4–13,8), медиана ОВ — 44,7 мес. (95 % ДИ 16,9 — НД) при медиане наблюдения 16,9 мес. Рис. 2–3.

Группа ИПП

ИПП проведена у 21 из 22 (95 %) пациентов, у одного пациента после начала терапии

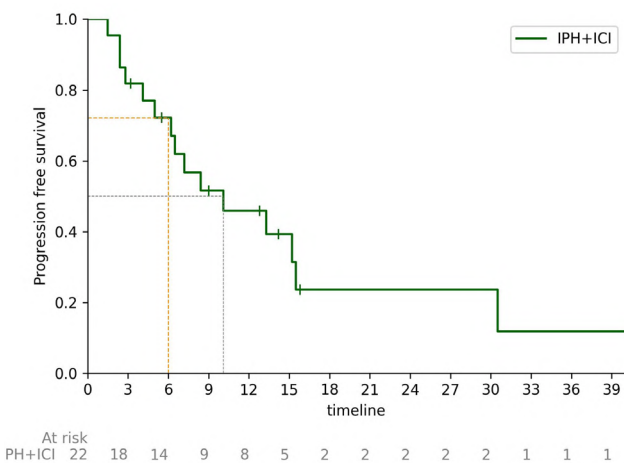


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов в группе ИПП
Fig. 4. PFS in the IHP group

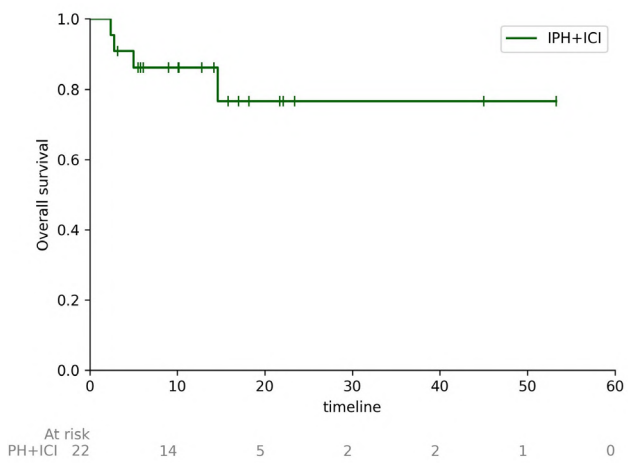


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов в группе ИПП
Fig. 5. OS in the IHP group

ИКТИ зарегистрировано прогрессирование заболевания и объем поражения печени составил более 50 %. Медиана времени от начала терапии ИКТИ до ИПП — 34 дня (диапазон: 41 день до — 151 день после); у 5 (23 %) пациентов иммунотерапия начата после ИПП. У 1 пациента ИПП проведена через 151 день из-за развившегося аутоиммунного рефрактерного гепатита 3-й степени. Статистически значимых различий в проведении ИПП до или после начала терапии ИКТИ не отмечено (для ВБП *log-rank* $p = 0,74$; для ОВ *log-rank* $p = 0,81$).

ЧОО составила 45 % (2 полных, 8 частичных ответов), 36 % (8 пациентов) имели стабилизацию заболевания (табл. 3).

Шестимесячная ВБП составила 72 % (95 % ДИ 48–86), медиана ВБП — 10,1 мес. (95 % ДИ 5,0–15,5), медиана ВБП по метастатическим очагам в печени — 10,1 мес. (95 % ДИ 6,2–30,5). Медиана ОВ не достигнута (95 % ДИ 14,6–НД) при медиане наблюдения 12,8 мес. Рис. 4–5.

Безопасность комбинированных подходов

В группе СЛТ нежелательные НЯ любой степени зарегистрированы у 14 из 21 (66,7 %) пациентов, НЯ 3–4-й степени — у 3 (14,3 %). Наиболее частые иммуноопосредованные НЯ: гипотиреоз (24 %), аутоиммунный гепатит (14,3 %), сыпь (9,5 %). Транзиторное повышение трансаминаз (АЛТ/АСТ) наблюдалось у 5 (23,8 %) пациентов, которое, вероятно, было связано с проведенной СЛТ очагов в печени, разрешилось самостоятельно и не требовало назначения глюкокортикостероидов. Явлений классического радиоиндуцированного поражения печени отмечено не было [15]. Терапия ИКТИ прекращена у 3 (14,3 %) пациентов из-за развившихся иммуноопосредованных НЯ.

В группе ИПП НЯ любой степени были зарегистрированы у 100 % пациентов, осложнения 3–5-й степеней тяжести наблюдались у 45,5 %

пациентов. НЯ 5-й степени (летальные) зарегистрированы у 2 (9,1 %) пациентов: инфекционное осложнение в послеоперационном периоде и полиорганная недостаточность.

Наиболее частые иммуноопосредованные НЯ: аутоиммунный гепатит (13,6 %), гипотиреоз (13,6 %) и кожные реакции (13,6 %), включая сыпь, узловую эритему и обострение псориаза. Осложнения, связанные с ИПП: транзиторное повышение АЛТ/АСТ (100 %), анемия (85,7 %). Большинство осложнений были контролируемы, терапия ИКТИ прекращена только у 3 (13,6 %) пациентов по причине развития иммуноопосредованных НЯ.

По классификации послеоперационных осложнений Clavien — Dindo (n = 21), 61,9 % пациентов не имеют осложнений (0 степень), 14,3 % — I степень, 4,8 % — II степень, 9,5 % — IIIa степень, 9,5 % — V степень (летальные).

Таблица 3. Результаты

	СЛТ (n = 21)		ИПП (n = 22)
ЧОО	42,8 %		45 %
ЧОО по облученным очагам	52,4 %		–
	Ответ по облученным очагам	Наилучший общий ответ	Наилучший общий ответ
ПО (полный ответ)	2 (9,5 %)	2 (9,5 %)	2 (9 %)
ЧО (частичный ответ)	9 (42,9 %)	7 (33,3 %)	8 (36 %)
СБ (стабилизация)	7 (33,3 %)	6 (28,6 %)	8 (36 %)
ПБ (прогрессирование)	3 (14,3 %)	6 (28,6 %)	4 (18 %)
Шестимесячная ВБП	66,7 % (95 % ДИ 42,5–82,5)		72 % (95 % ДИ 48–86)
Медиана ВБП	8,6 мес (95 % ДИ 4,4–13,8)		10,1 мес (95 % ДИ 5,0–15,5)
Медиана ВБП по печени	–		10,1 мес (95 % ДИ 6,2–30,5)
Медиана ОВ	44,7 мес (95 % ДИ 16,9–НД)		Не достигнута (95 % ДИ 14,6–НД)
НЯ 1–5-й степени	66,7 %		100 %
НЯ 3–5-й степени	14,3 %		45,5 %

Table 3. Outcomes

	SBRT (n = 21)		ИПП (n = 22)
ORR	42.8 %		45 %
ORR of irradiated lesions	52.4 %		–
	Response of irradiated lesions	Best overall response	Best overall response
CR (complete response)	2 (9.5 %)	2 (9.5 %)	2 (9 %)
PR (partial response)	9 (42.9 %)	7 (33.3 %)	8 (36 %)
SD (stable disease)	7 (33.3 %)	6 (28.6 %)	8 (36 %)
PD (progression disease)	3 (14.3 %)	6 (28.6 %)	4 (18 %)
6-month PFS	66.7 % (95 % CI 42.5–82.5)		72 % (95 % CI 48–86)
Median PFS	8.6 months (95 % CI 4.4–13.8)		10.1 months (95 % CI 5.0–15.5)
Median PFS for the liver	–		10.1 months (95 % CI 6.2–30.5)
Median OS	44.7 months (95 % CI 16.9–NR)		Not estimated (95 % CI 14.6–NE)
Grade 1–5 AE	66.7 %		100 %
Grade 3–5 AE	14.3 %		45.5 %

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали перспективность назначения терапии ИКТИ в сочетании с СТЛТ или ИПП мелфаланом.

В двух наиболее крупных клинических исследованиях II фазы по изучению комбинированной иммунотерапии (CA184-187 и GEM-1402) ипилимумабом с ниволумабом частота объективного ответа не превышала 18 %. В нашем клиническом исследовании ЧОО достигла 42,8 % в группе СТЛТ и 45 % в группе ИПП. Аналогично шестимесячная ВБП в нашей работе составила 66,7 и 72 % соответственно, тогда как в исследованиях с комбинированной иммунотерапией она не превышала 28,8 %. Медиана ВБП — 3 мес. против 8,6 и 10,1 мес., медиана ОВ — 15 против 44,7 мес., в группе ИПП медиана ОВ не была достигнута. Полученные результаты существенно превосходят данные литературы по использованию комбинации ингибиторов контрольных точек иммунитета несмотря на то, что данную схему терапии получили только 38,1 % пациентов в группе СТЛТ и 40,9 % — в группе с ИПП [16, 17].

В нашем исследовании не было статистически значимых различий при сравнении комбинированной иммунотерапии (анти-PD1+анти-CTLA4) с монотерапией анти-PD1. В группе СТЛТ медиана ВБП составила 9,8 против 8,6 мес. для анти-PD1 ($p = 0,46$), медиана ОВ — 51,9 против 27,6 мес. ($\log\text{-rank } p = 0,36$) соответственно. В группе ИПП — 8,4 против 10,1 мес. для анти-PD1 ($\log\text{-rank } p = 0,29$), что, вероятно, связано с малой медианой наблюдения. Медианы ОВ не достигнуты в обеих группах.

В ретроспективном исследовании Grynberg S. et al. (2022) 9 пациентам на фоне терапии ИКТИ проведена лучевая терапия (группа А), 29 пациентам выполнена только иммунотерапия (группа Б). ЧОО составила 44 % в группе А против 10 % в группе Б ($p = 0,004$) [4]. Результаты сопоставимы с этими данными (ЧОО 42,8 % в группе СТЛТ). Это свидетельствует о том, что группе пациентов при невозможности проведения хирургии или неблагоприятном прогнозе, возможно, рассматривать проведение лучевой терапии с иммунотерапией.

Медиана ВБП в исследовании Grynberg составила 22 мес. в группе А против 3 мес. в группе Б, ($OR = 0,37$; $p = 0,036$). Однако медиана ВБП в группе СТЛТ в нашем исследовании (8,6 мес.) значительно ниже, чем в группе А, что может быть связано с меньшим количеством пациентов, получивших комбинированную иммунотерапию (38,1 % в нашем исследовании против 78 % в исследовании Grynberg), а также с использованием критериев iRECIST в их работе.

Медиана ОВ также была больше в группе А 26 против 7,5 мес. в группе Б. ($OR = 0,34$; $p = 0,03$). Полученные же данные по общей выживаемости (44,7 мес.) значительно выше, что, вероятно, связано с малой медианой наблюдения (16,9 мес.) и включением пациентов с ограниченным числом метастатических очагов.

НЯ 3–4-й степени в исследовании Grynberg составила 33 % по сравнению с 14,3 % в нашем исследовании, что, возможно, обусловлено большим количеством пациентов, получивших комбинированную иммунотерапию — 78 против 38,1 %.

В исследовании SCANDIUM II Ib фазы впервые изучалась комбинация ИПП и комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом. В него включено 18 пациентов с метастатической увеальной меланомой — по 9 пациентов в группу комбинированной иммунотерапии до проведения ИПП (А) и после проведения ИПП (В) [5].

Частота объективного ответа составила 57 % в группе В и 22 % в группе А. Медиана ВБП в группе В составила 11,8 мес. (95 % ДИ 8,0–15,6) и 6 мес. (95 % ДИ 5,5–6,5) в группе А. В нашем исследовании результаты (ЧОО 45 %, медиана ВБП — 10,1 мес.) несколько ниже, что может быть связано с тем, что только 40,9 % пациентов группы ИПП получили комбинированную иммунотерапию, в то время как в SCANDIUM II все пациенты (100 %) получили ипилимумаб и ниволумаб в комбинации.

R. Olofsson Vagge et al. пришли к выводу, что назначение терапии ИКТИ до проведения ИПП не дает преимуществ ни в эффективности, ни в безопасности. В нашем исследовании лишь 1 пациенту не было возможности провести запланированную процедуру ИПП из-за прогрессирования заболевания, в то время как в работе SCANDIUM II у 2 пациентов ИПП не была выполнена из-за развившихся нежелательных явлений. В нашем исследовании большая часть пациентов (77 %) получила иммунотерапию до ИПП, и медиана ВБП составила 13,3 против 7,2 мес. для пациентов, получивших терапию ИКТИ после ИПП ($\log\text{-rank } p = 0,74$). Различия статистически не значимы, поэтому роль назначения иммунотерапии до ИПП в настоящий момент не ясна.

Частота нежелательных явлений 3–4-й степени в исследовании SCANDIUM II также была значительно выше, чем в нашей работе — 89 против 45 %, что также связано с использованием только комбинированной иммунотерапии.

Основные ограничения нашего исследования — малый размер выборки, медиана наблюдения — 16,9 мес., и наблюдательный характер исследования.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и удовлетворительную переносимость при использовании терапии ИКТИ в сочетании с СЛТ или ИПП для пациентов с мУМ. Предварительные данные клинического исследования предполагают превосходство комбинированных подходов по сравнению с рутинным применением ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с метастатической увеальной меланомой при различном объеме метастатического поражения. Однако, учитывая наблюдательный характер нашей работы, для подтверждения данных результатов необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

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 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, протокол № 10 от 30.10.2024. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the 2013 version of the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 10, October 30, 2024). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Магомедова З.Р. — ведение пациентов, сбор и обработка материала, написание текста статьи;

Назарова В.В., Орлова К.В. — ведение пациентов, написание текста статьи, научное редактирование;

Азарова Е.А. — ведение пациентов, сбор и обработка материала;

Романов Д.С., Москаленко Р.В., Файзуллин Р.Р. — проведение лучевой терапии, написание текста статьи, научное редактирование;

Унгуриян В.М. — оперативное лечение пациентов, научное редактирование;

Демидов Л.В. — научное редактирование.

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

Authors' contributions

Magomedova Z.R. — contributed to patient management, collection and processing of material, and writing the manuscript.

Nazarova V.V. and Orlova K.V. — were involved in patient management, manuscript writing, and scientific editing.

Azarova E.A. — participated in patient management as well as the collection and processing of material.

Romanov D.S., Moskalenko R.V., and Fayzullin R.R. — performed radiation therapy, contributed to manuscript writing, and participated in scientific editing.

Unguryan V.M. — carried out surgical treatment of patients and provided scientific editing.

Demidov L.V. — was responsible for scientific 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

- Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5): 549–53.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.01.002.-URL: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(12\)00003-5/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(12)00003-5/fulltext).
- Bol K.F., Ellebaek E., Hoejberg L., et al. Real-world impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(10): 1489.-DOI: 10.3390/cancers11101489.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1489>.
- Nathan P., Hassel J.C., Rutkowski P., et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385 (13): 1196–206.-DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.-URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103485>.
- Grynberg S., Stoff R., Asher N., et al. Radiotherapy may augment response to immunotherapy in metastatic uveal melanoma patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2022; 14.-DOI: 10.1177/17588359221131521.-URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359221131521>.
- Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., et al. A phase Ib randomized multicenter trial of isolated hepatic perfusion in combination with ipilimumab and nivolumab for uveal melanoma metastases (SCANDIUM II trial). *ESMO Open*. 2024; 9(7): 103623.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103623.-URL: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)01392-9/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01392-9/fulltext).
- Nazarova V.V., Orlova K.V., Magomedova Z.R., et al. Combined stereotactic radiation therapy and immunotherapy for metastatic uveal melanoma. *Front Oncol*. 2025; 15.-DOI: 10.3389/fonc.2025.1567504.-URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2025.1567504/full>.
- Jabbour S.K., Hashem S.A., Bosch W., et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: A Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol*. 2014; 4(2): 82–9.-DOI: 10.1016/j.pro.2013.06.004.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879850013002622>.
- Kong F.M. (Spring), Ritter T., Quint D.J., et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81 (5): 1442–57.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1977.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301610029512>.
- Mir R., Kelly S.M., Xiao Y., et al. Organ at risk delineation for radiation therapy clinical trials: Global Harmonization Group consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*.

- 2020; 150: 30–9.-DOI: 10.1016/j.radonc.2020.05.038.-URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.038>.
10. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D., et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010; 37(8): 4078–101.-DOI: 10.1118/1.3438081.-URL: <https://doi.org/10.1118/1.3438081>.
 11. Bisello S., Cilla S., Benini A., et al. Dose–Volume Constraints for Ovaries At Risk In Radiotherapy (CORSAIR): An “all-in-one” multicenter–multidisciplinary practical summary. *Current Oncology.* 2022; 29(10): 7021–50.-DOI: 10.3390/curroncol29100552.-URL: <https://doi.org/10.3390/curroncol29100552>.
 12. Grimm J., Marks L.B., Jackson A., et al. High dose per fraction, hypofractionated treatment effects in the clinic (HyTEC): An overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.042.-URL: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)34538-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)34538-7/fulltext).
 13. Wilke L., Andratschke N., Blanck O., et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2019;195 (3): 193–8.-DOI: 10.1007/s00066-018-1416-x.-URL: <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1416-x>.
 14. Calipel A., Lux A laure, Guérin S., et al. Differential radiosensitivity of uveal melanoma cell lines after x-rays or carbon ions radiation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2015; 56(5): 3085.-DOI: 10.1167/iovs.14-16284.-URL: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2295050>.
 15. Pan C.C., Kavanagh B.D., Dawson L.A., et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3): S94–100.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.092.-URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.092>.
 16. Piulats J.M., Espinosa E., de la Cruz Merino L., et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: An open-label, multicenter, phase II trial by the spanish multidisciplinary melanoma group (GEM-1402). *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39(6): 586–98.-DOI: 10.1200/JCO.20.00550.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00550>.
 17. Pelster M.S., Gruschkus S.K., Bassett R., et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: Results from a single-arm phase II study. *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39(6): 599–607.-DOI: 10.1200/JCO.20.00605.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00605>.

Поступила в редакцию / Received / 03.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Захра Рамазановна Магомедова / Zakhra R. Magomedova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9145-0905>.
 Валерия Витальевна Назарова / Valeria V. Nazarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>.
 Кристина Вячеславовна Орлова / Kristina V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>.
 Екатерина Андреевна Азарова / Ekaterina A. Azarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8416-3867>.
 Владимир Михайлович Унгурян / Vladimir M. Unguryan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>.
 Денис Сергеевич Романов / Denis S. Romanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>.
 Роман Владимирович Москаленко / Roman V. Moskalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4997-5826>.
 Рафаэль Ринатович Файзуллин / Rafael R. Fayzullin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-1195>.
 Оксана Петровна Трофимова / Oksana P. Trofimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>.
 Лев Вадимович Демидов / Lev V. Demidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>.



© К.В. Лядов¹, А.Н. Москаленко², Ю.Е. Копычев¹, Н.А. Хороненко¹,
Н.В. Марков³, В.К. Лядов^{2,4,5}

Селективная трансартериальная радиоэмболизация с изотопом иттрия-90 при метастатическом поражении печени: серия наблюдений

¹Общество с ограниченной ответственностью «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Российская Федерация²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Государственная клиническая больница имени С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация³Общество с ограниченной ответственностью «БЕБИГ», Москва, Российская Федерация⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного постдипломного образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁵Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного постдипломного образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Российская Федерация© Konstantin V. Lyadov¹, Aleksei N. Moskalenko², Yury E. Kopychev¹, Nikita A. Khoronenko¹,
Nikolay V. Markov³, Vladimir K. Lyadov^{2,4,5}

Selective Transarterial Yttrium-90 Radioembolization for Hepatic Metastases: A Case Series

¹Limited Liability Company Moscow Center for Rehabilitation Treatment, Moscow, the Russian Federation²Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, the Russian Federation³Limited Liability Company BEBIG, Moscow, the Russian Federation⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation⁵Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, the Russian Federation

Введение. Трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) с использованием изотопа иттрия-90 является перспективным методом локального воздействия при поражении печени злокачественными опухолями различного гистологического строения. В работе приводятся начальные результаты применения данной методики у девяти пациентов с нерезектабельным билобарным метастатическим процессом в печени.

Цель. Обобщение опыта выполнения ТАРЭ у больных с метастатическим поражением печени злокачественными опухолями различного гистологического строения.

Материалы и методы. С декабря 2023 по октябрь 2024 г. в ООО «Московский центр восстановительного лечения» выполнено девять процедур ТАРЭ с иттрием-90 (⁹⁰Y) у пациентов с метастазами колоректального рака (5), рака молочной железы (2), желудка (1), меланомы увеальной оболочки глаза (1). Показанием являлась непереносимость или неэффективность лекарственной терапии (от 1 до 3 линий) при удовлетворительном функциональном состоянии пациентов (ECOG 0-1). ТАРЭ проводилась микро-сферами с радиоизотопом ⁹⁰Y с энергией 1–1,3 Гбк.

Результаты. Хирургических осложнений и летальных исходов не было. У двух пациентов отмечены умеренные тошнота и дискомфорт в правом подреберье, купированные медикаментозно. При медиане наблюдения 6,5 (3–11) мес. у семи из девяти пациентов достигнута стабилизация про-

Introduction. Transarterial radioembolization (TARE) with yttrium-90 represents an emerging locoregional therapy for hepatic malignancies of diverse histopathological origins. We present preliminary outcomes from nine patients with unresectable bilobar hepatic metastases treated with this modality.

Aim. To summarize our initial clinical experience with TARE in patients with histologically varied metastatic liver lesions.

Materials and Methods. Between December 2023 and October 2024, nine TARE procedures using yttrium-90 (⁹⁰Y) microspheres (1-1.3 GBq) were performed at Moscow Center for Restorative Treatment LLC. The cohort included metastases from colorectal (n=5), breast (n=2), gastric (n=1), and uveal melanoma (n=1) primaries. All patients had ECOG performance status 0-1 and demonstrated intolerance or insufficient response to 1-3 lines of prior systemic therapy.

Results. No procedure-related mortality or major complications occurred. Two patients experienced moderate, medically managed nausea and right subcostal region discomfort. At median follow-up of 6.5 months (range 3-11), disease stabilization was achieved in seven patients (77.8 %). Two patients exhibit-

цесса. У двух пациентов при контрольном исследовании через три месяца отмечено увеличение прежних и появление новых метастатических очагов.

Выводы. ТАРЭ с ^{90}Y продемонстрировала приемлемые показатели безопасности при использовании в группе пациентов с множественными метастазами в печени различного гистологического строения в рамках комбинированного подхода к лечению. Эффективность данной методики требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: метастазы в печени; нерезектабельные метастазы; радиоэмболизация; иттрий-90; комбинированные методы лечения

Для цитирования: Лядов К.В., Москаленко А.Н., Копычев Ю.Е., Хороненко Н.А., Марков Н.В., Лядов В.К. Селективная трансартериальная радиоэмболизация с изотопом иттрия-90 при метастатическом поражении печени: серия наблюдений. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 776-781.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2248

✉ Контакты: Москаленко Алексей Николаевич, mansurgkokod@gmail.com

Введение

Комбинация резекции печени и лекарственной терапии — наиболее распространенный и эффективный способ лечения первичных и вторичных злокачественных опухолей печени. В то же время доля резектабельных опухолей невелика и, например, при метастатическом колоректальном раке (мКРР) составляет около 15 % [1]. Одной из методик обеспечения локального контроля (ЛК) при нерезектабельных злокачественных опухолей печени является трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) с β -радиоактивным изотопом иттрия-90 (^{90}Y). Максимальная энергия частиц ^{90}Y равна 2,27 МэВ, период полураспада — 64,2 ч, пробег β -частиц в тканях не превышает 1 см, а энергия изотопа в 1 Бк составляет дозу облучения в 50 Гр/кг.

Первое исследование противоопухолевого эффекта радиоактивного изотопа иттрия-90 было представлено в Японии в 1964 г. [2]. В 1977 г. ^{90}Y был использован для трансартериального введения при лечении опухолей печени [3]. В настоящее время ТАРЭ выполняется путем введения взвеси микросфер селективно в сегментарные артерии печени, что позволяет добиться, с одной стороны, эмболизации артериол, питающих опухоль, а с другой — лучевого воздействия на опухоль [4].

В последние годы было проведено несколько метаанализов, посвященных эффективности применения ТАРЭ при опухолях различного гистологического строения. Так, в метаанализе Sugumar и соавт. 2024 г. были изучены 14 исследований у пациентов с нерезектабельными метастазами КРР: сочетание ТАРЭ и лекарственной терапии обеспечило показатель трехлетней общей выживаемости (ОВ) 21 %, что не позволило сделать вывод о преимуществах методики над системным лекарственным лечением [5]. Fidelman и соавт. изучили результаты применения ТАРЭ с ^{90}Y у 42

пациентов с различными опухолями желудочно-кишечного тракта, показав значимые преимущества применения метода в когорте больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени [6]. Наконец, постепенно накапливаются данные о возможностях использования данной методики при метастатическом раке молочной железы (РМЖ). Так, Sabet и соавт. в 2019 г. изучили результаты ТАРЭ с ^{90}Y у 25 пациенток и показали, что при хорошем раннем метаболическом ответе метастазов на лечение (снижение, по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой SUVmax, не менее чем на 50 % от исходного через 4 нед. после выполнения ТАРЭ) медиана ОВ может достигать 13 мес. [7]

Conclusion. Yttrium-90 TARE demonstrated favorable safety outcomes in this heterogeneous cohort of patients with multiple hepatic metastases as part of a combined treatment approach. Further investigation is required to establish efficacy of this technique.

Keywords: liver metastases; unresectable metastases; radioembolization; yttrium-90; combined treatment

For Citation: Konstantin V. Lyadov, Aleksei N. Moskalenko, Yury E. Kopychev, Nikita A. Khoronenko, Nikolay V. Markov, Vladimir K. Lyadov. Selective transarterial yttrium-90 radioembolization for hepatic metastases: A case series. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 776-781.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2248

пациентов с различными опухолями желудочно-кишечного тракта, показав значимые преимущества применения метода в когорте больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени [6]. Наконец, постепенно накапливаются данные о возможностях использования данной методики при метастатическом раке молочной железы (РМЖ). Так, Sabet и соавт. в 2019 г. изучили результаты ТАРЭ с ^{90}Y у 25 пациенток и показали, что при хорошем раннем метаболическом ответе метастазов на лечение (снижение, по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой SUVmax, не менее чем на 50 % от исходного через 4 нед. после выполнения ТАРЭ) медиана ОВ может достигать 13 мес. [7]

Первый в России случай описания ТАРЭ микросферами зарубежного производства у пациентов с метастатическим поражением печени мКРР и гепатоцеллюлярном раком (ГЦР) был опубликован в 2014 г. специалистами из РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова [8]. ТАРЭ с применением микросфер с ^{90}Y отечественного производства (ООО «БЕБИГ») была выполнена у пациента с ГЦР в 2019 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба [9], в последующем были представлены результаты лечения ряда пациентов с первичными опухолями печени [10]. Учитывая противоречивые данные об эффективности ТАРЭ с ^{90}Y , а также ведущую в нашем коллективе работу по оценке эффективности различных методов локального контроля при олигометастазах рака толстой кишки в печени [11, 12], считаем необходимым представить начальные результаты применения данной методики у пациентов с диссеминированным метастатическим процессом при отсутствии возможностей лекарственной терапии.

Материалы и методы

С декабря 2023 по октябрь 2024 г. в ООО «Московский центр восстановительного лечения»

было выполнено девять процедур ТАРЭ печени с изотопом ^{90}Y . Принятие решения о проведении ТАРЭ осуществлялось в рамках междисциплинарного онкологического консилиума и было основано на наличии у пациентов распространенного нерезектабельного метастатического процесса в печени и/или отсутствии резервов лекарственной терапии в связи с ее неэффективностью или непереносимостью. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Показаниями к ТАРЭ стали множественные метастазы рака толстой кишки в пяти случаях, молочной железы — в двух, желудка и меланомы хориоидеи — по одному случаю. Все пациенты находились в функциональном статусе ECOG 0-1 и ранее перенесли от одной до трех линий химиотерапии. Первичная опухоль была удалена на предшествующих этапах лечения у пациентов №№ 2 и 7. У пациента № 4 на начальном этапе лечения была выполнена паллиативная резекция толстой кишки. У всех больных наблюдались множественные нерезектабельные билобарные метастазы в печени различного размера. Отмечавшиеся у пациентов №№ 2, 6 и 8 внепеченочные метастазы были стабильны благодаря лекарственной терапии. Основным методом диагностики распространенности опухолевого

процесса служила ПЭТ-КТ. Для оценки внутрипеченочного распространения опухолевого процесса использовалась МСКТ с внутривенным контрастированием.

Таким образом, ТАРЭ проводилась разнородной группе больных, которую объединяло множественное разнокалиберное метастатическое поражение печени, наличие в анамнезе не менее одной линии полихимиотерапии, отсутствие объективного ответа на лекарственную терапию со стороны очагов в печени или разнонаправленная их динамика.

Для выполнения процедуры ТАРЭ в качестве источников радиоактивного излучения применялись микросферы из иттрий-алюмосиликатного стекла диаметром 25 ± 5 мкм производства ООО «БЕБИГ» (патент РФ № 2454377). Доза препарата рассчитывалась индивидуально по формуле: активность (ГБк) = площадь поверхности тела (ППТ)–0,2 + (объем опухоли — объем здоровой печени). Объем опухоли и объем здоровой паренхимы печени рассчитывались по КТ с внутривенным контрастным усилением. Площадь поверхности тела пациента (ППТ) рассчитывалась по формуле Дюбуа: $\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{вес (кг)}^{0,425} \times \text{рост (см)}^{0,725}$. Энергия изотопов при лечении пациентов данной

Таблица 1. Характеристика пациентов

№	Пол	Возраст, лет	Первичная опухоль	Характеристика метастазов	Внепеченочные метастазы
1	Муж.	63	Колоректальный рак	Синхронные	Нет
2	Муж.	69	Меланома хориоидеи	Метахронные	Легкое
3	Муж.	42	Рак желудка	Синхронные	Нет
4	Муж.	69	Колоректальный рак	Синхронные	Нет
5	Жен.	67	Колоректальный рак	Синхронные	Нет
6	Жен.	61	Рак молочной железы	Синхронные	Кости
7	Жен.	63	Рак молочной железы	Метахронные	Нет
8	Муж.	57	Колоректальный рак	Синхронные	Селезенка
9	Жен.	66	Колоректальный рак	Синхронные	Нет

Table 1. Patient Characteristics

No	Gender	Age, years	Primary Tumor	Metastases Characteristics	Extrahepatic metastases
1	Male	63	Colorectal cancer	Synchronous	None
2	Male	69	Choroidal melanoma	Metachronous	Lung
3	Male	42	Gastric cancer	Synchronous	None
4	Male	69	Colorectal cancer	Synchronous	None
5	Female	67	Colorectal cancer	Synchronous	None
6	Female	61	Breast cancer	Synchronous	Bones
7	Female	63	Breast cancer	Metachronous	None
8	Male	57	Colorectal cancer	Synchronous	Spleen
9	Female	66	Colorectal cancer	Synchronous	None

группы составляла 1–1,3 ГБк, что позволяло достичь дозы, эквивалентной 50 Гр на очаг.

ТАРЭ выполнялась в два этапа. Первый этап — диагностический, при котором использовался изотоп технеция (^{99m}Tc), второй — лечебный, при котором использовались радиоактивные микросферы с ^{90}Y . Вмешательство выполнялось в условиях рентгеноперационной с помощью передвижной рентгеновской системы Siemens Cios Select. Катетеризация бедренной или плечевой артерии по Сельдингеру проводилась под местной анестезией. После пункции бедренной или плечевой артерии выполнялась селективная катетеризация печеночной артерии при помощи диагностических катетеров Judkins right 5 fr (125 см) и *heah hunter* 5 fr (125 см) и проводников Guid Wire (J-образный 0,035–260 см) и *uniquel* (0,035 *uniquel* 260 см). Обзорная субтракционная ангиография выполнялась с контрастным препаратом Омнипак 350. Следующим этапом использовался меченный ^{99m}Tc альбумин (Макротех ^{99m}Tc). Эффект накопления ^{99m}Tc в опухолевой ткани оценивали с помощью ОФЭКТ Siemens Evo Excel с использованием программ совмещения изображений и программ определения активности введенного изотопа. Исследование служило для уточнения оценки интенсивности накопления радиофармпрепарата, что важно для расчета дозы ^{90}Y , поиска артериовенозных шунтов в печени и патологического сброса в легочную или пищеварительную системы. При наличии значимых артериовенозных шунтов выполнялась их эмболизация микроспиралями Vortex Diamond –18.

В нашем исследовании непосредственно ТАРЭ микросферами с ^{90}Y выполнялась в среднем через 2 нед. Катетеризировалась одна из ранее выбранных питающих артерий с последующим струйным введением микросфер с ^{90}Y на протяжении 5–10 с.

Результаты

У двоих пациентов в послеоперационном периоде отмечались тошнота и дискомфорт в правом подреберье, однако нежелательных явлений третьей степени и выше по классификации СТСАЕ 5.0 [13] не было. Эффективность терапии оценивали через 3 и 6 мес. после процедуры путем проведения МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

При контрольном исследовании через 3 мес. у семи пациентов достигнута стабилизация, у двух отмечено прогрессирование заболевания в виде увеличения объема метастатического поражения печени и появления метастазов в легких, у пяти пациентов метастатические очаги стабильны через 6 мес.

Обсуждение

Применение методов локального воздействия и контроля при диссеминированном опухолевом поражении печени, особенно при наличии внепеченочных метастатических очагов, является спорным, однако активно изучаемым вопросом. Повышение эффективности системной лекарственной терапии и возможность достичь стабилизации даже при далеко зашедшем метастатическом процессе позволяет говорить о роли локального контроля в данной категории пациентов при раке различной первичной локализации.

За последние пять лет в мире накоплен ряд исследований, посвященных анализу результатов применения ТАРЭ с ^{90}Y при первичных и вторичных опухолях печени, что позволило представить несколько систематических обзоров литературы. Нередко опубликованные результаты этих работ достаточно противоречивы.

Так, в крупном исследовании Edeline и соавт. (3990 пациентов с нерезектабельным местнораспространенным процессом) была поставлена цель оценить эффективность различных методов обеспечения ЛК при внутривенной холангиокарциноме. Применение ТАРЭ (1232 пациента) позволило достичь медианы ОВ в 14,1 мес. — несколько ниже, чем при использовании других эндоваскулярных или чрескожных методик — однако группы пациентов в анализируемых работах оказались практически несопоставимы [14]. В работе Schartz и соавт. была прицельно изучена эффективность ТАРЭ в аналогичной группе из 921 пациента: удалось добиться перевода опухоли в резектабельное состояние у 11 % пациентов при медиане ОВ 12,7 мес. [15].

Метаанализ Lemieux и соавт. включил восемь исследований и 1439 больных, которым ТАРЭ с ^{90}Y проводилось по поводу нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака [16]. Отдаленные результаты лечения в сравнении со стандартной терапией не были улучшены (ОШ 0,99 [95 % ДИ 0,81–1,21], однако была отмечена меньшая частота токсичности ≥ 3 степени (ОР 0,64 [95 % ДИ 0,45–0,92]). Метаанализ Chow и соавт. включал 24 рандомизированных и квазирандомизированных исследования и 5547 больных и также не позволил выявить очевидных преимуществ в отношении показателя общей выживаемости при использовании стереотаксической радиотерапии, радиочастотной абляции, ТАРЭ и трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке [17].

Результаты ТАРЭ при метастатическом поражении печени еще более противоречивы. Как вышеупомянутый систематический обзор Sugumar и соавт. [5], так и метаанализ Zhao и соавт. сви-

детельствуют, что применение ТАРЭ с ^{90}Y при нерезектабельных метастазах рака толстой кишки в печени не позволяет добиться преимуществ по показателям выживаемости над, например, сочетанием системной лекарственной терапии и химиоэмболизации [18]. В то же время особенностью применения как ТАРЭ, так и химиоэмболизации при метастатическом поражении печени является чрезвычайная гетерогенность пациентов в отношении числа линий системного лечения и применения тех или иных таргетных препаратов. Фактически на сегодняшний день место ТАРЭ с ^{90}Y в лечении вторичных нерезектабельных опухолей печени не определено.

Преобладание в изученной нами серии наблюдений пациентов с колоректальным раком объясняется наличием большего опыта применения ТАРЭ с ^{90}Y именно при данной локализации первичной опухоли. Следует сказать, что основной задачей исследования является оценка технической возможности и безопасности применения методики при диссеминированном метастатическом процессе в печени на фоне удовлетворительного состояния пациентов и отсутствия эффективных резервов системной лекарственной терапии. С нашей точки зрения, достигнутые результаты: стабилизация опухолевого процесса на 6 мес. у семи из девяти пациентов и отсутствие тяжелой токсичности — позволяют рассмотреть возможность более широкой многоцентровой оценки потенциала ТАРЭ с ^{90}Y в отечественной клинической практике. Важным обстоятельством является то, что семь из девяти пациентов смогли продолжить системную терапию через 3–4 нед. после вмешательства. Двое пациентов ранее страдали от непереносимой токсичности химиотерапии и отказались от дальнейшего лекарственного лечения.

Заключение

ТАРЭ с ^{90}Y продемонстрировала приемлемые показатели безопасности при использовании в группе пациентов с множественными метастазами в печени различного гистологического строения в рамках комбинированного подхода к лечению. Эффективность данной методики требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом МЦВЛ,

протокол № 1 от 20.01.2025. 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 received approval from the Institutional Ethics Committee of the Moscow Center for Rehabilitation Treatment (Protocol No. 1, January 20, 2025). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Лядов К.В. — идея публикации, научное редактирование; Москаленко А.Н. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Копычев Ю.Е. — введение и лечение пациентов, сбор материала исследования;

Хороненко Н.А. — введение и лечение пациентов, сбор материала исследования;

Марков Н.В. — техническое редактирование;

Лядов В.К. — анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

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

Authors' contributions

The authors confirm compliance with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria.

Lyadov K.V. — study conception, scientific editing;

Moskalenko A.N. — literature review, technical editing, reference management, manuscript drafting, data analysis and interpretation;

Kopychev Yu.E. — patient management, clinical data collection;

Khoronenko N.A. — patient management, clinical data collection;

Markov N.V. — technical editing;

Lyadov V.K. — data analysis and interpretation, scientific 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. Adam R., De Gramont A., Figueras J., et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012; 17(10): 1225–1239. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0121.
2. Asakura H. Intratumoral injection therapy with Yttrium-90 chloride colloid. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1964; 23: 1493–1509.
3. Grady E.D., Nolan T.R., Crumbley A.J., Rosen A.R. Internal radiation therapy of liver cancer (90-Yttrium resin spheres in-

- tra-arterially) to supplement external radiation therapy, local and systemic chemotherapy. *J Med Assoc Ga.* 1977; 66 (8): 625–629.
4. Tong A.K., Kao Y.H., Too C.W., et al. Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *Br J Radiol.* 2016; 89 (1062): 20150943.-DOI: 10.1259/bjr.20150943.
 5. Sugumar K., Stitzel H., Wu V., et al. Outcomes of hepatic artery-based therapies and systemic multiagent chemotherapy in unresectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2024; 31(7): 4413–4426.-DOI: 10.1245/s10434-024-15187-y.
 6. Fidelman N., Kerlan R.K.Jr, Hawkins R.A., et al. Radioembolization with ⁹⁰Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapy-refractory gastrointestinal cancers: final report of a prospective pilot study. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7 (6): 860–874.-DOI: 10.21037/jgo.2016.08.04.
 7. Sabet A., Ries M., Al-Khalaf Y, et al. Early metabolic response assessment of breast cancer liver metastases: 4-week posttreatment FDG PET predicts survival after ⁹⁰Y microsphere radioembolization. *Nuklearmedizin.* 2019; 58(3): 242–248.-DOI: 10.1055/a-0891-7650.
 8. Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Ivanova A.A. Arterial radioembolization of liver malignancies with yttrium-90 glass microspheres: first experience. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2014; 8(4): 59–66.-DOI: 10.25512/DIR.2014.08.4.06.
 9. Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.Б., et al. Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019; 29 (5): 7–12.-DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-7-12. [Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В., et al. Liver radioembolization: a new chapter in russian oncology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019; 29 (5): 7–12, DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-7-12 (In Rus)].
 10. Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В., et al. Радиоэмболизация печени: исторические очерки и первые отечественные результаты. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2021; 10 (5): 5–12.-DOI: 10.17116/onkolog2021100515. [Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В., et al. Liver radioembolization: historical essays and the first Russian results. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2021; 10 (5): 5–12. DOI: 10.17116/onkolog2021100515 (In Rus)].
 11. Лядов В.К., Москаленко А.Н., Брицкая Н.Н. Лапароскопические резекции печени и ободочной кишки при синхронных метастазах колоректального рака: серия наблюдений. *Современная Онкология.* 2022; 24(1): 61–65.-DOI: 10.2644/2/18151434.2022.1.201433. [Lyadov V.K., Moskalenko A.N., Britskaia N.N. Laparoscopic resections of the liver and the colon in patients with synchronous colorectal metastases: a case series. *Journal of Modern Oncology.* 2022; 24(1): 60–5.-DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201433 (In Rus)].
 12. Москаленко А.Н., Черных М.В., Сагайдак И.В., et al. Сравнительный анализ результатов стереотаксической радиотерапии и резекции печени при солитарных метастазах рака толстой кишки в печени. *Московский хирургический журнал.* 2024; (2): 44–51.-DOI: 10.17238/2072-3180-2024-2-44-51. [Moskalenko A.N., Chernykh M.V., Sagaydak I.V., et al. Stereotactic body radiotherapy vs surgery in solitary colorectal cancer metastases. *Moscow Surgical Journal.* 2024; (2): 44–51.-DOI: 10.17238/2072-3180-2024-2-44-51 (In Rus)].
 13. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE — Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermosifiliogr* (Engl Ed). 2021; 112 (1): 90–92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
 14. Edeline J., Lamarca A., McNamara M.G., et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021; 99: 102258.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102258.
 15. Schartz D.A., Porter M., Schartz E., et al. Transarterial yttrium-90 radioembolization for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2022; 33 (6): 679–686.-DOI: 10.1016/j.jvir.2022.02.016.
 16. Lemieux S., Buies A., F Turgeon A., et al. Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16 (3): e0247958.-DOI: 10.1371/journal.pone.0247958.
 17. Chow R., Simone C.B. 2nd, Jairam M.P., et al. Radiofrequency ablation vs radiation therapy vs transarterial chemoembolization vs yttrium 90 for local treatment of liver cancer — a systematic review and network meta-analysis of survival data. *Acta Oncol.* 2022; 61 (4): 484–494.-DOI: 10.1080/0284186X.2021.2009563.
 18. Zhao J.J., Tan E., Sultana R., et al. Intra-arterial therapy for unresectable colorectal liver metastases: A meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2021; 32 (11): 1536–1545.e38.-DOI: 10.1016/j.jvir.2021.05.032.

Поступила в редакцию / Received / 15.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 09.04.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Константин Викторович Лядов / Konstantin.V. Lyadov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6972-7740>; eLibrary SPIN: 372560; Author ID (Scopus): 36965508100.

Алексей Николаевич Москаленко / Aleksei.N. Moskalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2499-6637>; eLibrary SPIN: 8087-1930; Researcher ID (WOS): LQK-0490-2024; RSCI AuthorID: 1197316; Scopus Author ID: 57694272100.

Юрий Евгеньевич Копычев / Yury. E. Kopychev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5500-0699>.

Никита Андреевич Хороненко / Nikita. A. Khoronenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-0883>.

Николай Владимирович Марков / Nikolay V. Markov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9743-714X>; eLibrary SPIN: 6364-9569; RSCI AuthorID: 184694; Scopus Author ID: 18037713900.

Владимир Константинович Лядов / Vladimir.K. Lyadov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>; eLibrary SPIN: 5385-7889; Scopus ID 57218552793; WoS ResearcherID: AAA-3897-2019; RSCI AuthorID: 642364.



© А.В. Анисимова¹, С.П. Воробьева¹, А.Г. Манихас², В.А. Ершов^{1,3},
Г.М. Манихас⁴, Э.Э. Топузов^{1,5}

Механизм раннего лимфогенного метастазирования меланомы кожи

- ¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ³Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ada V. Anisimova¹, Svetlana P. Vorobeveva¹, Aleksey G. Manikhas², Vladimir A. Ershov^{1,3},
Georgy M. Manikhas⁴, Eldar E. Topuzov^{1,5}

The Mechanism of Early Lymphogenic Metastasis of Skin Melanoma

- ¹Municipal Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation
- ²Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation
- ³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁴First St. Petersburg Academician State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Лимфогенное метастазирование является доминирующим путем распространения меланомы кожи. Однако данный механизм недостаточно изучен, нет четкого представления о факторах и биологических процессах, влияющих на формирование метастазов.

Цель. Определить скорость распространения лимфы и оценить возможность ее использования в качестве фактора прогноза раннего лимфогенного метастазирования у пациентов с клинически локализованной меланомой кожи.

Материалы и методы. Проведен анализ клинических данных, результатов динамической лимфосцинтиграфии, морфологических (гистологических, цитологических, иммуногистохимических, иммуноцитохимических) данных 30 пациентов с первичной меланомой кожи туловища и конечностей.

Результаты. Обнаружено значимое ($p = 0,0002$) различие скорости лимфотока при проведении динамической лимфосцинтиграфии у пациентов с меланомой кожи при наличии и отсутствии метастазов в сигнальных лимфатических узлах (СЛУ). У 8 пациентов с вторичным поражением СЛУ средняя скорость лимфотока составила 15,13 мм/сек (ДИ 3,3–45; $p < 0,05$), у 22 пациентов с реактивными изменениями СЛУ — 1,81 мм/сек (ДИ 0,15–4,97; $p < 0,05$). Пороговое значение скорости лимфы, выше которого вероятность поражения сигнальных лимфатических узлов составляет более 95 % — 3,31 мм/сек (чувствительность — 87,5 %, специфичность — 81,8 %). Различия удельной плотности лимфатических сосудов первичной опухоли при локализованной меланоме кожи и опухоли с локорегионарным распространением не выявлено. Средняя

Introduction. Lymphogenic metastasis remains the primary dissemination route for cutaneous melanoma, yet the underlying biological mechanisms and predictive factors remain poorly understood.

Aim. To evaluate lymph transit velocity as a prognostic marker for early lymphogenic metastasis in clinically localized cutaneous melanoma.

Materials and Methods. We analyzed clinical, dynamic lymphoscintigraphy, and histopathological (including histological, cytological, immunohistochemical, immunocytochemical) data from 30 patients with primary melanoma of the trunk/extremities.

Results. Lymph flow velocity differed significantly ($p = 0.0002$) between patients with metastatic vs. reactive sentinel lymph nodes (SLNs). Metastatic SLNs: 15.13 mm/sec (CI: 3.3–45; $p < 0.05$) ($n = 8$). Reactive SLNs: 1.81 mm/sec (CI: 0.15–4.97; $p < 0.05$) ($n = 22$). A threshold velocity of 3.31 mm/sec predicted SLN metastasis with 87.5 % sensitivity and 81.8 % specificity (AUC > 0.95). No difference in lymphatic vessel density was observed between localized and locoregional tumors. Metastatic SLNs exhibited 44 % lower optical density in paranodal tissue vs. non-metastatic SLNs.

оптическая плотность лимфы паранодулярной клетчатки вокруг лимфатического узла с наличием метастаза составила 44 % от оптической плотности лимфы паранодулярной клетчатки лимфатического узла без вторичного поражения.

Заключение. Определяемая при динамической лимфосцинтиграфии скорость распространения лимфы может служить предиктором наличия лимфогенных метастазов.

Ключевые слова: меланома кожи; сигнальные лимфатические узлы; скорость лимфотока; метастазы; лимфосцинтиграфия

Для цитирования: Анисимова А.В., Воробьева С.П., Манихас А.Г., Ершов В.А., Манихас Г.М., Топузов Э.Э. Механизм раннего лимфогенного метастазирования меланомы кожи. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 782-788.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2337

✉ Контакты: Анисимова Ада Викторовна, anisimova.spb@mail.ru

Введение

Меланома кожи — злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов базального слоя эпидермиса и/или волосяных фолликулов и отличающаяся высоким потенциалом метастазирования [1]. Как у большинства солидных опухолей, доминирующим путем распространения злокачественных клеток при меланоме является лимфогенный с поражением, прежде всего, регионарных лимфатических узлов [2]. В связи с наружной локализацией опухоли при первичном обращении у большинства пациентов клинически и инструментально диагностируются локальные стадии заболевания. Однако, по разным литературным данным, от 11 до 56,6 % из них имеют микроскопические опухолевые изменения в регионарных лимфатических узлах [3, 4, 5], означающие начало лимфогенного метастазирования и позволяющие установить III стадию заболевания [6]. Для обнаружения метастазов в сигнальном лимфатическом узле (СЛУ), находящемся первым на пути оттока лимфы от опухоли, используется процедура картирования и биопсии СЛУ [7]. Предполагается, что наличие или отсутствие опухолевых клеток в СЛУ, а также их количество служат значимым прогностическим критерием [2].

В настоящий момент механизм и закономерности лимфогенного метастазирования изучены недостаточно. Основное внимание уделяется молекулярным и клинко-патоморфологическим особенностям первичной опухоли [8, 9] без учета свойств и характеристик жидкой среды (лимфы и межклеточной жидкости), в которой перемещаются клетки опухоли [10].

Материалы и методы

Проанализированы результаты клинической картины, динамической лимфосцинтиграфии, гистологических, цитологических, иммуногистохимических и иммуноцитохимических иссле-

Conclusion. Dynamic lymphoscintigraphy-derived lymph flow velocity is a clinically actionable predictor of lymphogenic metastasis in cutaneous melanoma.

Keywords: skin melanoma; sentinel lymph nodes; lymph flow rate; metastases, lymphoscintigraphy

For Citation: Ada V. Anisimova, Svetlana P. Vorobeva, Aleksey G. Manikhas, Vladimir A. Ershov, Georgy M. Manikhas, Eldar E. Topuzov. The mechanism of early lymphogenic metastasis of skin melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 782-788.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2337

ований 30 пациентов с первичной меланомой кожи туловища и конечностей, находившихся на лечении в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с января 2023 по декабрь 2024 г.

Условия включения пациентов в исследование: наличие морфологически подтвержденной первичной меланомы кожи туловища и конечностей, клинически негативные регионарные лимфатические узлы, отсутствие сателлитов и транзитных метастазов, отсутствие диссеминации опухолевого процесса, компенсированная сопутствующая патология.

Среди пациентов было 20 женщин (67 %) и 10 мужчин (33 %) 32–86 лет. Девять человек (30 %) относились к возрастной группе 70–79 лет.

Всем пациентам выполняли широкое иссечение опухоли с биопсией сигнального лимфатического узла, обнаружение которого проводили путем предоперационной лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата (РФП) «Технефит99mTc». Во всех случаях вычисляли скорость движения лимфы от первичной опухоли до СЛУ по оригинальной методике [11]. Для этого выполняли динамическую лимфосцинтиграфию с частотой фиксации 1 кадр в секунду. Скорость движения РФП и, соответственно, лимфы рассчитывали по формуле:

$$V = S/t,$$

где S — расстояние от опухоли до СЛУ, t — время от появления РФП вокруг опухоли до появления его в СЛУ.

При наличии у пациентов двух лимфоколлекторов вычисления проводили для каждого из них отдельно.

В условиях операционной проводили аспирационную биопсию из интактных лимфатических узлов с использованием иглы 20G. Аспират помещали в консервирующий раствор и направляли для цитологического исследования. Цитологические препараты готовили методом жидкостной цитологии и окрашивали азур-эозином.

Для гистологического исследования использовали операционный материал первичной опухоли и лимфатических узлов, который фиксировали в 10 %-ном растворе формалина, обезжировали в изопропиловых спиртах, заливали в парафиновые блоки, с помощью микротомы готовили срезы толщиной 5–6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Во всех исследованиях проводили иммуногистохимические и иммуноцитохимические исследования с использованием системы детекции NOVOLINKTM Polymer Detection System (RE7140-K, производство Leica Microsystems), моноклональных антител к S100, Melan A, HMB45. Положительной реакцией считалось выявление исследуемых белков в 5 % и более опухолевых клеток в цитологических или гистологических препаратах.

В гистологических препаратах для определения относительной плотности лимфатических сосудов в первичной меланоме использовали стереометрическую сетку, исключая сосуды с критериями, позволяющими отнести их к артериальным или венозным. Расчеты относительных объемов структур производили по формуле:

$V = P \cdot 100$ (%), где P — относительная частота попадания точек сетки.

В четырех случаях исследовали оптическую плотность лимфы (OD), оттекающей от первичной меланомы. Для этого от одного и того же больного с помощью иглы 20G провели аспирацию жидкости лимфатических сосудов паранодулярной клетчатки, окружающей лимфатический узел с метастазом и сосудов паранодулярной клетчатки, окружающей неизмененный лимфатический узел. Исследуемую лимфу в объеме не менее 1 мкл помещали в пробирки Эппендорфа и хранили при температуре 0 до +4 °С. Используя спектрофотометр DS-11 (Denovix, США) методом OD 600 измеряли параметры рассеяния света раствором лимфы при длине волны света 600 нм, что отражало прозрачность образца. Оптическую плотность рассчитывали по формуле:

$$A = \log_{10}\left(\frac{1}{T}\right) = \log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right),$$

где A — оптическая плотность, T — пропускание, I — интенсивность прошедшего монохроматического излучения, I₀ — интенсивность падающего монохроматического излучения.

Статистическую значимость различий в полученных результатах исследования оценивали на основании критерия Стьюдента. Прогностическую ценность показателей и их пороговые значения вычисляли с помощью построения и анализа ROC-кривых с определением площади под кривой, точек отсечения с чувствительностью и специфичностью. Цель исследования — определить скорость распространения лимфы у

пациентов с наличием и отсутствием метастазов меланомы в СЛУ и возможность использовать ее в качестве прогностического критерия раннего лимфогенного метастазирования.

Результаты

У 20 пациентов (67 %) меланома кожи была локализована на туловище. Из них у одного пациента опухоль располагалась в области грудной стенки, у шести — в области живота, у 13 пациентов — на спине. Первичная опухоль кожи нижней конечности выявлена у пяти (17 %) человек, кожи верхней конечности — также у пяти (17 %).

По результатам исследования меланома 0 стадии диагностирована у двух пациентов (7 %), IA стадии — у пяти (17 %), IB стадии — пяти (17 %), IIA стадии — у пяти (17 %), IIB стадии — у одного (3 %), IIC стадии — у четырех (13 %), IIIA стадии — у двух (7 %), IIIC стадии — у шести пациентов (20 %).

Толщина опухоли по Бреслоу варьировала от 0 до 25 мм, средняя толщина опухоли составила 5,39 мм.

У двух пациентов с 0 стадией опухолевые клетки располагались в пределах эпидермиса, что характерно при I уровне инвазии по Кларку. У шести пациентов при II уровне толщина опухоли варьировала от 0,3 до 2,5 мм; у 17 пациентов при III — от 0,8 до 14 мм, у пяти при IV уровне — от 2,1 до 25 мм).

У 22 пациентов отток лимфы от опухоли происходил в единственный лимфоколлектор (73 %), у восьми — в два ипсилатеральных лимфоколлектора (27 %).

Сигнальные лимфатические узлы у 22 пациентов с единственным регионарным лимфоколлектором были обнаружены в подмышечных областях в 13 случаях, в паховых — в девяти случаях. Из них метастатическое поражение СЛУ с оттоком лимфы в один лимфоколлектор обнаружено у пяти пациентов (23 %).

У всех восьми пациентов с оттоком лимфы в два лимфоколлектора сигнальные лимфатические узлы были обнаружены в подмышечной области. Из них метастазы меланомы в СЛУ выявлены у трех (38 %) больных.

Всего у 30 пациентов при лимфосцинтиграфии выявлено 58 СЛУ. Один СЛУ обнаружили у 11 пациентов (37 %), два СЛУ — у 13 пациентов (43 %), три СЛУ — у четырех (13 %), четыре СЛУ — у одного пациента (3 %), пять СЛУ — у одного пациента (3 %). У одного человека количество СЛУ в одном лимфоколлекторе не превышало трех. У пациентов с оттоком лимфы в два лимфоколлектора выявили четыре и пять СЛУ

При патоморфологическом исследовании у 22 пациентов (73,33 %) сигнальные лимфатические узлы не имели признаков метастатического поражения. У восьми пациентов (26,67 %) в СЛУ обнаружены опухолевые клетки. Из них при гистологическом исследовании у трех больных выявили вторичную опухоль, при иммуногистохимическом исследовании у двух пациентов — кластеры клеток. При цитологическом и иммуноцитохимическом исследовании у трех пациентов в препарате СЛУ наблюдали скопления опухолевых клеток.

Анализируя данные динамической лимфосцинтиграфии, определили, что при локализации меланомы на коже туловища скорость распространения лимфы до СЛУ с реактивными изменениями составила 1,39 мм/сек (ДИ 0,15–3,82; $p < 0,05$), до СЛУ с вторичными изменениями — 20,66 мм/сек; (ДИ 3,30–25,00; $p < 0,05$). Лимфа от меланомы кожи верхней конечности до СЛУ с реактивными изменениями распространялась со скоростью 0,52 мм/сек (ДИ 0,45–2,78; $p < 0,05$). Лимфа от меланомы кожи нижней конечности распространялась СЛУ с реактивными изменениями со скоростью 4,14 мм/сек (ДИ 3,37–4,97; $p < 0,05$), до СЛУ с метастатическим поражением — 21,80 мм/сек (ДИ 9,52–21,80; $p < 0,05$).

Всего у 22 пациентов с СЛУ без метастаза меланомы средняя скорость распространения лимфы составила 1,81 мм/сек (ДИ 0,15–4,97; $p < 0,05$). У восьми пациентов с метастазом меланомы в СЛУ — 15,13 мм/сек (ДИ 3,3–45; $p \leq 0,05$).

ROC-анализ скорости лимфотока выявил положительную диагностическую ценность отличного прогностического качества данного показателя как фактора наличия метастаза в СЛУ (рис.). Площадь под ROC-кривой составила 0,957, что свидетельствует о высокой эффективности распознавания. Чувствительность скорости распространения лимфы как предиктора метастатического поражения СЛУ — 100 %, специфичность — 81,8 %.

При морфометрическом исследовании у 22 пациентов с реактивными изменениями СЛУ удельная плотность сосудов в первичной опухоли составила 1,23 % (ДИ 0,94–1,55; $p < 0,05$), у восьми больных с вторичным поражением СЛУ — 1,44 % (ДИ 0,96–1,92; $p < 0,05$). У одних и тех же пациентов средняя оптическая плотность паранодулярной лимфы при наличии микрометастаза в лимфоузле составила 4,11 (ДИ 0,93–12,02; $p < 0,05$), при отсутствии метастаза — 9,22 (ДИ 1,73–23,27; $p < 0,05$). Показатели оптической плотности лимфы паранодулярной клетчатки при метастатическом положении составила 44 % от значения оптической плотности лимфы паранодулярной клетчатки реактивно измененного лимфоузла.

Обсуждение

В ходе анализа результатов динамической лимфосцинтиграфии у пациентов с меланомой кожи локальных стадий и пациентов с наличием метастазов в сигнальных лимфатических

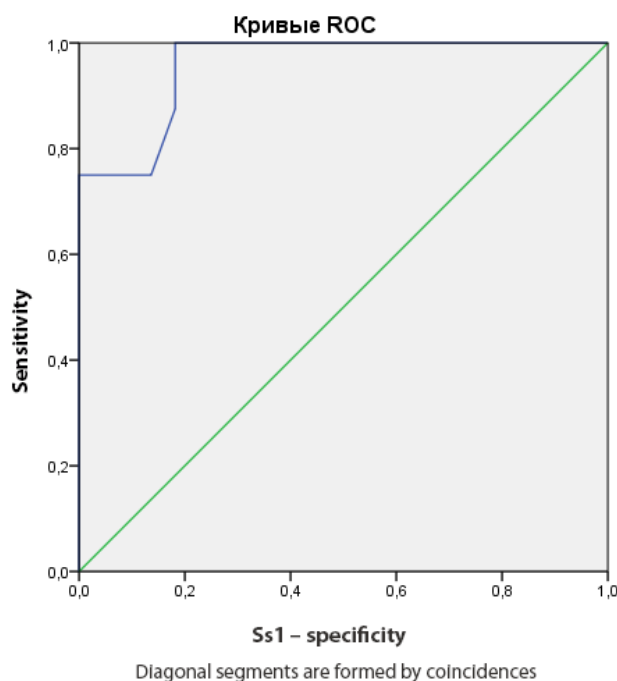
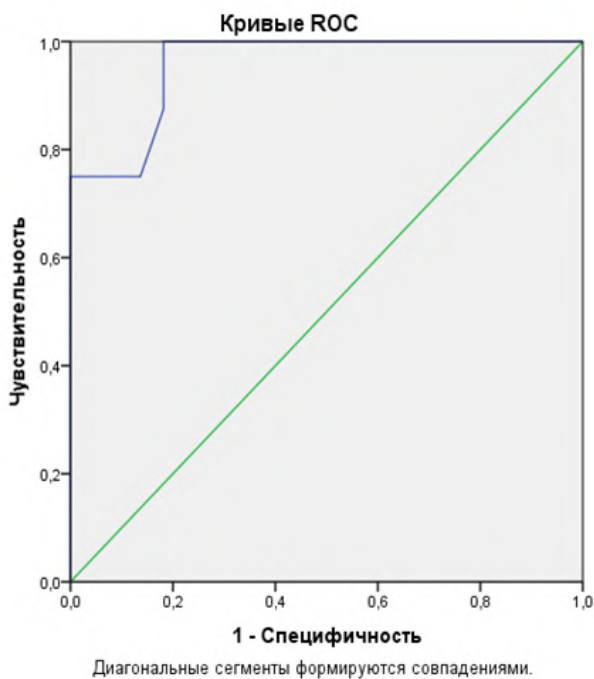


Рис. ROC-анализ скорости лимфотока
Fig. ROC analysis of lymph flow velocity

узлах обнаружено значимое различие скорости распространения лимфы ($p = 0,002$), что позволяет предложить данный показатель как предиктор наличия метастазов в сигнальных лимфатических узлах отличного прогностического качества. Пороговое значение скорости лимфы, выше которого вероятность поражения сигнальных лимфатических узлов составляет более 95 % — 3,31 мм/сек (минимум разности между чувствительностью и специфичностью), при котором достигается чувствительность 87,5 % и специфичность 81,8 %.

Полученные результаты скорости лимфотока у пациентов с меланомой кожи конечностей оказались значимо выше при наличии метастазов в СЛУ ($p = 0,0162$ для верхних конечностей и $p = 0,0056$ для нижних конечностей). Аналогичные результаты были получены в ходе исследования японских авторов [12]. Отечественных работ по определению скорости лимфотока при меланоме кожи обнаружено не было.

Объяснение более высокой скорости сцинтиграфического насыщения при наличии метастазов в лимфатических узлах за счет высокой плотности лимфатических сосудов вокруг метастазирующей опухоли [12] не нашло подтверждения в нашей работе, так как отсутствовала корреляция между плотностью лимфатических сосудов вокруг опухоли и наличием метастазов в СЛУ.

В ранее опубликованном исследовании [13] приведены данные о том, что количество сосудов меланомы кожи *in situ*, в фазах радиального, вертикального роста и при наличии метастазов также было одинаковым, но значительно превышало количество сосудов в окружающей коже и доброкачественных невусах.

При сравнении показатели оптической плотности лимфы в паранодулярной клетчатке вокруг СЛУ с метастазом ОД составила 44 % от значения ОД лимфы, достигающей лимфатический узел с реактивными изменениями. По нашему мнению, это может служить косвенным критерием менее насыщенного состава лимфы, в которой мигрируют опухолевые клетки. Аналогичных исследований состава лимфы у пациентов с меланомой кожи в литературе обнаружено не было. Лишь в единичном исследовании, посвященном метастазированию рака молочной железы, указывается на то, что более активный процесс метастазирования происходит при низкой вязкости лимфы [10].

По-видимому, полученные результаты различной оптической плотности лимфы паранодулярной клетчатки лимфоузлов с метастазом и без него можно объяснить различиями метаболизма разных участков первичной меланомы кожи, который обуславливает различный состав биологической жидкости, попадающей в лимфа-

тические сосуды и межклеточное пространство. Выявленные различия состава лимфы требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Скорость лимфотока выше 3,31 мм/сек является предиктором наличия клинически скрытых метастазов в сигнальных лимфатических узлах при первичной меланоме кожи (при проведении ROC-анализа интервал AUC составил 0,9–1,0, чувствительность — 100 %, специфичность — 81,8 %).

Корреляции между плотностью лимфатических сосудов первичной опухоли и вероятностью метастатического поражения сигнальных лимфатических узлов не выявлено.

Более высокая скорость распространения лимфы и формирование микрометастазов обусловлены меньшей плотностью лимфы, попадающей в лимфатический узел.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

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.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Анисимова А.В. — сбор материала исследования, обработка материала, оценка результатов лимфосцинтиграфии, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме, статистический анализ, написание текста статьи, оформление библиографии;

Воробьева С.П. — оценка результатов лимфосцинтиграфии, анализ и интерпретация данных;

Манихас А.Г. — идея публикации, научное редактирование;

Ершов В.А. — идея публикации, проведение патоморфологических исследований, обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование;

Манихас Г.М. — идея публикации, научное редактирование;

Топузов Э.Э. — научное редактирование.

Authors' contributions

All authors approved the final manuscript and accept responsibility for all aspects of the work, including investigation and resolution of questions related to study accuracy or integrity. The authors confirm their compliance with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria.

Ada V. Anisimova collected and processed research materials, interpreted lymphoscintigraphy results, analyzed and interpreted data, conducted literature reviews, performed statistical analysis, drafted the manuscript, and prepared the bibliography.

Svetlana P. Vorobeva assessed lymphoscintigraphy results, analyzed and interpreted data.

Aleksey G. Manikhas conceptualized the study and performed scientific editing.

Vladimir A. Ershov conceptualized the study, conducted pathomorphological research, processed materials, analyzed and interpreted data, reviewed relevant publications, performed statistical analysis, drafted the manuscript, and participated in scientific editing.

Georgy M. Manikhas conceptualized the study and contributed to scientific editing.

Eldar E. Topuzov participated in scientific editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Faries M.B., Steen S., Ye X., et al. Late recurrence in melanoma: clinical implications of lost dormancy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013; 217(1), 27–36.-DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.007.
2. Faries M.B. Sentinel lymph nodes in melanoma: necessary as ever for optimal treatment. *Clin Exp Metastasis*. 2024. -DOI: 10.1007/s10585-023-10254-2.
3. Полуэктова Ю.В., Харатишвили Т.К., Вишневская Я.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при первичной меланоме кожи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3): 4–10. [Polujektova Ju.V., Haratishvili T.K., Vishnevskaja Ja.V. Biopsy of sentinel lymph nodes at primary melanoma of skin. *JOURNAL of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2011; 22(3): 4–10 (In Rus)].
4. Эберт М.А., Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., et al. Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи: опыт одного центра. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17(11): 16–21.-DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-16-21. [Ebert M.A., Zinovyev G.V., Gafton G.I., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Primary Melanoma: Single Centre Experience. *Effective Pharmacotherapy*. 2021; 17(11): 16–21.-DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-16-21 (In Rus)].
5. Ершов В.А., Анисимова А.В., Вашкуров С.М., et al. Особенности поражения сигнальных лимфатических узлов при первичной меланоме кожи. Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2019; 26 (1): 54–60.-DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-54-60. [Ershov V.A., Anisimova A.V., Vashkurov S.M., et al. Features of defeats of sentinel lymph nodes at primary melanoma of skin. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2019; 26(1): 54–60.-DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-1-54-60 (In Rus)].
6. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. Skin tumours. *TNM Online*. 2017; 131–2.-DOI: 10.1002/9780471420194.tnmc26.pub3.
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Меланома кожи». 2024. Текст: электронный. Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/546_3 (22.01.2025). [Russian Ministry of Health. Skin Melanoma: Clinical Guidelines. 2024. In: Clinical Practice Guidelines Registry.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/546_3 (22.01.2025) (In Rus)].
8. Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., et al. Прогностические факторы метастазирования в сторожевые лимфатические узлы у больных меланомой различной толщины по классификатору Бреслоу. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021; 4(3): 18–25.-DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-18-25. [Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., et al. Predictive factors for metastasis of skin melanoma of varying thickness according to breslow to sentinel lymph nodes. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021; 4(3): 18–25.-DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-18-25 (In Rus)].
9. Bellomo D., Arias-Mejias S.M., Ramana C., et al. Model combining tumor molecular and clinicopathologic risk factors predicts sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma. *JCO precision oncology*. 2020; 4, 319–334.-DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-18-25.
10. Султанбаев А.В., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Азизов Н.М. Особенности лимфы и ее реологии при раке как фактор метастазирования (на примере рака молочной железы). Креативная хирургия и онкология. 2018; 8 (3): 190–195.-DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195. [Sultanbaev A.V., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Mansurovich N.M. Peculiarities of lymph fluid and its rheology as a metastasis. *Creative Surgery and Oncology*. 2018; 8 (3): 190–195.-DOI: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195. (In Rus)].
11. Патент № 2827297 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/107, G01Т 1/164. Способ ранней диагностики лимфогенных метастазов при меланоме кожи туловища и конечностей. А.В. Анисимова, В.А. Ершов, Г.М. Манихас; заявитель Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.-EDN DMIAIE. [Anisimova A.V., Ershov V.A., Manikhas G.M. Method for early diagnosis of lymphogenous metastases in melanoma of the trunk and extremities: Russian Federation patent RU 2827297C1. 2024. International Patent Classification A61B 5/107, G01T 1/164. Assignee: S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. EDN: DMIAIE (In Rus)].
12. Fujiwara M., Suzuki T., Kasuya A., et al. Lymphatic transit rate as a predictive parameter for nodal metastasis in primary limb malignant melanoma. *Journal of Dermatological Science*. 2018; 90 (1), 27–34.-DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.013.
13. Yang P., Farkas D.L., Kirkwood J.M., et al. Macroscopic spectral imaging and gene expression analysis of the early stages of melanoma. *Mol Med* 5. 1999; 785–794.-DOI: 10.1007/BF03401991.

Поступила в редакцию / Received / 31.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ада Викторовна Анисимова / Ada V. Anisimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6043-464X>.

Светлана Петровна Воробьева / Svetlana P. Vorobeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2026-112X>.

Алексей Георгиевич Манихас / Aleksey G. Manikhas / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9616-6635>.

Владимир Анатольевич Ершов / Vladimir A. Ershov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8641-1489>.

Георгий Моисеевич Манихас / Georgy M. Manikhas / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5110-047X>.

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





© *Aleksei V. Novik*^{1,2}, *Kristina Yu. Kapusta*¹, *Tatiana L. Nekhaeva*¹,
*Anna B. Danilova*¹, *Andrey V. Orekhov*³, *Egor V. Vasiliev*³, *Dilorom Kh. Latipova*^{1,2}, *Anna I. Semenova*¹,
*Lilia S. Baboshkina*¹, *Gulfiya M. Teletaeva*¹, *Tatiana Yu. Semiglazova*^{1,4}, *Irina A. Baldueva*¹

Joint Analysis of the Interferon Gene Signatures and Cancer-Testis Gene Expression in Cutaneous Melanoma Patients*

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
³Saint Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation
⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

© *A.B. Новик*^{1,2}, *К.Ю. Капуста*¹, *Т.Л. Нехаева*¹, *А.Б. Данилова*¹, *А.В. Орехов*³,
*Е.В. Васильев*³, *Д.Х. Латипова*^{1,2}, *А.И. Семенова*¹, *Л.С. Бабошкина*¹, *Г.М. Телетаева*¹,
Т.Ю. Семиглазова^{1,4}, *И.А. Балдужева*¹

Анализ соответствий сигнатуры генов интерферона и экспрессии раково-тестикулярных генов у больных меланомой кожи**

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

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Introduction. Cutaneous melanoma currently lacks well-established molecular biomarkers for predicting immunotherapy response. Emerging candidates under investigation include interferon-stimulated gene (ISG) signatures and cancer-testis antigen (CTA) expression profiles.

Aim. The study performed to characterize the interplay between ISG signatures and CTA expression patterns in cutaneous melanoma patients.

Materials and Methods. The study utilized normalized whole-genome sequencing data comprising expression levels of 43,000 genes from 457 cutaneous melanoma patients, sourced from the publicly available University of California Santa Cruz (UCSC) dataset. Our analysis focused on rhabdoid-testicular CTA genes ($n = 186$) and interferon-dependent ISG genes ($n = 66$), the latter analyzed as both full and brief signatures. We performed agglomerative hierarchical clustering via Ward's method separately for ISG and CTA groups. Statistical evaluation of cluster interactions employed seven complementary measures: Pearson's chi-square test, lambda coefficient, contingency coefficient, phi coefficient, Goodman and Kruskal's tau, uncertainty coefficient, and column proportion analysis.

Results. Analysis revealed four conserved ISG clusters across both datasets (two demonstrating high gene expression and two with low expression) showing strong correlation ($\lambda = 0.666$, $p < 0.0001$). For CTA genes, hierarchical clustering identified six primary clusters (two each of high, medium,

Введение. В настоящее время не существует однозначно установленного молекулярного биомаркера для прогнозирования ответа на иммунотерапию у пациентов с меланомой кожи. Изучаются несколько потенциальных биомаркеров, включая сигнатуры генов интерферона (ISG) и экспрессию раково-тестикулярных антигенов (CTA).

Цель. Исследование для оценки взаимодействия между ISG и паттернами CTA у пациентов с меланомой кожи.

Материалы и методы. В работе использованы нормализованные данные полногеномного секвенирования, включающие уровни экспрессии 43 000 генов у 457 пациентов с кожной меланомой из открытых источников набора данных Калифорнийского университета в Санта-Крузе (UCSC).

Для анализа были выбраны раково-тестикулярные антигены CTA ($n = 186$) и интерферон-стимулированные гены ISG ($n = 66$); последние представлены как в полной, так и в сокращенной версии. Агломеративная кластеризация генов с использованием метода Уорда была выполнена отдельно для каждого набора генов. Статистический анализ взаимосвязей между кластерами включал следующие методы: критерий χ^2 Пирсона, коэффициент лямбда, коэффициент контингенции, коэффициент фи, τ Гудмана — Краскела, коэффициент неопределенности и анализ пропорций в столбцах.

Результаты. В полном и кратком наборах ISG обнаружено четыре кластера (два кластера генов с высокой и два кластера с низкой экспрессией), которые были сильно коррелированы ($\lambda = 0.666$, $p < 0.0001$). На первом уровне кластеризации найдено шесть кластеров CTA (два с вы-

* The article contains an online application that contains additional materials <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-Joint-Analysis>

** Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-Joint-Analysis>

and low expression genes) at the first level, which further differentiated into ten subclusters at the third clustering level. Initial comparison of first-level ISG and CTA clusters showed no significant association ($p > 0.1$). Evaluation of third-level CTA clusters against the brief ISG signature demonstrated a weak relationship (symmetric uncertainty coefficient = 0.031, $p = 0.003$). Only two third-level CTA clusters exhibited meaningful associations with ISG patterns: one characterized by minimal CTA expression coupled with high ISG activity, and another showing the inverse relationship of elevated CTA expression paired with low ISG signature.

Conclusion. This study confirms our prior findings regarding the heterogeneous expression profile of CTA in cutaneous melanoma. The majority of CTA clusters demonstrated no significant association with ISG signatures. The identification of specific CTA-ISG expression patterns as predictive biomarkers for immunotherapy response in melanoma patients warrants deeper investigation.

Keywords: interferon gene signatures; cancer-testis antigens; melanoma; cluster analysis

For Citation: Aleksei V. Novik, Kristina Yu. Kapusta, Tatiana L. Nekhaeva, Anna B. Danilova, Andrey V. Orekhov, Egor V. Vasiliev, Dilorom Kh. Latipova, Anna I. Semenova, Lilia S. Baboshkina, Gulfiya M. Teletaeva, Tatiana Yu. Semiglazova, Irina A. Baldueva. Joint analysis of the interferon gene signatures and cancer-testis gene expression in cutaneous melanoma patients. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 789-798.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-4-OF-2448

✉ Correspondence: Kristina Yu. Kapusta, deulina-97@mail.ru

Introduction

The identification of reliable molecular biomarkers for predicting immunotherapy response in melanoma patients, particularly in the neoadjuvant setting, remains an unmet clinical need. Among currently investigated candidates, interferon gene signatures (ISG) show particular promise. For instance, the OpACIN-neo study identified a 10-gene IFN- γ signature as a prognostic baseline biomarker of pathological response in stage III melanoma patients receiving neoadjuvant combination immunotherapy [1]. Multiple studies have since developed various interferon signatures, suggesting their potential as established biomarkers [2–4]. Notably, patients exhibiting low IFN- γ levels demonstrate reduced likelihood of achieving pathological response and increased risk of disease recurrence compared to those with high IFN- γ expression.

Cancer-testis antigens (CTA) represent another promising class of immunotherapy response biomarkers [5]. These antigens, normally expressed primarily in germ cells in healthy individuals, can also be expressed by tumor cells. Their tumor-specific expression pattern and immunogenic properties make them attractive targets for immunotherapy [6], with over 270 CTAs currently identified [6, 7].

Our previous research demonstrated consistent CTA expression patterns across various tumor types and identified distinct expression clusters [7]. While these findings require validation, no data currently

сокой, два со средней и два с низкой экспрессией генов), на третьем уровне — десять кластеров. Кластеры ISG и CTA не были связаны при сравнении на первом уровне кластеризации ($p > 0,1$). Сравнение третьего уровня кластеров CTA с краткой ISG показало слабую ассоциацию между двумя параметрами (симметричный коэффициент неопределенности 0,031, $p = 0,003$). Только два кластера CTA третьего уровня показали связь с ISG: один — с минимальной экспрессией CTA и высокой ISG, второй — с высокой экспрессией CTA и низкой ISG.

Выводы. Результаты исследования подтвердили наши предыдущие находки относительно профиля экспрессии CTA. Большинство кластеров не имели отношения к ISG. Необходимы дальнейшие исследования для понимания возможной роли паттернов экспрессии CTA и ISG в качестве прогностических и предиктивных факторов для иммунотерапии.

Ключевые слова: сигнатура гена интерферона; раково-тестикулярные антигены; меланома; кластерный анализ

exist regarding potential interactions between CTA clusters and established immunological markers, particularly interferon-dependent gene expression. To address this knowledge gap and confirm our initial observations, we performed a comprehensive analysis of an external gene expression dataset to investigate possible correlations between CTA expression patterns and interferon gene signatures.

Materials and Methods

This study utilized publicly available genomic data from the University of California Santa Cruz (UCSC) Xena database [8], comprising normalized expression levels of 43,000 genes obtained through whole-genome sequencing of 457 cutaneous melanoma tumor samples. Our analysis focused on CTA ($n = 186$) and interferon-stimulated genes (ISG) ($n = 66$), as detailed in Table 1.

The CTA gene panel was compiled through comprehensive searches of CTAbase [9, 10], including the following established antigens: *SAGE1*, *CT45A1*, *CT45A4*, *CT45A6*, *GAGE1*, *NXF2B*, *SPANXN1*, *CT45A3*, *CT45A2*, *PAGE3*, *SPANXN2*, *SPANXA2*, *MAGEA9B*, *MAGEA8*, *MAGEA6*, *GAGE13*, *PAGE4*, *PAGE5*, *PAGE2*, *TAF7L*, *SPANXC*, *CTAG1B*, *FATE1*, *GAGE12J*, *TIGIT*, *MAGEA11*, *XAGE1D*, *PAGE2B*, *MAGEA9B*, *SPANXN5*, *SPANXN4*, *SPANXN3*, *TFDP3*, *MAGEA12*, *MAGEA10*, *CMKLR1*, *SSX7*, *SSX4*, *SSX5*, *SSX2*, *SSX3*, *NXF2*, *MAGEC1*, *MAGEC3*, *MAGEC2*, *PASD1*,

*CTAG2, XAGE3, LUZP4, GAGE12D, GAGE12F, ZNF645, CT47A7, CT47A2, CT47A1, CT47B1, AKAP4, MAGEA3, MAGEA2, CT47A6, GAGE2A, MAGEB2, MAGEB3, MAGEB1, MAGEB4, PAGE1, XAGE5, FMR1NB, FAM133A, CSAG2, CSAG1, CPXCR1, FTHL17, VENTXP1, DDX53, CT47A11, CT47A10, ARX, OIP5, SPATA19, PBK, IGSF11, MPHOSPH10, CEP55, NR6A1, TPPP2, TSPY2, SPEF2, CALR3, TEX15, TEX14, TEK15, CAGE1, ODF3, ODF2, ODF1, ODF4, EFEMP1, TMEFF2, ADAM2, SPO11, PRM1, PRM2, PTPN20A, CTAGE1, CTAGE5, CASC5, CTNNA2, DKKL1, BRDT, SEMG1, RGS22, FBXO39, MORC1, DCAF12L2, PRSS54, PRAME, MAEL, POTEH, POTEH, POTEH, POTEH, POTEH, POTEH, TTK, TMPRSS12, DNAJB8, ADAM29, TSPY1, NLRP4, NAGLU, HSPA4L, SLCO6A1, CCDC83, ACRBP, ZNF165, ANKRD45, SPAG8, SPAG9, SPAG6, SPAG1, GPAT2, DMRT1, SPACA3, DSCR8, LEMD1, CCDC33, CCDC36, CTCFL, DPPA2, TDRD12, SYCE1L, NOL4, WT1, CCDC62, CRISP2, HORMAD2, HORMAD1, CEP290, KIAA0100, TSGA10, TSSK6, AKAP3, SPAG17, SYCP1, DDX43, LIPI, ACTL8, COX6B2, TEX101, GPATCH2, ATAD2B, HSPB9, PIWIL2, CABYR, RBM46, PRSS55, SPAG4, SPA17, TDRD6, LY6K, ARMC3, ELOVL4, OTOA, THEG, and TULP2 [1]. The full ISG panel included the following genes: *IL2RG, CD27, UBA7, DUSP18, PDCD1LG2, RNASEH2A, HLA-DOA, JAK1, CCR5, CXCR6, RSAD2, SAMHD1, PRF1, TIGIT, CD276, IFIH1, PSMB10, IFI16, HLA-E, CD8A, CMKLR1, LRIG1, LHB, IFNGR1, LAG3, IFI27L1, CD3D, CD3E, IFNW1, HLA-DRB1, NKG7, CXCL9, LY6E, CCL5, TREX1, IFI44L, CIITA, IFNAR2, IFNAR1, FOXA1, DNASE1L1, DNASE1L3, CD274, IFITM1, IFIT3, OAS1, OASL, IFIT1, ISG15, IRF7, IRF5, IRF9, IDO1, CXCL11, CXCL10, TLR3, TLR7, TLR9, GZMA, SLAMF6, TRIP10, CIQA, SERPING1, HLA-DRA, HMX1, STAT1 [2-6]. From this comprehensive panel, we derived a focused 15-gene brief ISG signature based on recent clinical trial evidence [2, 3], comprising *IFI27L1, IFI44L, IFIT1, RSAD2, SIGLECI, STAT1, CXCL9, CXCL10, HLA-DRA, GZMA, PRF1, IDO1, CXCL11, CCR5, IFNG.***

Statistics and Analysis

A fundamental challenge in cluster analysis involves determining the optimal number of clusters, a problem that remains unresolved in the field [7, 8]. For hierarchical agglomerative clustering methods, this challenge directly relates to establishing appropriate stopping criteria for the clustering process. Without predefined stopping rules, the algorithm continues merging cluster pairs until all elements consolidate into a single cluster containing all elements [8, 9]. Dendrograms provide visual representations of agglomerative clustering results,

with each level corresponding to a specific step in the clustering process. The internal nodes of these dendrograms represent roots of subtrees containing sample elements grouped at each iteration, forming “current clusters” [9]. Each dendrogram level serves as the input set for subsequent clustering iterations.

The existence of multiple clustering algorithms introduces challenges regarding clustering stability. For our analysis, we implemented hierarchical gene expression clustering using Ward’s method with established stopping rules [10, 11]. We hypothesized that optimal clustering should demonstrate biological relevance, therefore limiting our analysis to the two most informative intervals of agglomerative clustering.

We generated gene distribution histograms enabling visual assessment of expression patterns across melanoma patients. We additionally created and analyzed heat maps to characterize clusters. Statistical evaluation of relationships between clustered gene groups incorporated Pearson’s chi-square test, lambda coefficient, contingency coefficient, phi coefficient, Goodman and Kruskal’s tau, uncertainty coefficient, and column proportion analysis. Analyses were performed using IBM SPSS Statistics v.26 and Python 3 libraries (pandas, numpy, matplotlib, seaborn, and scikit-learn). We applied Bonferroni correction for multiple comparisons, considering corrected p-values < 0.05 statistically significant.

Results

CTA Cauterization

The histogram analysis of CTA gene expression distribution revealed several genes exhibiting bimodal expression patterns, including *MAGEA6, PAGE5, MAGEA11, XAGE1D, MAGEA10, MAGEA12, MAGEC1, MAGEC2, CTAG2, MAGEA3, MAGEA2, CSAG2, CSAG1, CTNNA2, DSPCR8, CCDC36, HORMAD1, SEP290, DDX43, LY6K.* These bimodal distributions suggested the existence of two distinct patient subgroups characterized by either high or low CTA gene activity. We excluded PRAME from subsequent cluster analyses to enable more meaningful patient stratification consistent with its established role as a melanoma-specific marker (fig. 1).

The analysis generated dendrograms and heat maps visualizing gene expression patterns (fig. 2).

Our analysis identified six primary CTA clusters at the first hierarchical level and ten subclusters at the third level (second level was omitted as noninformative). Clusters 1 and 2 (AllRedPart#1 and AllRedPart#2) demonstrated minimal expression across most CTA genes, with Cluster 1 showing particularly low activity of *MAGEA6, MAGEA12, MAGEC1, MAGEC2, MAGEA3, CTNNA2.* Clusters 3–6 exhibited elevated CTA expression, with *MA-*

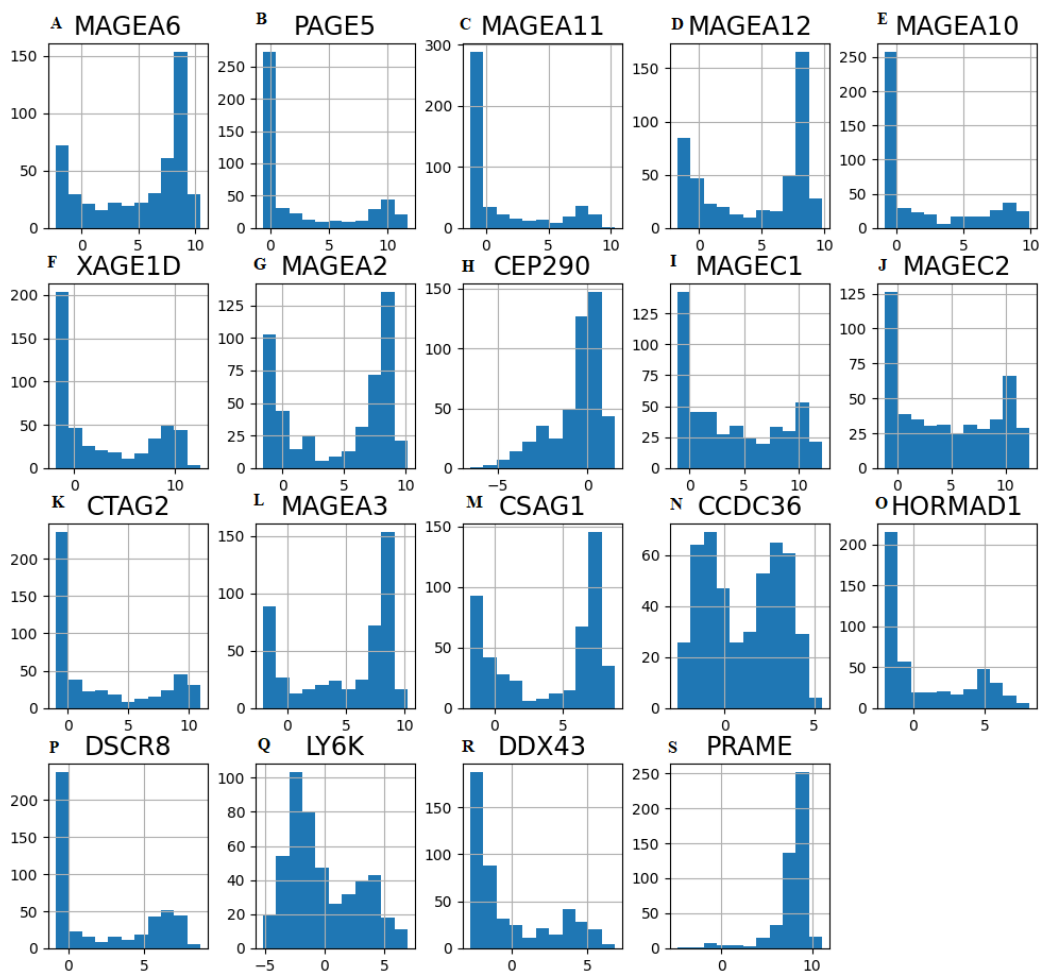


Fig. 1. Expression histograms of cancer-testis antigens (CTA) in melanoma specimens: 1, A) *MAGEA6*; 1, B) *PAGE5*; 1, C) *MAGEA11*; 1, D) *MAGEA12*; 1, E) *MAGEA10*; 1, F) *XAGE1D*; 1, G) *MAGEA2*; 1, H) *CEP290*; 1, I) *MAGEC1*; 1, J) *MAGEC2*; 1, K) *CTAG2*; 1, L) *MAGEA3*; 1, M) *CSAG1*; 1, N) *CCDC36*; 1, O) *HORMAD1*; 1, P) *DSCR8*; 1, Q) *LY6K*; 1, R) *DDX43*; 1, S) *PRAME*

GEA6, *MAGEA12*, *MAGEA3*, *MAGEA2*, *CSAG1* serving as key discriminators between high- and low-expression groups. Clusters 3 and 4 showed moderate CTA expression overall, with Cluster 4 displaying higher *CTAG2* expression but reduced *MAGEC1/MAGEC2* levels. Cluster 5 demonstrated the highest overall CTA activity, while Cluster 6 showed similar patterns but with reduced expression of *PAGE5*, *XAGE10*, and *CTAG2* (see Supplementary table S1, online).

ISG clustering

The histogram analysis of ISG expression patterns revealed a unimodal distribution across all examined genes.

Cluster analysis identified four distinct ISG expression profiles (fig. 3). Notably, *LRIG1* and *FOXA1* showed no detectable expression in any cluster. The ISGHyper#2 cluster exhibited hyperexpression of most interferon-regulated genes, while ISGhigh#1 demonstrated similar characteristics with moderately reduced expression levels. ISGnon#3 displayed minimal gene expression, and ISGlow#4 showed slightly elevated expression relative to ISGnon#3 (Supplementary Table S2, online).

Parallel analysis of the brief ISG panel similarly identified four clusters (fig. 3). Clusters ISGb_non#1.1 and ISGb_low#1.3 shared comparable characteristics, though ISGb_non#1.1 showed complete absence of interferon-dependent gene expression. The ISGb_hyper#1.2 cluster demonstrated marked gene hyperexpression, while ISGb_high#1.4 exhibited similar but attenuated expression patterns. Comparative analysis revealed strong concordance between the full and brief ISG clustering results, with significant correlation coefficients ($\lambda = 0.666$, $p = 6 \times 10^{-61}$; symmetric uncertainty coefficient = 0.56, $p = 8 \times 10^{-151}$). We utilized the brief ISG panel for subsequent analyses (Supplementary Table S2, online).

Interaction Between ISG and CTA Clusters

Initial comparison of first-level clusters revealed no significant association between ISG and CTA expression patterns ($p > 0.1$). However, analysis of third-level CTA clusters against the brief ISG signature demonstrated a weak correlation (symmetric uncertainty coefficient = 0.031, $p = 0.003$; ISG-dependent uncertainty coefficient = 0.025, $p = 0.003$), as detailed in table 1.

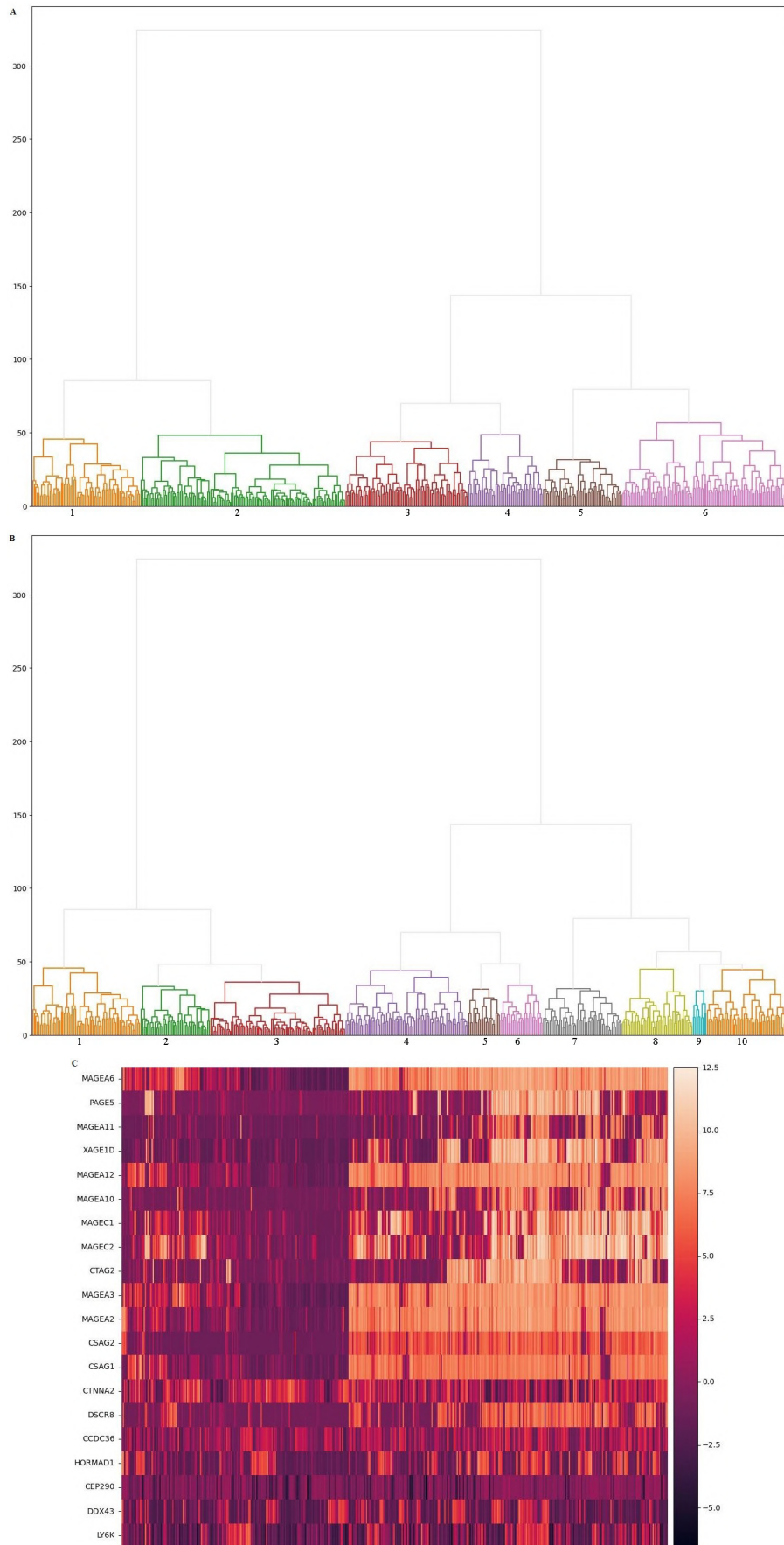


Fig. 2. The hierarchical clustering results of *CTA* gene expression in melanoma, with color-coded clusters. The x-axis represents individual patients, maintaining consistent patient alignment across all panels (A–C). 2, A — dendrograms of the cluster analysis (level 1); 2, B — dendrograms of the cluster analysis (level 3); 2, C — gene expression heatmap. Darker colors indicate lower expression levels

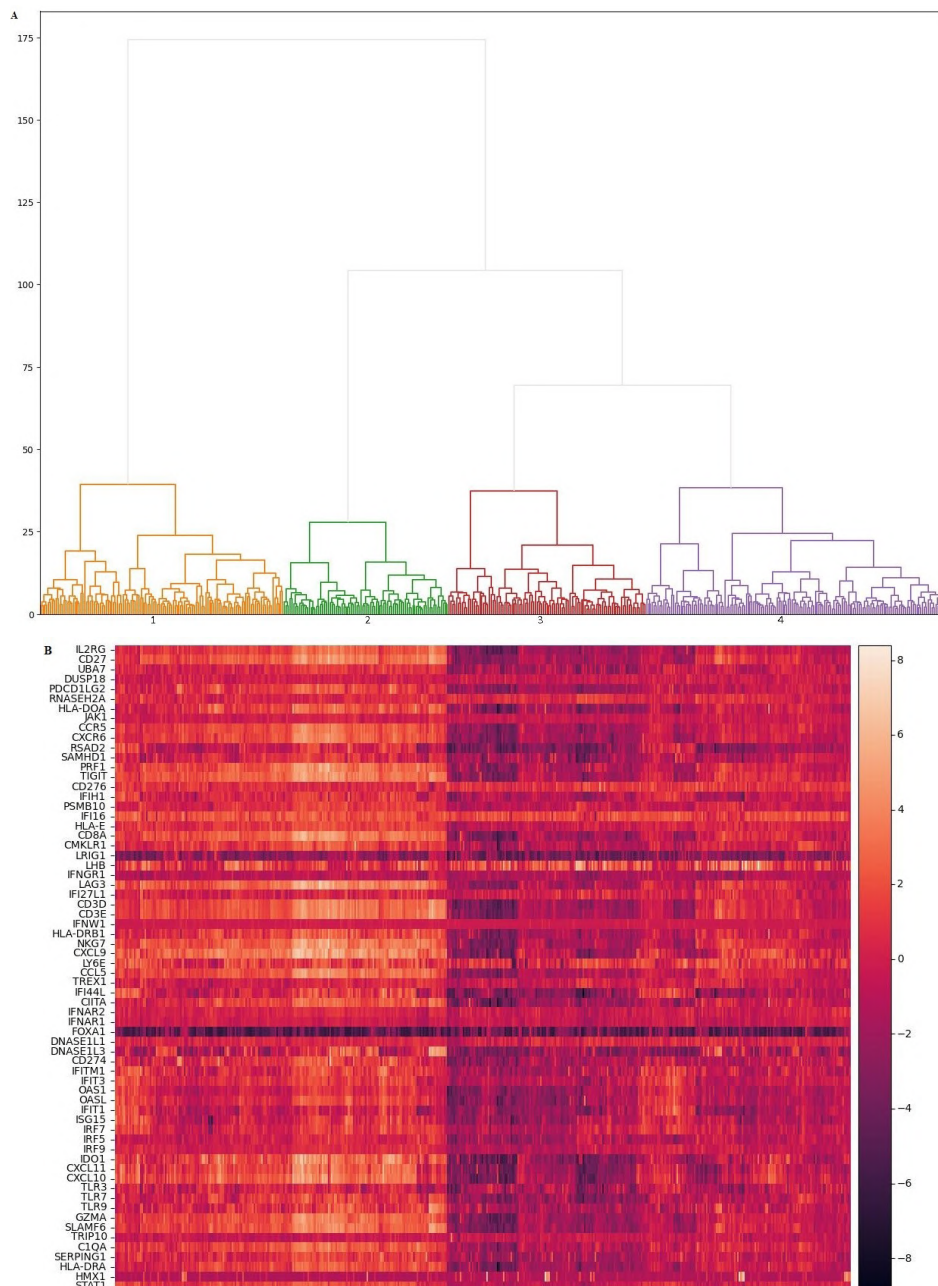
Only two third-level CTA clusters exhibited meaningful associations with ISG patterns: one characterized by minimal CTA expression and another showing high expression across all CTA genes. We hypothesize that in the first case, robust immune system activity may lead to complete elimination of immunogenic CTA-expressing tumor cells, potentially representing an immune escape mechanism. This phenomenon could indicate the presence of potent antitumor or neoantigen-specific lymphocyte clones. Conversely, in case of high CTA expression alternative immune evasion strategies might be employed.

These findings suggest that different immunotherapy approaches might prove beneficial to the patients — a hypothesis requiring validation in prospective clinical trials.

The comprehensive comparison revealed a weak but statistically significant association between the two cluster groups. The uncertainty coefficient for ISG dependent variable was 0.042 and 0.05 for the symmetric association.

Discussion

The dynamic interplay between tumor cells and immune cells during tumorigenesis is mediated by endogenous type I and II interferons (IFNs) [19]. During the elimination phase, IFN-mediated recognition triggers chemokine and cytokine production in the tumor bed, establishing a positive feedback loop that amplifies immune cell recruitment — particularly NK cells and cytotoxic T lymphocytes— and subsequent IFN production.



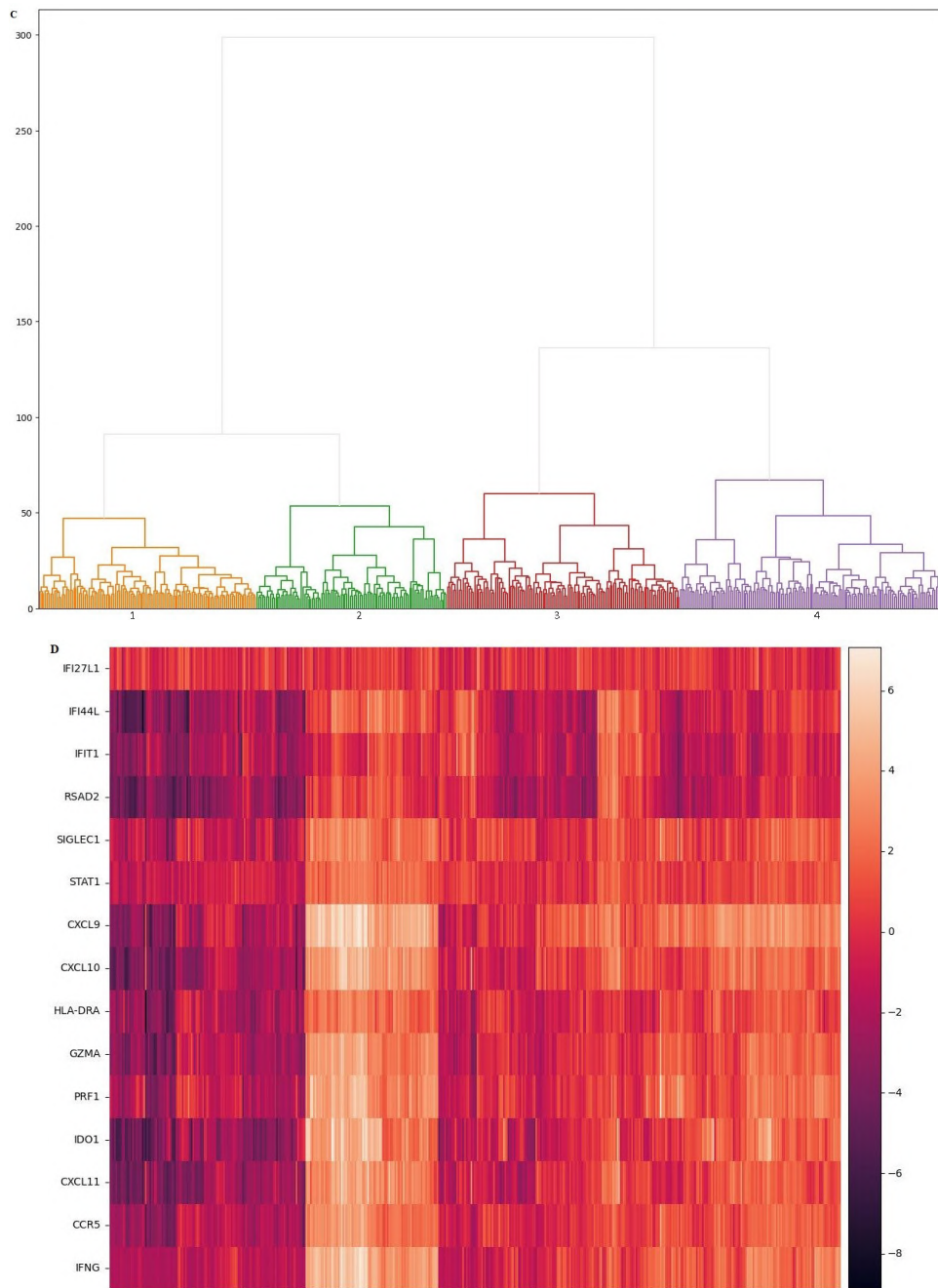


Fig. 3. Dendrograms and cluster analysis results of full and brief ISG signatures in melanoma specimens. 3, A) Clustering dendrogram of full ISG expression profiles; 3, B) Heatmap of full ISG expression patterns; 3, C) Dendrogram of the brief ISG cluster analysis; 3, D) Heatmap of the brief ISG. Darker color represent lower gene expression levels

Tumor cell sensitivity to IFN’s possible direct cytotoxic effects further contributes to effective antitumor immunity.

Current classification systems recognize three distinct tumor microenvironment (TME) profiles based on CD8⁺ T cell infiltration [12].

Patients with solid tumors with high checkpoint inhibitor responsiveness usually exhibit an active immune profile or so-called immune-inflamed (“hot”) phenotype. On the other hand, non-responsive patients may exhibit “cold” phenotype with no immune infiltration. In addition, there is an immune phenotype located between the “cold” and

“hot” categories, known as the immune-“excluded” type [13].

Our findings demonstrate four ISG clusters that stratify into high- and low-expression groups, corresponding to “hot” and “cold” tumor phenotypes respectively. The “hot” tumor phenotype is characterized by elevated ISG expression, while the “cold” type has low expression levels. Patients with elevated ISG expression may exhibit superior treatment responses, while those with “cold” tumors could benefit from dendritic cell vaccines (DCV) to enhance T cell infiltration and IFN saturation, as demonstrated by Bulgarelli J. et al. [14].

Table. Contingency table analysis of brief ISG clusters vs third-level CTA clusters

CTA clusters 100 %		Brief ISG Clusters							
		ISG_non#2.1		ISG_Hyper#2.2		ISG_low#2.3		ISG_high#2.4	
Level 1	Level 3	N	% ¹	N	% ¹	N	% ¹	N	% ¹
AllRed	AllRedPart #3.1	22 ^a	32.4 %	1 ^a	16.2 %	14 ^a	20.6 %	2 ^a	30.9 %
	AllRedPart #3.2	16 ^a	36.4 %	8 ^a	18.2 %	5 ^a	11.4 %	15 ^a	34.1 %
	AllRed #3.3	25 ^{a,b}	29.4 %	8 ^b	9.4 %	15 ^{a,b}	17.6 %	37 ^a	43.5 %
AllHigh Part 1	AllHighPart1 #3.4	22 ^a	28.6 %	15 ^a	19.5 %	16 ^a	20.8 %	24 ^a	31.2 %
AllHigh Part 2	AllHighPart2 #3.5	3 ^a	15.0 %	2 ^a	10.0 %	7 ^a	35.0 %	8 ^a	40.0 %
	AllHighPart2 #3.6	3 ^a	11.1 %	4 ^a	14.8 %	8 ^a	29.6 %	12 ^a	44.4 %
AllHyper	AllHyper #3.7	7 ^a	14.0 %	18 ^b	36.0 %	14 ^{a,b}	28.0 %	11 ^a	22.0 %
	AllHyperPart1 #3.8	7 ^a	15.9 %	12 ^a	27.3 %	11 ^a	25.0 %	14 ^a	31.8 %
	AllHyperPart2 #3.9	1 ^a	11.1 %	0 ^a	0.0 %	4 ^a	44.4 %	4 ^a	44.4 %
	AllHyperPart3 #3.10	21 ^a	42.0 %	8 ^a	16.0 %	9 ^a	18.0 %	12 ^a	24.0 %

¹ The proportion within each CTA cluster; ^{a,b,c,d,e} each upper index signifies a subset of categories for brief ICG; where the proportions of rows do not differ significantly from each other at the $p < 0,05$; N — patient counts.

Melanoma is widely recognized as an immunogenic “hot” tumor type characterized by abundant CD8⁺ T cell infiltration within the tumor microenvironment (TME) [15]. Thus, there is potential for immune-mediated tumor recognition and destruction. However, interpatient variability exists in both the quantity and functional activity of immune components in TME, contributing to the heterogeneous responses observed with immune checkpoint inhibitors. Furthermore, melanoma cells actively produce numerous immunosuppressive factors that depolarize the immune infiltrate, resulting in TMEs enriched with pro-tumor macrophages, neutrophils, and lymphocytes [24]. Our ISG clustering results confirm this biological spectrum, demonstrating that melanomas exist along a continuum from “cold” to “hot” phenotypes, with some tumors exhibiting mixed characteristics.

CTAs comprise a large family of tumor-associated proteins whose physiological expression is typically restricted to testicular germ cells (spermatogonia and spermatocytes) during proliferation. While CTA expression has been well-documented across various malignancies, significant variation exists within tumor types. Malignancies can be stratified by CTA expression frequency, with high-expressors (≥ 50 % frequency) including melanoma, lung cancer, hepatocellular carcinoma, germ cell tumors, gastric cancer, and chondrosarcoma. Conversely, leukemias, lymphomas, kidney cancer, glioblastoma, and colorectal carcinoma typically demonstrate low CTA expression (< 20 %) [16].

Traditionally, it is believed that CTA contribute to multiple oncogenic processes by promoting pro-

liferative signaling, apoptosis resistance, metabolic reprogramming, invasion/metastasis, angiogenesis, genomic instability and mutations accumulation [17]. Although associated with poorer clinical outcomes, CTAs possess high immunogenicity due to their absence from immune surveillance during adulthood, making them attractive targets for immunotherapy. CTAs are also involved in disrupting critical cellular aging pathways, enabling tumor cells bypass several key tumor-suppressive checkpoints. These antigens also induce epithelial-mesenchymal transition, thereby enhancing cancer cell migratory and invasive capacity. Additionally, CTA expression contributes to increased genomic instability [18].

We identified three main types of CTA expression, totaling six clusters at level 1, comprising two high-expression, two medium-expression, and two low-expression patterns. This expands upon our previous 2020 study that reported only four clusters [7]. With the expanded dataset enabled both validation of prior findings and discovery of two additional distinct CTA clusters. Given CTAs' established role as immunotherapeutic targets, we anticipate that future clinical applications will incorporate CTA cluster profiling to guide personalized treatment selection between immunotherapy and vaccine-based approaches, though this requires prospective clinical validation.

The tumor-specific expression patterns and oncogenic properties of CTAs make them particularly attractive therapeutic targets with minimal side effects.

Ayabe R.I. et al. (2024) conducted a study of CTA in samples of small intestinal neuroendocrine tumors. Uncontrolled clustering of gene expression demonstrated a dichotomy between high and low CTA expression. High-expressors demonstrated concurrent type I IFN upregulation (including PRAME, GAGE1, and MAGEA3) and superior overall survival compared to patients with low CTA, regardless of the stage [19]. The observed stromal NK cell activation in these tumors suggests an immune-mediated survival benefit associated with combined CTA/IFN type I expression.

In our cohort, analysis found no significant association between first-level ISG and CTA clusters ($p > 0.1$). However, third-level CTA cluster analysis demonstrated two weakly correlated patterns with brief ISG signatures: symmetric uncertainty coefficient 0.031, $p = 0.003$; ISG as dependent variable uncertainty coefficient 0.025, $p = 0.003$. Only two third-level CTA clusters clinically relevant associations with the ISG: AllRed#3.3 and AllHyper#3.7.

AllRed#3.3 cluster is marked by absent CTA expression alongside ISG high- and hyperexpression. This cohort of patients show high immune cell activity against a backdrop of a lack of targets for therapy. We propose that high activity of immune system led to the loss of all immunogen CTA in the first case. Perhaps CTA loss is the mechanism of immune escape here. So, there can be enough potent antitumor or neoantigen-specific lymphocyte clones. We hypothesize these patients represent optimal candidates for anti-PD-1 therapy.

AllHyper#3.7 cluster is characterized by CTA hyperexpression with low levels or absence of ISG expression. We observe a category of patients with low immune system activity against a backdrop of a large number of therapy targets (CTA). In case of high CTA expression probably other mechanisms of immune escape work. We propose that this ratio of CTA and ISG may be a predictive indicator of high efficacy in the use of vaccine therapies or antigen-presentation enhancement strategies. This method is an active specific immunotherapy based on stimulating tumor-specific responses.

These findings underscore the need for independent clinical evaluation of CTA and ISG expression patterns, since they represent independent units.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This study was conducted as part of the planned research program (RK 124020300020-0) of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, a Federal State Budgetary Institution under the Ministry of Health of the Russian Federation, for the period 2024–2026.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

Not applicable (online registry data was used).

Authors' contributions

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. CTdatabase. Online database. Ludwig Institute for Cancer Research, Laboratório Nacional de Computação Científica. 2024.-URL: <http://www.cta.lncc.br/> (01.06.2024).
2. Rozeman E.A., Hoefsmit E.P., Reijers I.L.M., et al. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med.* 2021; 27(2): 256-263.-DOI: 10.1038/s41591-020-01211-7.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33558721>, <https://www.nature.com/articles/s41591-020-01211-7>.
3. Reijers I.L.M., Rao D., Versluis J.M., et al. IFN- γ signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma. *The Journal of experimental medicine.* 2023; 220(5).-DOI: 10.1084/jem.20221952.-URL: https://rupress.org/jem/article-pdf/220/5/e20221952/1449193/jem_20221952.pdf.
4. Barrat F.J., Crow M.K., Ivashkiv L.B. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nature immunology.* 2019; 20(12): 1574-1583.-DOI: 10.1038/s41590-019-0466-2.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7024546/pdf/nihms-1556675.pdf>.
5. Elnaggar M., Chaisuparat R., Ghita I., et al. Immuno-oncologic signature of malignant transformation in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol.* 2023; 136(5): 612-622.-DOI: 10.1016/j.oooo.2023.07.009.
6. Bergamaschi C., Terpos E., Rosati M., et al. Systemic IL-15, IFN- γ , and IP-10/CXCL10 signature associated with effective immune response to SARS-CoV-2 in BNT162b2 mRNA vaccine recipients. *Cell Rep.* 2021; 36(6): 109504.-DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109504.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8299183/pdf/main.pdf>.
7. Орехов А.В. Марковский момент остановки агломеративного процесса кластеризации в евклидовом пространстве. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления.* 2019; 15(1): 76-92.-DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.106.-URL: <http://hdl.handle.net/11701/15652>. [Orekhov A.V. Markov moment for the agglomerative method of clustering in Euclidean space. *Petersburg University Applied Mathematics Computer Science Control Processes.* 2019; 15(1):76-92.-DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.106.-URL: <http://hdl.handle.net/11701/15652> (in Rus)].
8. Hartigan J.A. Clustering Algorithms. New York, London, Sydney, Toronto: John Wiley & Sons Inc. Press. 1975; 351.-URL: <https://books.google.ru/books?id=cDnVAAAAMAAJ>.-ISBN: 9780471356455.
9. Everitt B.S., Landau S., Leese M., Stahl D. Cluster Analysis. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd. Press. 2011; 330.-URL: <https://books.google.ru/books?id=w3bE1kqd-48C>.-ISBN: 9780470978443.
10. Murtagh F., Legendre P. Ward's Hierarchical Agglomerative Clustering Method: Which Algorithms Implement Ward's Criterion? *Journal of Classification.* 2014; 31(3): 274–295.-DOI: 10.1007/s00357-014-9161-z.-URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00357-014-9161-z>.
11. Orekhov A.V. Quasi-Deterministic Processes with Monotonic Trajectories and Unsupervised Machine Learning. *Mathemat-*

- ics. 2021; 9(18): 2301.-URL: <https://www.mdpi.com/2227-7390/9/18/2301>.
12. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K., et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature medicine*. 2018; 24(5): 541-550.-DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29686425>.
 13. Wu B., Zhang B., Li B., et al. Cold and hot tumors: from molecular mechanisms to targeted therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2024; 9(1): 274.-DOI: 10.1038/s41392-024-01979-x.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39420203>.
 14. Bulgarelli J., Tazzari M., Granato A.M., et al. Dendritic Cell Vaccination in Metastatic Melanoma Turns “Non-T Cell Inflamed” Into “T-Cell Inflamed” Tumors. *Frontiers in immunology*. 2019; 10: 2353.-DOI: 10.3389/fimmu.2019.02353.
 15. Maleki Vareki S. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018; 6(1): 157.-DOI: 10.1186/s40425-018-0479-7.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30587233>.
 16. Naik A., Lattab B., Qasem H., Decock J. Cancer testis antigens: Emerging therapeutic targets leveraging genomic instability in cancer. *Mol Ther Oncol*. 2024; 32(1): 200768.-DOI: 10.1016/j.omton.2024.200768.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38596293>.
 17. Gibbs Z.A., Whitehurst A.W. Emerging Contributions of Cancer / Testis Antigens to Neoplastic Behaviors. *Trends in cancer*. 2018; 4(10): 701-712.-DOI: 10.1016/j.trecan.2018.08.005.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30292353>.
 18. Kurtenbach S., Sanchez M.I., Kuznetsoff J., et al. PRAME induces genomic instability in uveal melanoma. *Oncogene*. 2024; 43(8): 555-565.-DOI: 10.1038/s41388-023-02887-0.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38030788>.
 19. Ayabe R.I., Seo Y.D., Melendez B., et al. Correlation of cancer testis antigen expression with high type-I interferon signal and prognosis in small bowel neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2024; 42(3_suppl): 596-596.-DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.596.-URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.596.

Received / 24.07.2025

Reviewed / 31.07.2025

Accepted for publication / 04.09.2025

Author Information / ORCID

Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.
 Kristina Yu. Kapusta / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9037-3617>.
 Tatiana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>.
 Anna B. Danilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4796-0386>.
 Andrey V. Orekhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7641-956X>.
 Egor V. Vasiliev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3679>.
 Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>.
 Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.
 Lilia S. Baboshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5079-3382>.
 Gulfiya M. Teletayeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.
 Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.
 Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>.





© Е.П. Киселева¹, И.В. Кудрявцев^{1,2}, А.А. Рубинштейн¹, Э.А. Старикова¹,
 Дж.Т. Мамедова¹, Т.Л. Нехаева², А.В. Новик^{2,3}, И.А. Балдуева²

Особенности дифференцировки и поляризации Т-хелперов периферической крови у пациентов с первичной меланомой кожи

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina P. Kisseleva¹, Igor V. Kudriavtsev^{1,2}, Artem A. Rubinstein¹, Eleonora A. Starikova¹,
 Jennet T. Mammedova¹, Tatiana L. Nekhaeva², Aleksei V. Novik^{2,3}, Irina A. Baldueva²

Altered Peripheral Blood T-Helper Cell Maturation and Polarization in Primary Skin Melanoma

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. CD4⁺ Т-лимфоциты играют ключевую роль в регуляции иммунитета и важны для противоопухолевой защиты. Они представляют собой гетерогенную популяцию, что требует избирательного анализа отдельных групп.

Цель. Изучение дифференцировки и субпопуляционного состава CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных неоперабельной меланомой кожи по сравнению со здоровым контролем.

Материалы и методы. В исследование включено 37 больных с диссеминированной или местнораспространенной нерезектабельной формой меланомы кожи. В группу сравнения вошли здоровые доноры, соответствующие по возрастному и половому составу. С использованием многоцветной проточной цитометрии в периферической крови выявляли субпопуляции CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов (Th): Th1, Th2, Th17, Tfh, а также клетки центральной (Th CM) и периферической памяти (Th EM). В рамках общего пула EM- и CM-клеток проводили детальный анализ отдельных субпопуляций Th17- («классических» Th17, Th17.1, DN Th17 и DP Th17) и Tfh-клеток (Tfh1, Tfh2, Tfh17 и DP Tfh).

Результаты. При отсутствии количественных изменений в общем пуле CD4⁺ Т-лимфоцитов крови у больных меланомой кожи выявлен дисбаланс отдельных субпопуляций, таких как Th1/Th2 среди CD4⁺ Т-лимфоцитов, а также среди Th EM и Th CM. Кроме того, было повышено содержание клеток памяти Th CM и Th EM. Также выявлены сдвиги в балансе отдельных субпопуляций Th17 EM и Tfh EM. С тяжестью заболевания коррелировали такие показатели, как увеличение содержания Th17 и снижение Tfh CM-лимфоцитов, изменение соотношения субпопуляций клеток памяти (Th наивных и Th EM) и субпопуляций Th17 CM («классических» Th17 и Th17.1). В целом это указывает на наличие в организме больных активного иммунного ответа, как клеточного (изменения Th1, Th2 и Th17), так и гуморального (сдвиги в содержании Tfh).

Introduction. CD4⁺ T lymphocytes play a key role in immune regulation and are crucial for antitumor defense. They constitute a heterogeneous population that necessitates selective analysis of individual subsets.

Aim. To study the maturation and subset composition of peripheral blood CD4⁺ T lymphocytes in patients with inoperable cutaneous melanoma compared to healthy controls.

Materials and Methods. The study included 37 patients with disseminated or locally advanced unresectable cutaneous melanoma. Age- and sex-matched healthy donors were enrolled as controls. Multicolor flow cytometry was performed on peripheral blood samples to identify CD3⁺CD4⁺ lymphocyte subsets (Th): Th1, Th2, Th17, Tfh, as well as central memory (Th CM) and effector memory (Th EM) cells. Within the total EM and CM cell populations, we conducted detailed analysis of specific Th17 subsets (“classical” Th17, Th17.1, DN Th17 and DP Th17) and Tfh cell populations (Tfh1, Tfh2, Tfh17 and DP Tfh).

Results. While no quantitative changes were observed in the total pool of peripheral blood CD4⁺ T lymphocytes in cutaneous melanoma patients, we identified significant imbalances in specific subsets, including Th1/Th2 ratios among total CD4⁺ T lymphocytes, as well as within Th EM and Th CM populations. Furthermore, increased frequencies of memory Th CM and Th EM cells were detected. Shifts in the balance of individual Th17 EM and Tfh EM subsets were also observed. Disease severity correlated with several immunological parameters: elevated Th17 cell counts, decreased Tfh CM lymphocytes, altered ratios between memory cell subpopulations (naive Th and Th EM), and changes in Th17 CM subsets (“classical” Th17 and Th17.1). Collectively, these findings demonstrate an active immune response in melanoma patients involving both cellular immunity (Th1, Th2 and Th17 alterations) and humoral immunity (Tfh subset variations).

Выводы. Изучение отдельных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных меланомой более информативно, чем суммарная оценка большой гетерогенной группы клеток. Некоторые из выявленных показателей могут быть в дальнейшем использованы для оценки прогноза или эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: меланома кожи; дифференцировка Т-хелперов; Т-хелперы 17; Т-хелперы фолликулярные; клетки памяти; проточная цитометрия

Для цитирования: Киселева Е.П., Кудрявцев И.В., Рубинштейн А.А., Старикова Э.А., Мамедова Дж.Т., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Балдуева И.А. Особенности дифференцировки и поляризации Т-хелперов периферической крови у пациентов с первичной меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 799-809.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2436

✉ Контакты: Кудрявцев Игорь Владимирович, igorek1981@yandex.ru

Введение

На протяжении последних десятилетий заболеваемость меланомой в мире, и в Российской Федерации в частности, постоянно увеличивается [1–3]. Массовое внедрение эффективных методов иммунотерапии в лечение меланомы позволило значительно увеличить выживаемость больных с данной патологией. Более 50 % пациентов могут пережить десять лет даже при IV стадии заболевания [4–6]. Вместе с тем существующие паттерны ответа на иммунотерапию [7] требуют поиска эффективных биомаркеров эффективности лечения, прежде всего, на основании иммунологических параметров. Их можно разделить на две большие группы факторов с противоположным эффектом, от баланса которых зависит конечный результат. Это, с одной стороны, клетки-эффекторы, осуществляющие противоопухолевую активность, а с другой — различные иммуносупрессорные факторы, препятствующие развитию эффективного иммунного ответа.

Среди защитных механизмов традиционно наибольшее внимание уделяется цитотоксическим CD8⁺ Т-лимфоцитам, а роль CD4⁺ Т-хелперов недооценивается. Это связано с представлением о том, что на большинстве опухолевых клеток отсутствуют МНС-II антигены, необходимые для распознавания опухолевых антигенов CD4⁺ Т-клетками. Однако в последнее время стало появляться все больше данных о важной роли этих клеток в противоопухолевой защите [8, 9]. В частности, показана возможность формирования эффективного противоопухолевого иммунитета с помощью их адоптивного переноса у больных различными видами опухолей и, в том числе, меланомой [10, 11]. Предполагается, что механизм активации может происходить за счет кросс-презентации опухолевых антигенов стромальными клетками опухолей.

Как и другие клетки иммунной системы, CD4⁺ Т-лимфоциты играют двойственную роль при канцерогенезе — могут как способство-

Conclusion. Analysis of individual CD4⁺ T lymphocyte subsets in peripheral blood from cutaneous melanoma patients provides more clinically relevant information than evaluation of the total heterogeneous cell population. Several of the identified parameters may serve as potential biomarkers for predicting disease outcomes or monitoring therapeutic efficacy.

Keywords: cutaneous melanoma; CD4⁺ T cell maturation; Th17 cells; follicular helper T cells (Tfh); memory T cells; flow cytometry

For Citation: Ekaterina P. Kisseleva, Igor V. Kudryavtsev, Artem A. Rubinstein, Eleonora A. Starikova, Jenet T. Mammedova, Tatiana L. Nekhaeva, Aleksei V. Novik, Irina A. Baldueva. Altered Peripheral blood T-helper cell maturation and polarization in primary skin melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 799-809.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2436

вать, так и препятствовать опухолевому росту. Неблагоприятным вариантом является формирование иммунного ответа с образованием Т-регуляторных клеток (Treg), содействующих развитию толерантности к опухолевым антигенам [12]. Позитивное влияние связано с другими популяциями CD4⁺ Т-клеток, главным образом с Th1 [9]. Недавно описано прямое цитотоксическое действие CD4⁺ Т-лимфоцитов в отношении опухолевых клеток через TNF α и FasL [13], а также разрушение опухолевых сосудов с помощью TNF α и IFN γ [8].

CD4⁺ Т-лимфоциты подразделяются на «наивные» клетки (до встречи с антигеном) и клетки памяти различной степени созревания (после распознавания антигена). Среди клеток памяти выделяют две основные популяции — Т-хелперы центральной памяти (Th CM) и Т-хелперы эффекторной памяти (Th EM), обладающие разной способностью мигрировать в ткани. Th CM имеют поверхностные молекулы (CD62L и CCR7), позволяющие им длительно циркулировать в крови и направляться преимущественно во вторичные лимфоидные органы, в то время как Th EM способны мигрировать в очаги опухолевого роста и проявлять там свои эффекторные свойства, необходимые для разрушения опухоли [14]. Поэтому ряд авторов рассматривает количественное соотношение отдельных популяций CD4⁺ Т-лимфоцитов памяти как предиктивный биомаркер ответа на терапию ингибиторами контрольных точек [15]. В наших предыдущих исследованиях также было показано, что уровень Т-клеток CM и EM в периферической крови может быть маркером эффективности терапии и выживаемости больных неоперабельной или метастатической меланомой [16].

Однако в этих исследованиях изучали клетки памяти либо среди всех Т-лимфоцитов [16], либо среди CD4⁺ Т-лимфоцитов [15] и не подразделяли их на отдельные субпопуляции. Между тем CD4⁺ Т-лимфоциты представляют собой гетерогенную группу клеток, состоящую из несколь-

ких основных популяций (Th1, Th2, Th17 и Tfh) с различными функциями, каждая из которых играет самостоятельную роль при опухолевом росте [9]. Поэтому детальное изучение нарушений дифференцировки и субпопуляционного состава клеток памяти при опухолевом росте необходимо для целенаправленной оптимизации их функциональной активности и формирования эффективного противоопухолевого иммунитета. Целью настоящего исследования послужило изучение дифференцировки и субпопуляционного состава CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных неоперабельной меланомой кожи по сравнению со здоровым контролем.

Материалы и методы

В исследование включено 37 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом меланома кожи, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2017 г. Работа проводилась в рамках наблюдательного проекта REGATA (NCT05539677). Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Характеристика	N (%)
Всего больных	37 (100 %)
Медиана возраста, лет (диапазон)	52 (18–67)
Категория Т:	
pT1a	4 (10,8 %)
pT2a	11 (29,7 %)
pT3a	2 (5,4 %)
pT3b	6 (16,2 %)
pT4b	5 (13,5 %)
pTis	4 (10,8 %)
pTX	4 (10,8 %)
Стадия	
I–IIA	22 (59,5 %)
IIБ–IIС	2 (5,4 %)
III	6 (16,2 %)
IV	7 (18,9 %)

Table 1. Patient’s characteristics

Characteristic	N (%)
Total patients	37 (100 %)
Median age, years (range)	52 (18–67)
T category:	
pT1a	4 (10.8 %)
pT2a	11 (29.7 %)
pT3a	2 (5.4 %)
pT3b	6 (16.2 %)
pT4b	5 (13.5 %)
pTis	4 (10.8 %)
pTX	4 (10.8 %)
Stage:	
I–IIA	22 (59.5 %)
IIБ–IIС	2 (5.4 %)
III	6 (16.2 %)
IV	7 (18.9 %)

Мутации в гене BRAF определялись только начиная с IIС стадии заболевания. Среди десяти оцененных больных мутация была выявлена у шести (60 %). Все пациенты получали хирургическое лечение как основной метод терапии. Медиана длительности наблюдения составила 95 мес. В качестве группы сравнения выступали условно здоровые добровольцы, соответствующие группе пациентов с меланомой по возрастному и половому составу.

Лабораторные исследования

С использованием многоцветной проточной цитометрии и флуорохром-меченных антител (все антитела — производства Biologend Inc., США) в образцах периферической крови выявляли различные субпопуляции CD3+CD4⁺ лимфоцитов (Th). Так, для выявления четырех ключевых стадий созревания Th-клеток применяли антитела против CD45RA (конъюгированы с FITC, клон — HI100, изотип — Mouse IgG2b, κ) и CD62L (конъюгированы с PE, клон — DREG-56, изотип — Mouse IgG1, κ). Для выявления основных популяций «поляризованных» Th-клеток применяли антитела против CXCR5 (конъюгированы с PerCP/Cyanine5.5, клон — J252D4, изотип — Mouse IgG1, κ), CCR6 (конъюгированы с PE/Cyanine7, клон — G034E3, изотип — Mouse IgG1, κ), CXCR3 (конъюгированы с APC, клон — G025H7, изотип — Mouse IgG1, κ), а также CCR4 (конъюгированы с Brilliant Violet 510™, клон — L291H4, изотип — Mouse IgG1, κ). Удаление эритроцитов из образцов проводили с использованием лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, США). После разрушения эритроцитов образцы однократно отмывали избытком физиологического раствора при 330g в течение 7 мин, после чего надосады удаляли, а клеточный осадок ресуспендировали в физиологическом растворе с pH 7,2–7,4, содержащем 2 % параформальдегида (Sigma-Aldrich, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. В каждом образце анализировалось не менее 20 000 CD3+CD4⁺ Т-хелперов периферической крови. Алгоритмы («тактика гейтирования») выявления различных субпопуляций Th-клеток были описаны ранее [17]. Для абсолютного подсчета клеток в образцах использовали частицы Flow-Count Fluorospheres (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка

Обработку результатов проточной цитометрии проводили в программах Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.3 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку осуществляли при по-

мощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Нормальность распределения проверяли по критерию согласия Пирсона хи-квадрат. Результаты выражали в виде % позитивных клеток от искомой популяции, приводили в виде медианы и интерквартильного размаха (25 %; 75 %). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводили с применение ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При анализе образцов периферической крови, полученной от пациентов с меланомой кожи, не было выявлено статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой различий по относительному и абсолютному содержанию CD3⁺ Т-лимфоцитов: 75,78 (72,26; 81,01) против 76,44 % (72,58; 80,44) при $p = 0,778$ и 1408 (956; 1932) против 1045 кл/1 μ L (902; 1521) при $p = 0,089$ соответственно, как и CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов: 45,31 (42,42; 53,98) против 47,81 % (43,27; 52,42) при $p = 0,670$ и 839 кл/1 μ L (613; 1252) против 663 кл/1 μ L (509; 855) при $p = 0,062$.

На первом этапе исследования на поверхности Т-хелперов периферической крови была проведена оценка коэкспрессии двух поверхностных антигенов — CD45RA и CD62L, репертуар которых изменяется по мере созревания Th и приобретения ими эффекторных функций. Использование данных маркеров позволяет выявить субпопуляции «наивных» Th ('Naïve', CD45RA⁺CD62L⁺), оценить уровень «зрелых» или «поляризованных» субпопуляций Th-клеток центральной и эффекторной памяти (CM и EM с фенотипами CD45RA⁻CD62L⁺ и CD45RA⁻CD62L⁻ соответственно), а также «терминально дифференцированных» CD45RA-позитивных эффекторных клеток (TEMRA, CD45RA⁺CD62L⁻).

Было показано, что в периферической крови больных меланомой кожи процентное содержание указанных субпопуляций Th-клеток не изменялось относительно значений контроля (рис. 1). Вместе с тем нами было отмечено увеличение абсолютного содержания Th-клеток центральной и эффекторной памяти: 369 (277; 491) против 281 кл/1 μ L (224; 365) и 182 (132; 242) против 147 кл/1 μ L (96; 183) при $p = 0,021$ и $p = 0,032$ соответственно. Также была выявлена обратная зависимость между толщиной опухоли по Бреслоу, выраженной в категориях pT, и уровнем «наивных» Th и прямая зависимость с Th эффекторной памяти ($r = -0,471$ при $p = 0,006$ и $r = 0,413$ при $p = 0,019$ соответственно).

На втором этапе наших исследований проведена оценка особенностей экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5 Th-клетками пациентов с меланомой кожи. Были выявлены четыре основные субпопуляции «поляризованных» Т-хелперов периферической крови, включая Th1 (фенотип CXCR5⁻CXCR3⁺CCR6⁻CCR4⁻), Th2 (фенотип CXCR5⁻CXCR3⁻CCR6⁻CCR4⁺), Th17 с фенотипом CXCR5⁻CCR6⁺, а также фолликулярные Т-хелперы (Tfh), экспрессирующие на своей поверхности CXCR5. Содержание Th1-клеток в рамках CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов периферической крови у больных меланомой было понижено относительно значений контроля (10,75 (8,74; 13,92) против 12,79 % (11,26; 16,03) при $p = 0,008$), тогда как уровень Th2-клеток в рамках общего пула CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов при меланоме повышался (7,51 % (6,06; 9,65) против 5,45 (5,04; 7,19) при $p = 0,006$). Кроме того, была обнаружена корреляция между ростом относительного и абсолютного содержания Th17-клеток и увеличением толщины опухолевой ткани ($r = 0,570$ при $p = 0,001$ и $r = 0,448$ при $p = 0,010$ соответственно).

В ходе дальнейших исследований был проведен анализ уровней ключевых субпопуляций «поляризованных» Т-хелперов в рамках клеток центральной памяти, отвечающих за «патрулирование» периферических лимфоидных органов и развитие повторных реакций на чужеродные антигены, и клеток эффекторной памяти, способных покидать кровотоки и мигрировать в очаги развития иммунного ответа, локализованных в воспаленных периферических тканях (табл. 1). Так, у пациентов с меланомой в рамках общего пула CM Th было показано увеличение доли Th1-клеток на фоне снижения Th2 по сравнению с контролем. Более того, нами была выявлена обратная зависимость между уровнем Tfh-клеток и категорией pN, характеризующей количество пораженных опухолью лимфатических узлов ($r = -0,438$ при $p = 0,007$). Что же касается общего пула EM Th-клеток, было обнаружено снижение доли Th1-клеток у пациентов с меланомой.

Затем в рамках общего пула CXCR5⁻CCR6⁺ CM и EM Th были выделены четыре основные субпопуляции Th17, которые различались как по паттернам экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR4, так и по спектру выполняемых функций, связанных с синтезом и секрецией провоспалительных цитокинов [18]. На основании приведенных выше работ, в настоящее время при помощи методов многоцветной проточной цитофлуориметрии выделяют следующие субпопуляции Th17-клеток периферической крови: «дважды негативные» CCR4⁻CXCR3⁻ или DN Th17-лимфоциты, «классические» Th17

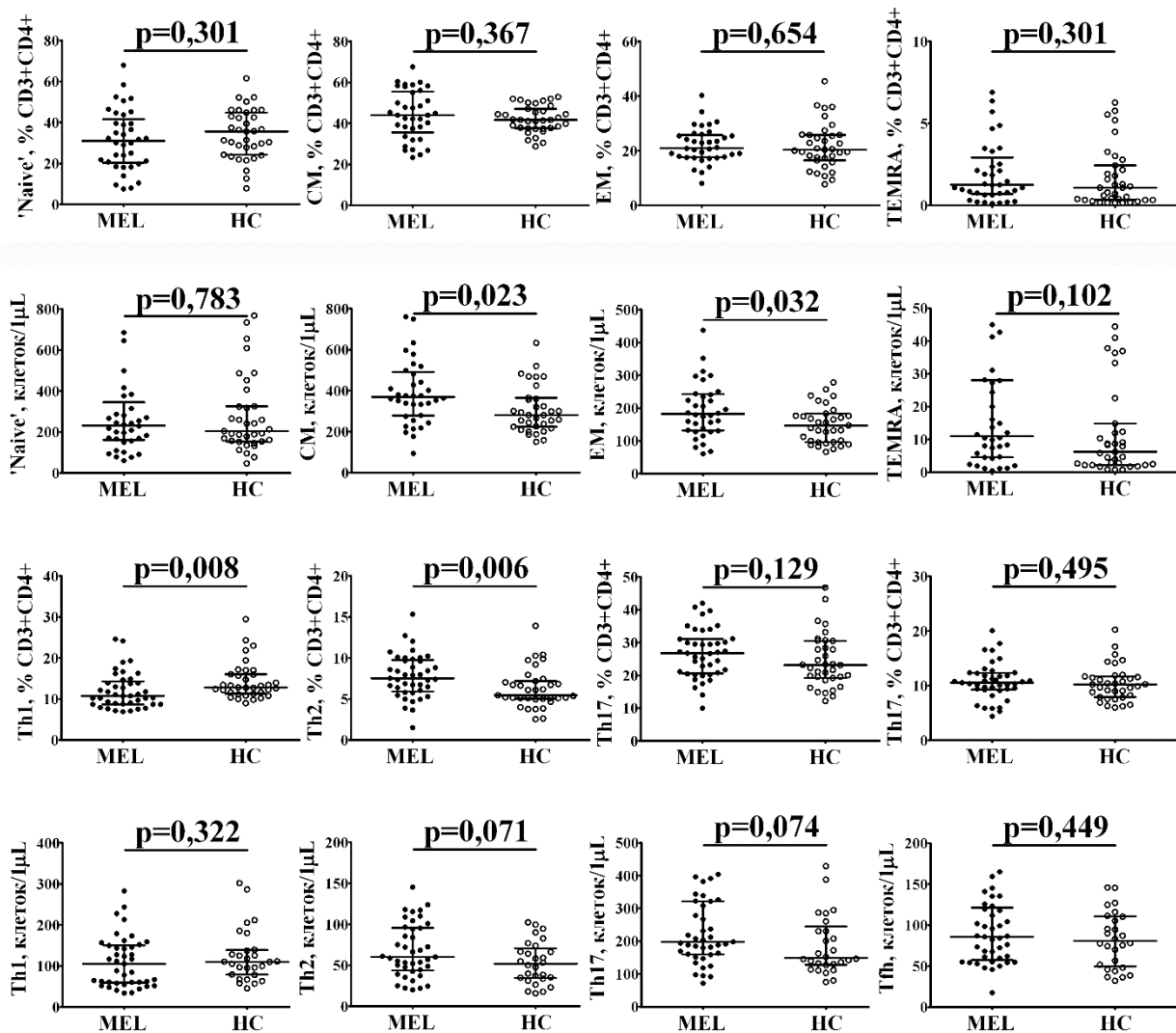


Рис. 1. Нарушения в дифференцировке и «поляризации» Т-хелперов периферической крови при меланоме кожи. Пояснения к рисунку. Здесь и далее на рис. 2: черные круги — больные с меланомой кожи (MEL, n = 37); белые круги — группа условно здоровых доноров (HC, n = 35). Каждая точка на гистограммах обозначает значение, полученное для каждого обследованного пациента; результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)). Достоверность различий указана согласно U-критерию Манна — Уитни

Fig. 1. Disruptions in peripheral blood T-helper cell maturation and 'polarization' subsets in cutaneous melanoma. Legend (applies to fig. 1 and 2): Black circles represent melanoma patients (MEL, n = 37); white circles indicate healthy controls (HC, n = 35). Individual data points on scatter plots correspond to values from each study participant, with horizontal bars indicating group medians and interquartile ranges (Med (Q25; Q75)). Statistical significance of differences was determined using the Mann-Whitney U test. Data are presented both as percentages (subset proportion within total T-helper population) and absolute counts (cells/μL of peripheral blood)

с фенотипом CCR4⁺CXCR3⁻, «неклассические» CCR4⁺CXCR3⁺ или Th17.1, а также CCR4⁺CXCR3⁺ Th17 обозначаемые как «дважды позитивные» или DP Th17. При анализе отдельных субпопуляций CM Th17 достоверных различий между группами отмечено не было, однако у пациентов с меланомой на фоне увеличения количества пораженных лимфатических узлов снижался уровень «классических» Th17 ($r = -0,472$ при $p = 0,003$) и увеличивалась доля Th17.1 ($r = 0,343$ при $p = 0,038$) клеток в циркулирующей крови. Более того, в рамках общей популяции Th17-клеток эффекторной памяти у пациентов с меланомой было отмечено увеличение доли «классических» Th17 и снижение Th17.1-клеток по сравнению со значениями, полученными для контроля.

Для анализа субпопуляционного состава Tfh был использован подход, основанный на оценке наличия или отсутствия на поверхности клетки хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR6 [19]. Благодаря этому весь компартмент циркулирующих Tfh человека был разделен на четыре отдельные популяции: CXCR3⁺CCR6⁻ Tfh1, CXCR3⁻CCR6⁻ Tfh2, CXCR3⁻CCR6⁺ Tfh17 и CXCR3⁺CCR6⁺ DP Tfh. Было показано, что у пациентов с меланомой кожи относительное содержание Tfh1-клеток снижалось относительно значений контрольной группы: 27,53 (23,33; 32,57) против 31,63 % (27,77; 35,78) при $p = 0,006$, тогда как уровень Tfh17 возрастал (34,96 (30,33; 40,89) против 31,06 % (27,55; 34,87) при $p = 0,047$, как это показано на рис. 2.

Таблица 2. Субпопуляционный состав Т-хелперов центральной и эффекторной памяти при меланоме кожи

	Меланома кожи (n = 37) Med (Q25; Q75)	Контроль (n = 35) Med (Q25; Q75)	p
% клеток в рамках общего пула Th центральной памяти:			
Th1	10,54 (7,99; 13,31)	13,97 (11,40; 16,25)	0,001
Th2	14,44 (13,02; 17,06)	11,52 (9,83; 15,04)	0,005
Th17	39,87 (34,49; 42,67)	34,93 (30,87; 42,04)	0,054
Tfh	18,39 (16,04; 20,05)	17,88 (15,49; 21,31)	0,770
% клеток в рамках общего пула Th эффекторной памяти:			
Th1	18,13 (11,21; 23,16)	22,55 (17,64; 30,18)	0,008
Th2	1,49 (1,07; 3,21)	1,33 (0,84; 1,97)	0,114
Th17	54,13 (45,47; 61,37)	49,80 (39,42; 58,40)	0,164
Tfh	9,18 (6,76; 12,26)	8,29 (5,88; 13,25)	0,794

Table 2. Alterations in 'polarized' peripheral blood central and effector memory Th cells in cutaneous melanoma

	Cutaneous melanoma (n = 37) Med (Q25; Q75)	Control (n = 35) Med (Q25; Q75)	p
% cells in the central memory Th subset			
Th1	10.54 (7.99; 13.31)	13.97 (11.40; 16.25)	0.001
Th2	14.44 (13.02; 17.06)	11.52 (9.83; 15.04)	0.005
Th17	39.87 (34.49; 42.67)	34.93 (30.87; 42.04)	0.054
Tfh	18.39 (16.04; 20.05)	17.88 (15.49; 21.31)	0.770
% cells in the effector memory Th subset			
Th1	18.13 (11.21; 23.16)	22.55 (17.64; 30.18)	0.008
Th2	1.49 (1.07; 3.21)	1.33 (0.84; 1.97)	0.114
Th17	54.13 (45.47; 61.37)	49.80 (39.42; 58.40)	0.164
Tfh	9.18 (6.76; 12.26)	8.29 (5.88; 13.25)	0.794

Таблица 3. Изменения в субпопуляционном составе Th17 периферической крови пациентов с меланомой кожи

Популяция Th17	Фенотип	Меланома (n = 37)	Контроль (n = 35)	p
		Med (Q25; Q75)	Med (Q25; Q75)	
% клеток в рамках общего пула Th17 центральной памяти:				
DN Th17	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁻	6,61 (4,53; 7,76)	7,74 (4,70; 9,95)	0,209
'class' Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	38,82 (32,21; 46,33)	35,08 (29,90; 40,80)	0,076
Th17.1	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	24,04 (20,48; 31,91)	27,96 (24,20; 34,47)	0,081
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	27,76 (22,39; 33,18)	27,54 (24,00; 31,90)	0,872
% клеток в рамках общего пула Th17 эффекторной памяти:				
DN Th17	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁻	3,78 (2,75; 4,90)	2,99 (1,88; 4,98)	0,171
'class' Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	27,71 (21,50; 34,96)	21,45 (18,30; 30,50)	0,027
Th17.1	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	43,74 (33,86; 51,98)	50,40 (43,25; 55,43)	0,036
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	23,52 (20,26; 30,20)	24,53 (18,04; 26,93)	0,643

Table 3. Alterations in peripheral blood central and effector memory Th17 cell subsets in cutaneous patients

Population Th17	Phenotype	Melanoma (n = 37)	Control (n = 35)	p
		Med (Q25; Q75)	Med (Q25; Q75)	
% cells in the central memory Th subset:				
DN Th17	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁻	6.61 (4.53; 7.76)	7.74 (4.70; 9.95)	0.209
'class' Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	38.82 (32.21; 46.33)	35.08 (29.90; 40.80)	0.076
Th17.1	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	24.04 (20.48; 31.91)	27.96 (24.20; 34.47)	0.081
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	27.76 (22.39; 33.18)	27.54 (24.00; 31.90)	0.872
% cells in the effector memory Th subset:				
DN Th17	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁻	3.78 (2.75; 4.90)	2.99 (1.88; 4.98)	0.171
'class' Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	27.71 (21.50; 34.96)	21.45 (18.30; 30.50)	0.027
Th17.1	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	43.74 (33.86; 51.98)	50.40 (43.25; 55.43)	0.036
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	23.52 (20.26; 30.20)	24.53 (18.04; 26.93)	0.643

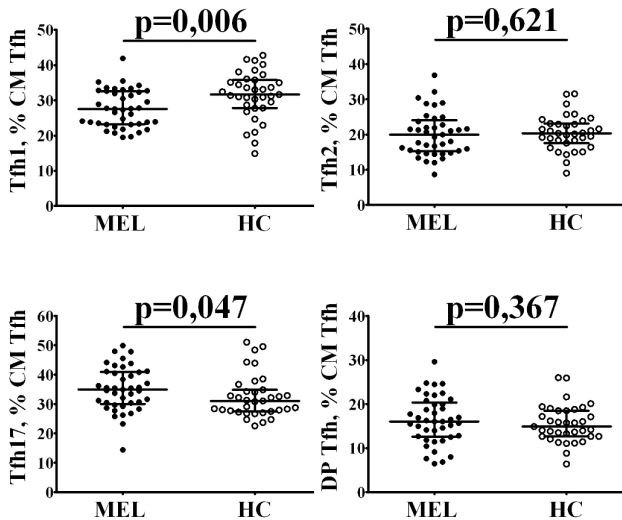


Рис. 2. Нарушения в субпопуляционном составе циркулирующих в крови пациентов с меланомой фолликулярных Т-хелперов
 Fig. 2. Disruptions in circulating follicular T-helper cell subset composition in melanoma patients

Обсуждение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее время в лечении онкологических заболеваний, ответ на иммунотерапию развивается не у всех пациентов, то есть наблюдается первичная резистентность к лечению. Даже у ответивших впоследствии может развиваться вторичная резистентность [20]. Это связано с тем, что иммунные механизмы имеют «двойственный» характер и могут приводить как к защитным, так и к проопухолевым эффектам, способы координации которых еще недостаточно изучены. Для повышения противоопухолевой защиты организма, а также эффективности иммунотерапии необходимо детальное изучение роли отдельных популяций CD4⁺ Т-клеток и их баланса, что позволит поновому подойти к оценке иммунологического статуса пациентов и выявить Т-клеточные биомаркеры, отражающие соотношение различных субпопуляций.

В настоящей работе были изучены количественные характеристики отдельных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови 37 пациентов с первично выявленной диссеминированной меланомой кожи, которые сопоставляли с аналогичными показателями группы здоровых лиц. При исследовании общих показателей (абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов, а также Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток) отличий у больных меланомой от контрольной группы не выявлено. Полученные результаты подтверждают известные данные о том, что такие параметры у больных разными видами солидных опухолей могут быть как сниженными, так и оставаться

в пределах нормы [21], и создается впечатление, что показатели, характеризующие большие разнородные группы клеток, не всегда достаточно информативны. Поэтому мы перешли к более детальному изучению отдельных субпопуляций Т-хелперов (CD4⁺ Th).

Th-клетки считаются главными регуляторами противоопухолевого иммунного ответа и представляют собой крайне гетерогенную популяцию клеток, которые могут оказывать как стимулирующие, так и иммуносупрессивные эффекты [9]. Чтобы определить, в какой мере различные субпопуляции Th-клеток отражают степень их вовлеченности в противоопухолевую защиту, мы определили содержание основных четырех субпопуляций Th1-, Th2-, Th17- и Tfh-клеток в периферической крови.

Так, Th1-лимфоциты являются одним из важнейших компонентов противоопухолевой защиты, поскольку участвуют в активации CD8⁺ Т-клеток и кооперативном взаимодействии с ними, а также в поляризации M1-макрофагов и активации NK-клеток [9]. В то же время Th2-лимфоциты, напротив, способствуют поляризации M2-макрофагов, поддерживающих опухолевый рост [9]. В нашем исследовании было показано, что у больных меланомой баланс субпопуляций Th1/Th2 сдвинут в сторону преобладания Th2-ответа, что можно рассматривать как негативное явление. Кроме того, была выявлена корреляционная связь между ростом содержания Th17-лимфоцитов и увеличением толщины опухолевой ткани, что позволяет рассматривать количество этих клеток в качестве одного из важных маркеров прогрессирования заболевания.

Считается, что Th17-лимфоциты через секрецию IL-17 способствуют развитию опухолевого неоваскулогенеза и формированию стромы [9]. С другой стороны, известно, что Th17-клетки, в отличие от Th1- и Th2-лимфоцитов, обладают очень высокой пластичностью и могут трансдифференцироваться в другие популяции CD4⁺ клеток Т-хелперов, в частности в Th1-клетки [22]. Th17-лимфоциты могут также проявлять противоопухолевые эффекты через активацию и привлечение в опухолевый узел CD8⁺ лимфоцитов и дендритных клеток. Поскольку роль Th17 достаточно противоречива, мы предприняли их более детальное изучение, разбив на четыре группы: DN Th17, «классические» Th17, «неклассические» Th17.1 и DP Th17. Одновременно с этим рассматривали поляризацию Th17 в рамках общего пула клеток памяти — EM и CM. Среди клеток эффекторной памяти EM наблюдалось повышение содержания Th17 клеток, и баланс субпопуляций Th17/Th17.1 был сдвинут в сторону Th17. А при анализе

поляризации Th17-лимфоцитов среди клеток центральной памяти СМ отмечено снижение Th17-клеток и повышение доли Th17.1 лимфоцитов по мере увеличения числа пораженных лимфоузлов. К сожалению, мы не встретили в доступной нам литературе данных по изучению поляризации Th17 при меланоме кожи. Однако при исследовании аутоиммунных и инфекционных заболеваний было выявлено, что две данные популяции значительно различаются по синтезу цитокинов [23, 24]. Классические Th17 являются основными продуцентами IL-17, в то время как неклассические Th17.1-лимфоциты, имеющие сходство с Th1-клетками, синтезируют другие цитокины — TNF- α и IFN- γ . Следовательно, классические Th17 должны играть главную роль в усилении опухолевого неоангиогенеза, в то время как Th17.1 по своим функциям приближаются к Th1 и могут способствовать увеличению эффективности противоопухолевой защиты. В этом случае повышение Th17 среди клеток эффекторной памяти ЕМ можно трактовать как негативное явление, свидетельствующее об усилении образования клеток, участвующих в ангиогенезе и способствующих опухолевой прогрессии. В то же время уменьшение Th17-лимфоцитов среди клеток центральной памяти СМ по мере увеличения числа пораженных лимфоузлов может быть результатом их миграции в лимфоузлы для обеспечения сосудистой сетью метастазирующих клеток.

Среди других популяций, изученных нами в рамках общего пула клеток памяти — ЕМ и СМ, следует отметить противоположные изменения содержания популяции Th1-лимфоцитов, сниженной среди ЕМ-клеток и повышенной среди СМ-клеток, которые «патрулируют» лимфоузлы. Организм отвечает на опухолевый рост увеличением числа СМ Th1-клеток, но, вероятно, существуют причины недостаточной эффективности иммунного ответа. Можно предположить, что уменьшение ЕМ Th1-лимфоцитов в периферической крови является результатом их миграции на периферию в очаги воспаления.

В целом полученные данные свидетельствуют о наличии в организме иммунного ответа, протекающего по Th1-типу, что также подтверждают и результаты анализа суммарного пула всех субпопуляций клеток памяти, указывающие на увеличение в крови и CD4⁺ Th СМ, и CD4⁺ Th ЕМ. При этом по мере прогрессирования заболевания (на что указывало увеличения толщины опухоли) снижалось количество Th «наивных» и увеличивалось число Th ЕМ.

Сходные данные (снижение CD4⁺ «наивных» и увеличение CD4⁺ ЕМ в крови по сравнению с контрольной группой) были получены други-

ми авторами при исследовании клеток памяти у больных меланомой и немелкоклеточным раком легких [15]. При этом в ряде работ накопление клеток эффекторной памяти на фоне иммунотерапии ассоциировалось с лучшими показателями выживаемости [16, 25]. Авторы рассматривают эти изменения как результат иммунного ответа, напоминая, что происходит у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. При этом также было показано, что увеличение содержания CD4⁺ СМ в крови коррелирует с воспалительным ответом в опухоли и благоприятными последствиями при лечении ниволумабом [15]. При солидных опухолях других локализаций также была показана ассоциативная связь между содержанием в периферической крови популяций клеток памяти (CD4⁺ ЕМ и CD4⁺ СМ) и более длительной выживаемостью при проведении анти-PD-(L)1 терапии [26].

Кроме того, в настоящей работе была исследована еще одна субпопуляция CD4⁺ Т-лимфоцитов — фолликулярные Tfh-клетки, которые, в основном, присутствуют в В-клеточных фолликулах и регулируют синтез антител В-лимфоцитами. В небольшом количестве они также находятся и в периферической крови. Их роль в противоопухолевом иммунитете недостаточно изучена и противоречива [27]. С одной стороны, они могут оказывать иммуносупрессивное действие, а с другой — усиливать цитотоксичность CD8⁺ Т-лимфоцитов [9]. При этом показано, что их присутствие в солидных опухолях нелимфоидного происхождения ассоциировано с благоприятным прогнозом, в том числе и у больных меланомой [28].

При исследовании общего пула Tfh среди СМ было выявлено снижение их содержания по мере прогрессирования заболевания (увеличения числа пораженных лимфоузлов). Далее общий пул Tfh крови подразделяли на четыре субпопуляции: Tfh1, Tfh2, Tfh17 и DP Tfh. Известно, что все эти клетки синтезируют IL-21, но различаются по синтезу других цитокинов, которые отвечают за разные этапы синтеза антител и переключение классов иммуноглобулинов [19]. Нами было показано, что у больных меланомой снижено содержание Tfh1 и повышено относительное содержание Tfh17 по сравнению с контрольной группой. Сдвиг баланса популяций Tfh-лимфоцитов в сторону увеличения Tfh2 и Tfh17 наблюдали также при аутоиммунных заболеваниях, что свидетельствовало о гиперпродукции антител IgG и IgA [19]. Сведений по изучению этих субпопуляций при опухолевом росте в доступной нам литературе не обнаружено. Предположительно также можно трактовать эти данные как усиление гуморального ответа.

Заключение

CD4⁺ Т-лимфоциты играют ключевую роль в регуляции иммунитета и являются важной мишенью для повышения противоопухолевой защиты организма с помощью иммунотерапии. Они представляют собой гетерогенную популяцию, поэтому анализ общих популяций не в полной мере отражает происходящие в организме процессы и требует более избирательного анализа отдельных популяций с помощью проточной цитометрии. Данная работа продемонстрировала важную роль детализации иммунологических показателей. Было показано, что изучение отдельных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных меланомой более информативно, чем суммарная оценка большой гетерогенной группы клеток. Некоторые из выявленных показателей можно предложить для дальнейшего изучения в качестве биомаркеров для оценки прогноза или эффективности проводимой терапии. К таким показателям, коррелировавшим с тяжестью заболевания, можно отнести увеличение содержания Th17- и снижение Tfh СМ-лимфоцитов, изменение соотношения субпопуляций клеток памяти (Th-наивных и Th EM) и субпопуляций Th17 СМ (Th17/Th17.1).

На основе проведенного исследования в целом можно охарактеризовать процессы, происходящие в организме нелеченых больных меланомой кожи по сравнению со здоровыми, как активный иммунный ответ по всем направлениям: клеточный (количественные изменения популяций Th1, Th2 и Th17) и гуморальный (сдвиги в содержании Tfh). Необходимо продолжать изучение, насколько этот ответ является эффективным и почему организм не справляется с элиминацией опухолевых клеток.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 3/23 от 20.02.2023. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All study procedures involving human participants strictly adhered to the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). This research protocol received formal approval from the Institutional Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 3/23, February 20, 2023). Written informed

consent was obtained from all participating patients prior to their inclusion in the study.

Финансирование

Работа выполнялась в рамках исследований по плановой теме НИР ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2022-0005 (рег. № 122020300186-5) и плановой НИР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 2024–2026 гг. (ПК 124020300020-0).

Funding

This study was conducted as part of the planned research program of the Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Experimental Medicine, Project FGWG-2022-0005 (Registration No. 122020300186-5) and the Federal State Budgetary Institution N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Program 2024-2026 (RK 124020300020-0).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

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

Authors' contributions

The authors declare that their authorship complies with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria.

All authors contributed equally to the preparation of this publication, including conceptual development of the article, acquisition and analysis of research data, writing and editing of the manuscript, and final review and approval of the article text.

All authors have approved the final version of the manuscript prior to publication and agree to take 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. 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: 10.3322/caac.21660.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276.-URL: https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2023.pdf.-ISBN: 978-5-85502-298-8. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality) Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: PA Herzen Moscow Institute of Medical Sciences — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITS of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 276.-URL: <https://oncology.ru/service/statistics/>

- malignant_tumors/2023.pdf.-ISBN: 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
- 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: 10.1016/j.jaad.2024.09.035.
 - Uprety D., Bista A., Chennamadhavuni A., et al. Survival trends among patients with metastatic melanoma in the pretargeted and the post-targeted era: a US population-based study. *Melanoma Res.* 2018; 28(1): 56-60.-DOI: 10.1097/cmr.0000000000000394.
 - Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (с43). Популяционное исследование — часть I. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(6): 630-637.-EDN: VLIIG.-DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-630-637.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1187>. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma. Population study — part I. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(6): 630-637.-EDN: VLIIG.-DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-630-637.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1187> (In Rus)].
 - Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (C43). Популяционное исследование — часть II. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(6): 638-644.-EDN: VLIIG.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-638-644>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1187>. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma. Population study — part II. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(6): 638-644.-EDN: VLIIG.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-638-644>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1187> (In Rus)].
 - Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J Thorac Dis.* 2019; 11(Suppl 3): S347-S351.-DOI: 10.21037/jtd.2018.12.112.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6424788/>.
 - Poncette L., Bluhm J., Blankenstein T. The role of CD4 T cells in rejection of solid tumors. *Curr Opin Immunol.* 2022; 74: 18-24.-DOI: 10.1016/j.coi.2021.09.005.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34619457>.
 - Speiser D.E., Chijioko O., Schaeuble K., Munz C. CD4(+) T cells in cancer. *Nat Cancer.* 2023; 4(3): 317-329.-DOI: 10.1038/s43018-023-00521-2.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36894637>.
 - Veatch J.R., Lee S.M., Fitzgibbon M., et al. Tumor-infiltrating BRAFV600E-specific CD4+ T cells correlated with complete clinical response in melanoma. *J Clin Invest.* 2018; 128(4): 1563-1568.-DOI: 10.1172/JCI98689.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360643>.
 - Rohaan M.W., van den Berg J.H., Kvistborg P., Haanen J. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *JITC.* 2018; 6(1): 102.-DOI: 10.1186/s40425-018-0391-1.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285902>.
 - Alonso R., Flament H., Lemoine S., et al. Induction of anergic or regulatory tumor-specific CD4(+) T cells in the tumor-draining lymph node. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 2113.-DOI: 10.1038/s41467-018-04524-x.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29844317>.
 - Bawden E.G., Wagner T., Schroder J., et al. CD4(+) T cell immunity against cutaneous melanoma encompasses multifaceted MHC II-dependent responses. *Sci Immunol.* 2024; 9(91): eadi9517.-DOI: 10.1126/sciimmunol.adi9517.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38241401>.
 - Liu Q., Sun Z., Chen L. Memory T cells: strategies for optimizing tumor immunotherapy. *Protein Cell.* 2020; 11(8): 549-564.-DOI: 10.1007/s13238-020-00707-9.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32221812>.
 - Manjarrez-Orduno N., Menard L.C., Kansal S., et al. Circulating T cell subpopulations correlate with immune responses at the tumor site and clinical response to PD1 inhibition in non-small cell lung cancer. *Front Immunol.* 2018; 9: 1613.-DOI: 10.3389/fimmu.2018.01613. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30123214>.
 - Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л., et al. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 14(11): 10-14.-DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14.-URL: https://umedp.ru/articles/prognosticheskoe_i_prediktivnoe_znachenie_tkletok_pamyati_v_perifericheskoy_krovi_u_bolnykh_neoperab.html. [Novik A.V., Kudryavtsev I.V., Nekhayeva T.L., et al. Prognostic and predictive value of memory T-cells in peripheral blood in patients with inoperable or metastatic melanoma. *Effective Pharmacotherapy.* 2021; 14(11): 10-14.-DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14.-URL: https://umedp.ru/articles/prognosticheskoe_i_prediktivnoe_znachenie_tkletok_pamyati_v_perifericheskoy_krovi_u_bolnykh_neoperab.html (In Rus)].
 - Golovkin A., Kalinina O., Bezrukikh V., et al. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses.* 2021; 13(10).-DOI: 10.3390/v13101966.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34696395>.
 - Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., et al. Alterations in B cell and follicular T-helper cell subsets in patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Curr Issues Mol Biol.* 2021; 44(1): 194-205.-DOI: 10.3390/cimb44010014.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35723393>.
 - Morita R., Schmitt N., Bentebibel S.E., et al. Human blood CXCR5(+)CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity.* 2011; 34(1): 108-121.-DOI: 10.1016/j.immuni.2010.12.012.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215658>.
 - Pereira M.V.A., Galvani R.G., Goncalves-Silva T., et al. Tissue adaptation of CD4 T lymphocytes in homeostasis and cancer. *Frontiers in immunology.* 2024; 15: 1379376.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1379376.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38690280>.
 - Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний. *Вопросы онкологии.* 2015; 61(6): 867-875. URL: <https://cloud.aon.ru/index.php/s/E9qqzFwYSpcW72x>. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Moshev A.V. Role of T- and B-cell immunity in the pathogenesis of cancer. *Voprosy Onkologii*

- = *Problems in Oncology*. 2015; 61(6): 867-875.-URL: <https://cloud.aonw.ru/index.php/s/E9qqzFwYSpcW72x> (In Rus)].
22. Guery L., Hugues S. Th17 cell plasticity and functions in cancer immunity. *BioMed Res Int*. 2015; 2015: 314620.-DOI: 10.1155/2015/314620.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583099>.
 23. van Hamburg J.P., Tas S.W. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2018; 87: 69-81.-DOI: 10.1016/j.jaut.2017.12.006.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254845>.
 24. Wacleche V.S., Goulet J.P., Gosselin A., et al. New insights into the heterogeneity of Th17 subsets contributing to HIV-1 persistence during antiretroviral therapy. *Retrovirology*. 2016; 13(1): 59.-DOI: 10.1186/s12977-016-0293-6.-URL: <https://retrovirology.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12977-016-0293-6.pdf>.
 25. Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(33): 58-78.-EDN: PDUUVW.-DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44356245>. [Novik A.V., Protsenko S.A., Baldueva I.A. Characteristics of adoptive immune system as prognostic or predictive factors in the patients with solid tumors: A systematic review. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(33): 58-78.-EDN: PDUUVW.-DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44356245> (In Rus)].
 26. Hou J., Yang X., Xie S., et al. Circulating T cells: a promising biomarker of anti-PD-(L)1 therapy. *Front Immunol*. 2024; 15: 1371559.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1371559.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38576625>.
 27. Gutierrez-Melo N., Baumjohann D. T follicular helper cells in cancer. *Trends Cancer*. 2023; 9(4): 309-325.-DOI: 10.1016/j.trecan.2022.12.007.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36642575>.
 28. Veatch J.R., Lee S.M., Shasha C., et al. Neoantigen-specific CD4(+) T cells in human melanoma have diverse differentiation states and correlate with CD8(+) T cell, macrophage, and B cell function. *Cancer Cell*. 2022; 40(4): 393-409 e399.-DOI: 10.1016/j.ccell.2022.03.006.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35413271>.
- Поступила в редакцию / Received / 14.07.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 21.07.2025
Принята в печать / Accepted for publication / 04.09.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Екатерина Прохоровна Киселева / Ekaterina P. Kisseleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-4933>; SPIN: 4385-0905.

Игорь Владимирович Кудрявцев / Igor V. Kudriavtsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>; SPIN: 4903-7636.

Артем Аркадьевич Рубинштейн / Artem A. Rubinstein / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>; SPIN: 6025-1790.

Элеонора Александровна Старикова / Eleonora A. Starikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9687-7434>; SPIN: 6488-4036.

Дженнет Тумаровна Маммедова / Jennet T. Mammedova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4381-6993>; SPIN: 1418-6373.

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

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

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





© К.Ю. Синиченкова, А.В. Панферова, Р.Х. Абасов, Н.В. Гегелия,
И.В. Сидоров, А.С. Шарлай, Д.М. Коновалов, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова, А.Е. Друй

Молекулярно-генетические и клинические характеристики саркомы с аберрацией гена *BCOR* у детей и подростков

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва, Российская Федерация

© Kseniya Yu. Sinichenkova, Agnesa V. Panferova, Ruslan Kh. Abasov, Nina V. Gegeliya,
Ilya V. Sidorov, Anastasiya S. Sharlay, Dmitriy M. Konovalov, Dmitriy V. Litvinov,
Galina A. Novichkova, Alexandr E. Druy

Molecular and Clinical Characteristics of Sarcomas with *BCOR* Genetic Alteration in Children and Adolescents

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology of the the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Саркома с аберрацией гена *BCOR* представляет собой относительно недавно описанную группу опухолей, характеризующуюся аберрациями гена *BCOR*, приводящими к его онкогенной активации, в результате чего они имеют разнообразное клиническое поведение, отличное от саркомы Юинга (СЮ), с которой данные опухоли имеют определенное морфологическое сходство. Морфологический диагноз в подавляющем большинстве случаев оказывается верен, однако для его подтверждения порой приходится прибегать к многообразию методик молекулярной диагностики для определения прямых или суррогатных диагностических маркеров.

Материалы и методы. В исследование вошло 23 пациента с молекулярно-подтвержденным диагнозом саркомы с аберрацией гена *BCOR* при помощи ОТ-ПЦР, секвенирования РНК или метода цифрового баркодирования РНК Nanostring. Всем пациентам проведена оценка клинических данных и показателей общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от проведенного лечения методом Каплана — Майера.

Результаты. У 22 (96 %) пациентов из 23 входящим морфологическим диагнозом являлась саркома с аберрацией гена *BCOR*, у одного (4 %) пациента — недифференцированная мелкокруглоклеточная саркома (НМККС). Морфологический диагноз был подтвержден в 17 из 23 случаев методом ОТ-ПЦР, в двух случаях — с пограничным качеством выделенной РНК методом цифрового баркодирования РНК Nanostring, у четверых — методом высокопроизводительного секвенирования с обнаружением более редких аберраций — *BCOR* ITD (ex15), *BCOR::MAML3* (ex15::ex2) и *YWHAЕ::NUTM2B* (ex5::ex2). Медиана возраста на момент заболевания составила 10,5 (0,25–16,4) года. Локализованная форма была диагностирована в 17 (74 %) случаях, в шести (26 %) определялись отдаленные метастазы. 13 (57 %) пациентов получали лечение в соответствии с протоколами Euro Ewing-2008 и 2012, 10 (43 %) — CWS-2009. Рецидив развился у восьми человек (35 %), у шести из восьми — локальный, у двух — системный. Общая трехлетняя выживаемость среди 23 пациентов составила $96,0 \pm 0,04$ %, бессобытийная выживаемость — $66,8 \pm 0,12$ %.

Introduction. Sarcomas with *BCOR* genetic alteration represent a relatively recently characterized group of tumors defined by aberrations in the *BCOR* gene that drive its oncogenic activation. These sarcomas exhibit diverse clinical behavior distinct from Ewing sarcoma (ES), despite sharing certain morphological similarities with ES. While morphological diagnosis proves accurate in the overwhelming majority of cases, confirmation often requires employment of diverse molecular diagnostic methods to detect direct or surrogate diagnostic markers.

Material and Methods. The study cohort comprised 23 patients with molecularly confirmed sarcomas with *BCOR* genetic alteration, diagnosed using RT-PCR, RNA sequencing, or Nanostring digital RNA barcoding. Clinical data for all patients were analyzed, and overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates were stratified by treatment protocol and assessed with the Kaplan-Meier method.

Results. Among 23 patients, sarcoma with *BCOR* genetic alteration was the initial morphological diagnosis in 22 cases (96 %), while one patient (4 %) was diagnosed with undifferentiated small round cell sarcoma (USRCS). Morphological diagnosis was molecularly confirmed in 17/23 cases via RT-PCR. In two cases with borderline RNA quality, confirmation was achieved using Nanostring digital RNA barcoding. The remaining four cases were validated through high-throughput sequencing, revealing rarer aberrations: *BCOR* ITD (ex15), *BCOR::MAML3* (ex15::ex2) and *YWHAЕ::NUTM2B* (ex5::ex2). Median age at diagnosis was 10.5 years (range: 0.25–16.4). Localized disease was diagnosed in 17 patients (74 %), and distant metastases were found in 6 patients (26 %). Treatment protocols used were Euro-Ewing 2008/2012 regimens: 13 patients (57 %), and CWS-2009 protocol: 10 patients (43 %). Recurrence occurred in 8 patients (35 %; 6 local, 2 systemic). 3-year OS was 96.0 ± 0.04 % and 3-year EFS was 66.8 ± 0.12 %.

Выводы. Для пациентов с наиболее часто встречаемой перестройкой *BCOR::CCNB3* характерны индолентное течение, тропность к костям осевого скелета и преобладание у лиц мужского пола. При сравнении бессобытийной выживаемости в зависимости от использования юинг-ориентированного протокола лечения или протокола лечения для мягкотканых сарком достоверной разницы не получено.

Ключевые слова: недифференцированная мелкокруглоклеточная саркома; саркома с абберацией гена *BCOR*

Для цитирования: Синиченкова К.Ю., Панферова А.В., Абасов Р.Х., Гегелия Н.В., Сидоров И.В., Шарлай А.С., Коновалов Д.М., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Друй А.Е. Молекулярно-генетические и клинические характеристики саркомы с абберацией гена *BCOR* у детей и подростков. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 810-818.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2223

✉ Контакты: Синиченкова Ксения Юрьевна, ksinichenkova@gmail.com

Введение

В 2020 г., согласно классификации опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения, была выделена саркома с абберацией гена *BCOR* в отдельную нозологическую группу опухолей внутри раздела недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком (НМКкС) костей и мягких тканей наряду с саркомой Юинга (СЮ), саркомой с перестройкой гена *CIC* и круглоклеточной саркомой с перестройкой гена *EWSR1* с геном-партнером, не относящимся к семейству E26-транскрипционных факторов (*EWSR1*-non-ETS) [1].

Саркомы с абберацией гена *BCOR* были впервые идентифицированы Пьерроном и соавт. в 2012 г. среди большой группы НМКкС, не имеющих известных генетических аббераций (перестройка генов *EWSR1*, *FUS*), с помощью секвенирования транскриптома с последующей валидацией методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Среди данной группы опухолей первым был описан химерный транскрипт *BCOR::CCNB*, встречающийся в 90 % случаев у пациентов младше 20 лет. Он образуется в результате парацентрической инверсии на коротком плече хромосомы X приводящей к объединению экзона 15 гена *BCOR* с экзоном 5 гена *CCNB3* [2]. Утрата стоп-кодона и удлинение белка *BCOR* приводят к его гиперэкспрессии, запускающей онкогенез в клетке. Была описана высокая морфологическая схожесть сарком с абберацией гена *BCOR* с СЮ, установлена высокая частота их встречаемости у лиц мужского пола, преимущественное поражение костей скелета [3]. Позднее был открыт химерный ген *BCOR::MAML3* (встречающийся в 1,7 % случаев) и другие механизмы активации гена *BCOR*: внутренняя тандемная дупликация в 15 экзоне (*BCOR* ITD), описанная в 3,5 % случаев, а также редкий вариант перестройки *YWHAЕ::NUTM2B*. Стоит отметить, что такие альтерации, как *BCOR*

Conclusion. Patients with the most frequent *BCOR::CCNB3* rearrangement exhibit an indolent disease course, predilection for axial skeletal bones, and male predominance. Comparative analysis revealed no statistically significant difference in EFS between patients treated with Ewing-oriented protocols vs. those receiving soft tissue sarcoma treatment protocols.

Keywords: undifferentiated small round cell sarcoma; sarcoma with *BCOR* genetic alteration

For Citation: Kseniya Yu. Sinichenkova, Agnesa V. Panferova, Ruslan Kh. Abasov, Nina V. Gegeliya, Ilya V. Sidorov, Anastasiya S. Sharlay, Dmitriy M. Kononov, Dmitriy V. Litvinov, Galina A. Novichkova, Alexandr E. Druy. Molecular and clinical characteristics of sarcomas with *BCOR* genetic alteration in children and adolescents. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 810-818.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2223

ITD и *YWHAЕ::NUTM* встречались в первую очередь у младенцев [4]. На основании схожего профиля экспрессии генов был сделан вывод об общности молекулярного патогенеза различных сарком с абберацией гена *BCOR* вне зависимости от драйверного события. Помимо вышеперечисленных драйверных аббераций, в единичных случаях описаны перестройки *ZC3H7B::BCOR*, *JAZF1::BCOR* и *СПТА::BCOR* [5].

В связи с морфологической схожестью саркомы с абберацией гена *BCOR* с СЮ, исторически пациенты получают лечение согласно юинг-ориентированному протоколу, однако данные о сравнении результатов лечения с протоколами, применяющимися для лечения мягкотканых сарком, отсутствуют.

В данной статье будет охарактеризована детская популяция пациентов с молекулярно-подтвержденным диагнозом саркомы с абберацией гена *BCOR*, а также проведена оценка выживаемости в зависимости от проводимой терапии.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева и имело ретроспективный характер.

В исследование вошло 23 пациента с молекулярно-подтвержденным диагнозом саркомы с абберацией гена *BCOR*, получавших лечение в период с 2017 по 2024 г. Все образцы с направительным морфологическим диагнозом саркомы с абберацией гена *BCOR* (n = 22) и НМКкС (n = 1) были исследованы методом ОТ-ПЦР для выявления наиболее часто встречаемого химерного транскрипта *BCOR::CCNB3*, отрицательные образцы далее были подвергнуты секвенированию РНК с использованием таргетных панелей TruSight RNA fusion (Illumina, США) и OncoFu Elite (NanodigmBio, Китай) или секвенированию транскриптома с помощью набора

VAHTS Universal V8 RNA-seq Library Prep Kit for Illumina (Vazyme, Китай).

В двух случаях образцы имели неудовлетворительное качество выделенной РНК ($10 < DV_{200} < 30$), которое не позволило провести секвенирование РНК. С целью определения профиля экспрессии генов, рассматривающегося в качестве суррогатного маркера отдельных групп НМКкС, было проведено исследование методом NanoString.

Анализ клинических данных и результатов выживаемости был выполнен у 23 из 23 пациентов с молекулярно подтвержденным диагнозом саркомы с абберацией гена *BCOR*. Им проводилась терапия согласно протоколам CWS-2009 ($n = 10$) и Euro Ewing (версии протокола Euro Ewing-2008 и 2012, $n = 13$). Лечение по протоколу Euro Ewing включало в себя альтернирующий режим неоадьювантной химиотерапии по схеме VIDE (6 курсов) VDC/IE (9 курсов) и адьювантную химиотерапию по схеме VAI/VAC и VC/IE в зависимости от версии протокола. Терапия согласно протоколу лечения для мягкотканых сарком CWS-2009 включала четыре курса химиотерапии в неоадьювантном режиме и пять курсов после локального контроля по схеме I3VA/CEV/I3VE (V — винкристин, I — ифосфамид, D — доксорубин, E — этопозид, A — актиномицин, C — циклофосфамид).

Результаты

Входящим морфологическим диагнозом у 22 (96 %) из 23 пациентов являлась саркома с абберацией гена *BCOR*, у одного (4 %) — НМКкС. На первом этапе молекулярной диагностики выделенная РНК из образца фиксированной опухолевой ткани подвергалась контролю качества с помощью капиллярного электрофореза с определением показателя DV_{200} . В двух из 23 (9 %) случаев была выявлена чрезмерная деградация ($DV_{200} < 10$) РНК, что сделало невозможным выполнение любых молекулярно-генетических тестов, в связи с чем пациенты были исключены из дальнейшего анализа. Исследование наиболее частого химерного транскрипта *BCOR::CCNB3* (ex15::ex6) методом ОТ-ПЦР позволило выявить его в 17 случаях.

Оставшимся пациентам при условии удовлетворительного качества РНК ($DV_{200} > 30$) исследование проводили методом высокопроизводительного секвенирования ($n = 4$), позволившим выявить специфичные для саркомы с абберацией гена *BCOR* молекулярные абберации: два случая — *BCOR* ITD (ex15), по одному случаю *BCOR::MAML3* (ex15::ex2) и *YWHAЕ::NUTM2B* (ex5::ex2).

При оценке профиля экспрессии генов методом NanoString, группа сарком с абберацией

гена *BCOR* характеризовалась повышенной экспрессией генов *NFATC1*, *FZD10*, *HSPA2*, *BCOR*, *DLL1*, *LEF1*, *AR*, *INHBB*, *WNT5B*, *HOXA11*, *WNT11*, *LTBP1*, *CACNA2D3*, *PPP2R2C*, *AXIN2*, *NKDI*, *NOG*, *SOCS2*, *BMP7*, *FGF9* ($\text{Log ratio} > 4$, $\text{FDR} < 0.001$). На основании гиперэкспрессии указанных генов, диагноз саркомы с абберацией гена *BCOR* был дополнительно установлен у двух пациентов с пограничным качеством выделенной РНК $10 < DV_{200} < 30$, у которых прямой молекулярно-генетический маркер выявлен не был.

Таким образом, морфологический диагноз саркомы с абберацией гена *BCOR* в результате молекулярной диагностики был подтвержден в 100 % случаев (22 пациента), в одном случае морфологический диагноз НМКкС был уточнен.

Медиана возраста на момент заболевания составила 10,5 (0,25–16,4) года, гендерное соотношение девочек и мальчиков составило — 1 : 10 (табл. 1).

Локализованная форма заболевания была диагностирована в 17 (74 %) случаях, в 6 (26 %) определялись отдаленные метастазы в легкие, кости, костный мозг, лимфатические узлы. В 15 (65 %) случаях опухоль локализовалась внутрикостно, в 8 (35 %) происходила из мягких тканей. В 10 (43 %) случаях первичный очаг находился в костях осевого скелета: позвоночнике, крестце или костях таза. В 4 (17 %) случаях первичная опухоль поражала кости нижних конечностей, в единичных случаях наблюдалось первичное поражение мягких тканей грудной стенки, костей верхних конечностей, мошонки, мягких тканей шеи и брюшной полости (табл. 1). Выборка пациентов для расчета показателей выживаемости в зависимости от протокола лечения являлась репрезентативной; среди пациентов, пролеченных по протоколу Euro Ewing и CWS, отмечалось 10 и 17 %, соответственно, метастатической формы заболевания. 13 (57 %) пациентов получали лечение в соответствии с протоколами Euro Ewing-2008 и 2012, 10 (43 %) — CWS-2009. Рецидив развился у 8 пациентов (35 %), у 6 из 8 — локальный, у 2 — системный. Вне зависимости от протокола лечения общая трехлетняя выживаемость среди 23 пациентов как с локализованной, так и с метастатической формой заболевания составила $96,0 \pm 0,04$ %, бессобытийная выживаемость — $66,8 \pm 0,12$ % ($p = 0,01$) (рис. 1). Общая трехлетняя выживаемость пациентов, пролеченных согласно протоколам Euro Ewing, составила $91 \pm 0,08$ % ($p = 0,36$), БСВ составила $73 \pm 0,17$ % ($p = 0,57$). В то же время для пациентов, пролеченных согласно протоколу CWS-2009, общая трехлетняя выживаемость составила 100 % ($p = 0,36$), БСВ — $56 \pm 0,17$ % ($p = 0,57$).

Таблица 1. Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с саркомой с абберацией гена BCOR

#	Пол, возраст	Первичная локализация	Очаги метастазирования	Лечение	Рецидив	Статус пациента	Молекулярная абберация
1	М, 12 лет	Первично-множественная	Кости, легкие, костный мозг	ЕЕ-2008	Прогрессия на терапии	Умер	<i>BCOR::CCNB3</i>
2	М, 11 лет	Мягкие ткани кисти	Лимфоузлы средостения, легкие	ЕЕ-2008 + ЛТ+операция	Легкие (через 13 мес.)	Жив (29 мес.)	Кластер BCOR
3	М, 10 лет	Мягкие ткани грудной стенки	Легкое	CWS-2009+ операция	Локальный (13 мес.)	Жив (64 мес.)	<i>BCOR::MAML3</i>
4	М, 13 лет	Бедренная кость + патологический перелом	–	ЕЕ-2008+операция	Локальный	Жив (25 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
5	М, 7 лет	Позвоночник	–	CWS-2009+ операция	Локальный рецидив (74 мес.)	Жив (80 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
6	М, 5 лет	Малоберцовая кость	–	ЕЕ-2008+ лучи операция	–	Жив (15 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
7	М, 12 лет	Лонная кость	–	ЕЕ-2012+ЛТ+операция	–	Жив (23 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
8	М, 14 лет	Фаланги кисти	–	ЕЕ-2008	–	Жив (21 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
9	М, 10 мес.	Крестец	–	ЕЕ-2012+ЛТ+операция	–	Жив (18 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
10	М, 12 лет	Крестец	–	ЕЕ-2012+ЛТ	–	Жив (21 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
11	М, 7 лет	Позвоночный столб	Легкие, опухолевый тромб	CWS-2009+операция+ЛТ	–	Жив (23 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
12	Ж, 6 мес.	Брюшная полость (параспинальные мягкие ткани)	–	CWS-2009 + операция	Локальный (60 мес.)	Жив (90 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
13	М, 7 лет	Почка	Кости	CWS-2009 + Операция+ЛТ	–	Жив (39 мес.)	кластер BCOR
14	М, 9 лет	Малоберцовая кость	–	ЕЕ-2008+ Операция	–	Жив (84 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
15	М, 13 лет	Позвонок	–	CWS-2009+операция+ЛТ	–	Жив (39 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
16	М, 10 лет	Крестец	Кости, л/у, мягкие ткани	CWS-2009+ЛТ	–	Жив (32 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
17	М, 13 лет	Кости таза	–	ЕЕ-2008+ ЛТ	–	Жив (19 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
18	М, 4 года	Мягкие ткани шеи	–	ЕЕ-2012+ ЛТ+операция	–	Жив (31 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
19	Ж, 4 мес.	Брюшная полость (брыжейка)	–	CWS-2009+операция	Локальный (через 5 мес.)	Жив (30 мес.)	<i>BCOR::ITD</i>
20	М, 8 лет	Позвонок	–	ЕЕ-2012+ ЛТ+операция	–	Жив (44 мес.)	<i>BCOR ITD</i>
21	М, 13 лет	Крестец	–	CWS-2009+ЛТ	Локальный (через 25 мес.)	Жив (43 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
22	М, 16 лет	Малоберцовая кость	–	ЕЕ-2012+операция +ЛТ	–	Жив (4 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
23	М, 13 лет	Мошонка	–	CWS-2009+операция	–	Жив (115 мес.)	<i>YWHAЕ::NUTM2В</i>

ЛТ — лучевая терапия.

Table 1. Clinical and molecular features of sarcoma with BCOR genetic alteration

#	Age at debut	Primary Site	Metastatic Sites	Treatment Protocol	Recurrence	Current status	Fusion Transcript
1	М, 12y	Primary multiple	Bones, lungs, bone marrow	ЕЕ-2008	Progression on therapy	Died	<i>BCOR::CCNB3</i>
2	М, 11y	Hand soft tissue	Mediastinal LNs, lungs	ЕЕ-2008 + RT+surgery	Pulmonary, 13mo	Alive, 29mo	NE
3	М, 10y	Chest wall soft tissue	Lung	CWS-2009+ surgery	LR, 13mo	Alive, 64mo	<i>BCOR::MAML3</i>

#	Age at debut	Primary Site	Metastatic Sites	Treatment Protocol	Recurrence	Current status	Fusion Transcript
4	M, 13y	Femur + pathological fracture	–	EE-2008+surgery	LR	Alive, 25mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
5	M, 7y	Spine	–	CWS-2009+ surgery	LR, 74mo	Alive, 80mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
6	M, 5y	Fibula	–	EE-2008+ RT surgery	–	Alive, 15mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
7	M, 12y	Pubic bone	–	EE-2012+ RT+surgery	–	Alive, 23mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
8	M, 14y	Hand phalanges	–	EE-2008	–	Alive, 21mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
9	M, 10mo	Sacrum	–	EE-2012+ RT+surgery	–	Alive, 18mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
10	M, 12y	Sacrum	–	EE-2012+RT	–	Alive, 21mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
11	M, 7y	Vertebral column	Lungs, tumor thrombus	CWS-2009+surgery+RT	–	Alive, 23mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
12	F, 6mo	Abdominal cavity (para-vertebral soft tissue)	–	CWS-2009 + surgery	LR, 60mo	Alive, 90mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
13	M, 7y	Kidney	Bones	CWS-2009 + surgery+RT	–	Alive, 39mo	NE
14	M, 9y	Fibula	–	EE-2008+ surgery	–	Alive, 84mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
15	M, 13y	Vertebra	–	CWS-2009+surgery+RT	–	Alive, 39mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
16	M, 10y	Sacrum	Bones, LNs, soft tissues	CWS-2009+RT	–	Alive, 32mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
17	M, 13y	Pelvic bones	–	EE-2008+ RT	–	Alive, 19mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
18	M, 4y	Neck soft tissue	–	EE-2012+ RT+surgery	–	Alive, 31mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
19	F, 4mo	Abdominal cavity (mesentery)	–	CWS-2009 + surgery	LR, 5mo	Alive, 30mo	<i>BCOR::ITD</i>
20	M, 8y	Vertebra	–	EE-2012 + RT + surgery	–	Alive, 44mo	<i>BCOR ITD</i>
21	M, 13y	Sacrum	–	CWS-2009 + RT	LR, 25mo	Alive, 43mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
22	M, 16y	Fibula	–	EE-2012 + surgery + RT	–	Alive, 4mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
23	M, 13y	Scrotum	–	CWS-2009 + surgery	–	Alive, 115mo	<i>YWHAЕ::NUTM2B</i>

LR — local recurrence; LNs — lymph nodes; EE — Euro Ewing protocol; RT — radiation therapy; NE — not evaluated.

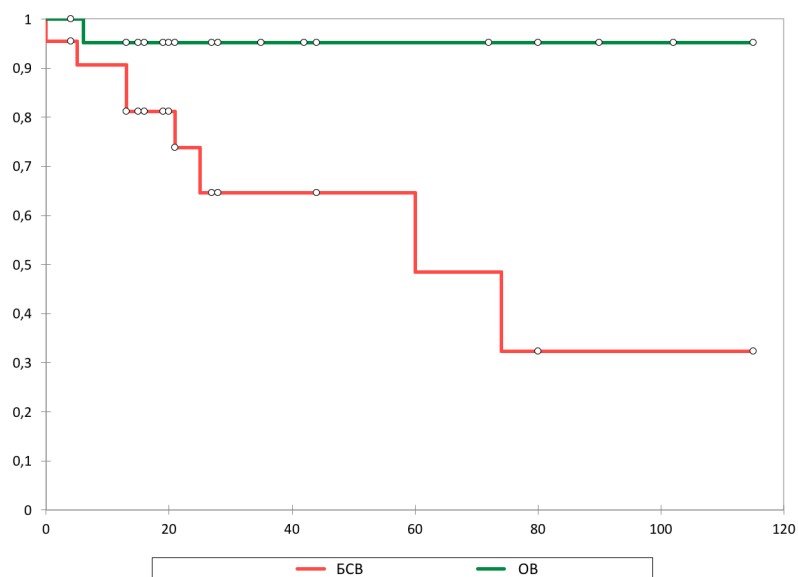


Рис. 1. Кривые Каплана — Майера для пациентов с саркомой с абберацией гена *BCOR* ($n = 23$, $p = 0.01$). Красным отображена трехлетняя БСВ $66,8 \pm 0,12$ %. Зеленым отмечена трехлетняя ОВ $96,0 \pm 0,04$ %
 Fig. 1. *BCOR* genetic alteration Kaplan — Meier curves. Red illustrated 3-years event-free survival 66.8 ± 0.12 %. Red — 3-years overall survival 96.0 ± 0.04 %

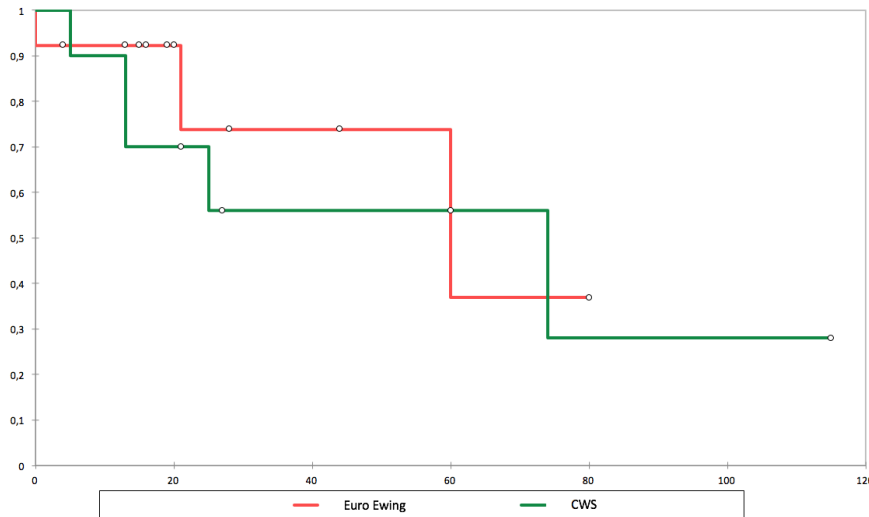


Рис. 2. Кривые Каплана — Майера трехлетней бессобытийной выживаемости в зависимости от протокола лечения у пациентов с саркомой с абберацией гена BCOR.

Зеленым отмечена БСВ у пациентов, получавших лечение согласно протоколу CWS, составив $56 \pm 0,17 \%$, красным — БСВ у пациентов, получавших лечение согласно протоколу Euro Ewing ($73,8 \pm 0,17 \%$, $p = 0,571$).

Fig. 2. Kaplan — Meier curves of 3-year event-free survival by treatment protocol in patients with sarcoma with BCOR genetic aberration. Green line demonstrate EFS in patients treated according to the CWS protocol and was $56 \pm 0.17 \%$, red line EFS in patients treated according to the Euro Ewing protocol was $73.8 \pm 0.17 \%$, $p = 0.571$

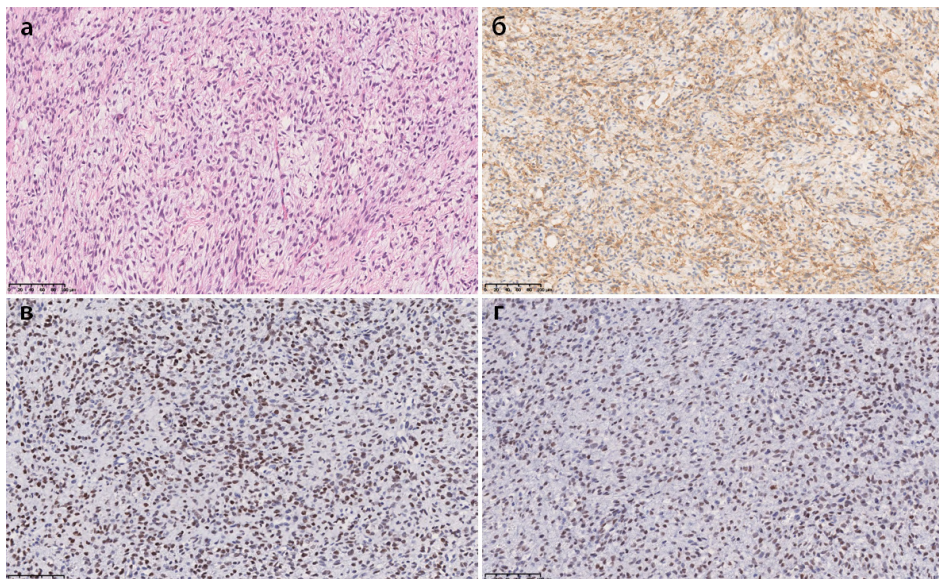


Рис. 3. Морфологическая картина саркомы с абберацией гена BCOR (увеличение $\times 200$). а — гематоксилин-эозин: опухоль состоит из разнонаправленных пучков клеток среди обильной фиброзной стромы с зонами миксоматоза. Клетки опухоли — среднего размера, округлой, веретеновидной и звездчатой формы со скудной цитоплазмой. б — гетерогенная экспрессия CD99). в — диффузная ядерная экспрессия BCOR. г — диффузная ядерная экспрессия TLE1

Fig. 3. Morphological picture of sarcoma with BCOR genetic alteration (magnification $\times 200$). а-hematoxylin-eosin: the tumor consists of multidirectional bundles of cells among abundant fibrous stroma with areas of myxomatosis; tumor cells are medium-sized, round, spindle-shaped and stellate in shape with scant cytoplasm. б — heterogeneous expression of CD99). в — diffuse nuclear expression of BCOR. г — diffuse nuclear expression of TLE1

Использование Юинг-ориентированного терапевтического протокола или протокола лечения для сарком мягких тканей (CWS) не оказывало влияния на бессобытийную выживаемость пациентов ($p = 0,571$) (рис. 2).

Обсуждение

Несмотря на морфологическую схожесть с СЮ, саркома с абберацией гена BCOR имеет

гистологические особенности, включающие более изменчивую цитоморфологию, от круглой, яйцевидной до веретенообразной формы, миксоидную строму и богатую капиллярную сеть (рис. 3).

Напротив, СЮ обычно характеризуется сплошными пластами идеально монорморфных круглых клеток с плохо очерченными границами клеток с тонким хроматином, а также отсутствием значительного стромального компонента

[6]. Иммуногистохимически СЮ демонстрирует сильное и диффузное мембранное окрашивание антителом к CD99, которое гораздо более вариabельно при саркоме с абберацией гена *BCOR*. Cyclin D1 экспрессируется как при СЮ, так и при саркоме с абберацией гена *BCOR*, возможна также экспрессия EMA, WT1, CD117, BCL2, BCL6, β -catenin, SATB2, PAX8, CD56, p63, synaptophysin, CD117, s100, NKX2.2. Напротив, интенсивная и диффузная экспрессия *BCOR* является определяющей чертой саркомы с абберацией гена *BCOR*, в то время как при СЮ она экспрессируется лишь изредка [6]. При опухолях с *BCOR* ITD отмечается экспрессия *BCOR*, SATB2, cyclin D1, TLE1, в то время как при опухолях с обнаружением химерного транскрипта *YWHAЕ::NUTM2В* характерна экспрессия *BCOR* и *pan-NTRK*, а для опухолей с перестройками *BCOR::MAML3* и *BCOR::ZC3H7B* — экспрессия *PanCK*, *desmin* [4, 7–9].

В отличие от других типов НМКкС, саркома с абберацией гена *BCOR* в подавляющем большинстве случаев может быть достоверно верифицирована грамотным патологом при проведении морфологического и ИГХ-исследования, что подтверждает нашу работу, где в 100 % случаев исходный морфологический диагноз был обоснован молекулярно-генетическими методами исследования, чего не наблюдается при диагностике саркомы с перестройкой гена *CIC* или НМКкС с *non-ETS* перестройкой [10]. Однако для генетического подтверждения диагноза проведения стандартного исследования методом ОТ-ПЦР может оказаться недостаточно в случаях с внутренней tandemной дупликацией в гене *BCOR* или редкими вариантами химерных транскриптов, поэтому при подозрении на НМКкС, в том числе с абберацией гена *BCOR*, при получении отрицательного результата методом ОТ-ПЦР вторым этапом молекулярной диагностики является секвенирование РНК.

В настоящее время группа опухолей, содержащих альтерации гена *BCOR*, которые приводят к его гиперактивации, в зависимости от локализации разделяются на нозологические подгруппы, такие как НМКкС, примитивную миксоидную мезенхимальную опухоль младенцев, светлоклеточную саркому почки, некоторые саркомы матки и интракраниальные саркомы. Разнообразие генов-партнеров, а также внутренняя tandemная дупликация *BCOR* обуславливают биологическую гетерогенность данной группы опухолей и, как следствие, ее клинических и прогностических особенностей [4].

Саркома с перестройкой *BCOR::CCNB3* — наиболее частый вариант саркомы с абберацией гена *BCOR*, встречающийся у молодых

пациентов мужского пола (медиана возраста составляет 17 лет) [11]. Согласно собственным и литературным данным, опухоль имеет тропность к костям осевого скелета, низкую частоту метастазирования и индолентное течение. Показатели пятилетней выживаемости у пациентов с саркомой с перестройкой *BCOR::CCNB3* аналогичны таковым у пациентов с локализованной формой саркомы Юинга (72–80 %) [6]. Опубликованы наблюдения, где лечение пациентов с локализованной формой заболевания, ограничивалось только хирургическим удалением опухоли [3].

Альтернативным вариантом абберации, активирующим ген *BCOR*, является внутренняя tandemная дупликация в 15 экзоне — *BCOR* ITD, а также более редкий вариант перестройки — *YWHAЕ::NUTM2В/Е*. Данные абберации встречаются преимущественно у детей младшего возраста и у младенцев носят название примитивной миксоидной опухоли младенцев. Согласно данным литературы, у детей младшего возраста с *BCOR* ITD и *YWHAЕ::NUTM2В/Е* отмечается более агрессивное течение заболевания с результатами общей выживаемости 57 и 50 % соответственно [4].

Опухоли с аномалиями гена *BCOR* имеют единый патогенез со светлоклеточной саркомой почки [4]. Интракраниальные опухоли с внутренней tandemной дупликацией гена *BCOR*, согласно актуальной классификации опухолей центральной нервной системы, являются отдельной нозологической группой опухолей, характеризующихся неблагоприятным прогнозом [12].

Согласно исследованию, проведенному Bouchouca Y. и соавт., опухоли с *BCOR* ITD, локализующиеся интракраниально и в мягких тканях, имеют близкий, но различный экспрессионный профиль. Это может являться следствием различного гистогенеза, что может объяснять разницу в клиническом течении заболевания [13].

Наблюдение за пациентами с саркомой с абберацией гена *BCOR* показывает их индолентное течение. В некоторых случаях опухоль может быть диагностирована спустя несколько лет от возникновения первых симптомов заболевания. В более ранних источниках при сравнении выживаемости пациентов с саркомой с абберацией гена *BCOR* и СЮ можно встретить данные о более благоприятном течении заболевания с показателями трехлетней общей выживаемости — 79 %, в связи с чем поднимался вопрос о необходимости проведения системного лечения в случае локализованной формы заболевания [3]. Однако высокая частота рецидивов, в особенности у пациентов с поражением костей осевого скелета и конечностей, нашедшая

подтверждение в нашем исследовании, не ставит под сомнение необходимость в проведении химиотерапии. Было проведено сравнение эффективности двух протоколов лечения сарком CWS и Euro Ewing, которое не показало преимущества какого-либо подхода в терапии пациентов с саркомой с аберрацией гена *BCOR*; однако период наблюдения недостаточно велик. Наши собственные данные и данные мировой литературы свидетельствуют о позднем наступлении рецидива заболевания — в течение 10 лет, что требует длительного наблюдения за этими пациентами.

Заключение

Саркома с аберрацией гена *BCOR* является относительной новой, но в то же время достаточно хорошо изученной формой НМКкС. В подавляющем большинстве случаев морфологический диагноз подтверждается результатами молекулярно-генетических исследований, которые сохраняют свое значение в диагностике конкретного вида аберрации гена *BCOR*, имеющих прогностическое значение. При сравнении эффективности протоколов лечения не было выявлено преимуществ более интенсивного юинг-ориентированного подхода, что свидетельствует о необходимости разработки отдельного протокола лечения саркомы с аберрацией гена *BCOR* с выделением отдельных групп пациентов, для которых нет необходимости в проведении интенсивных режимов химиотерапии. Саркома с аберрацией гена *BCOR* имеет индолентное течение с возможностью наступления рецидива заболевания спустя большое количество времени после завершения лечения, в связи с чем период наблюдения за пациентами, завершившими лечение, должен быть увеличен как минимум до 10 лет.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Молекулярно-генетические исследования выполнены при поддержке фонда «Наука — детям».

Funding

Molecular genetic research was carried out with the support of the Science for Children Foundation.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все 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 procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of informed consent for the therapy. Personal patient's data were not used in the study.

Участие авторов

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

Authors' contributions

All authors contributed equally to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting, editing, checking and approval of the text.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO classification: What's new in soft tissue tumor pathology? *Am J Surg Pathol.* 2021; 45(1): 1–23.-DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552.
2. Pierron G., Tirode F., Lucchesi C., et al. A new subtype of bone sarcoma defined by *BCOR-CCNB3* gene fusion. *Nat Genet.* 2012; 44(4): 461–6.-DOI: 10.1038/ng.1107.
3. Palmerini E., Gambarotti M., Italiano A., et al. A global collaborative study of *CIC*-rearranged, *BCOR*: *CCNB3*-rearranged and other ultra-rare unclassified undifferentiated small round cell sarcomas (GRACeU). *Eur J Cancer.* 2023; 183: 11–23.-DOI: 10.1016/j.ejca.2023.01.003.
4. Antonescu C.R., Kao Y.C., Xu B., et al. Undifferentiated round cell sarcoma with *BCOR* internal tandem duplications (*ITD*) or *YWHAE* fusions: a clinicopathologic and molecular study. *Mod Pathol.* 2020; 33(9): 1669–77.-DOI: 10.1038/s41379-020-0557-5.
5. Kyriazoglou A., Bagos P. Meta-analysis of *BCOR* rearranged sarcomas: challenging the therapeutic approach. *Acta Oncol.* 2022; 60(6): 721–6.-DOI: 10.1080/0284186X.2021.1890818.
6. Kao Y.C., Owosho A.A., Sung Y.S., et al. *BCOR-CCNB3*-fusion positive sarcomas: a clinicopathologic and molecular analysis of 36 cases with comparison to morphologic spectrum and clinical behavior of other round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(5): 604.-DOI: 10.1097/PAS.0000000000000965.
7. Kao Y.C., Sung Y.S., Argani P., et al. *NTRK3* overexpression in undifferentiated sarcomas with *YWHAE* and *BCOR* genetic alterations. *Mod Pathol.* 2020; 33(7): 1341–9.-DOI: 10.1038/s41379-020-0495-2.
8. Le Loarer F., Baud J., Azmani R., et al. Advances in the classification of round cell sarcomas. *Histopathology.* 2022; 80(1): 33–53.-DOI: 10.1111/his.14547.
9. Specht K., Zhang L., Sung Y.S., et al. Novel *BCOR-MAML3* and *ZC3H7B-BCOR* gene fusions in undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40 (4): 433.-DOI: 10.1097/PAS.0000000000000591.
10. Wang L., Bhargava R., Zheng T., et al. Undifferentiated small round cell sarcomas with rare EWS gene fusions: Identification of a novel *EWS-SP3* fusion and of additional cases with the *EWS-ETV1* and *EWS-FEV* fusions. *J Mol Diagnostics.* 2007; 9(4): 498–509.-DOI: 10.2353/jmoldx.2007.070053.
11. Peters T.L., Kumar V., Polikepahad S., et al. *BCOR-CCNB3* fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children. *Mod Pathol.* 2015; 28(4): 575–86.-DOI: 10.1038/modpathol.2014.139.

12. Wong M.K., Ng C.C.Y., Kuick C.H., et al. Clear cell sarcomas of the kidney are characterised by BCOR gene abnormalities, including exon 15 internal tandem duplications and BCOR-CCNB3 gene fusion. *Histopathology*. 2018; 72(2): 320–9.-DOI: 10.1111/his.13366.
13. Bouchoucha Y., Tauziède-Espariat A., Gauthier A., et al. Intra- and extra-cranial BCOR-ITD tumours are separate entities within the BCOR — rearranged family. *J Pathol Clin Res*. 2022; 8(3): 217.-DOI:10.1002/cjp.2.255.

Поступила в редакцию / Received / 26.06.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.07.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах/ Author Information / ORCID

Ксения Юрьевна Синиченкова / Kseniya Yu. Sinichenkova / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>; AuthorID: 1094796.

Агнеса Владимировна Панферова / Agnesa V. Panferova / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>; SPIN: 5803-0530.

Руслан Худавердиевич Абасов / Ruslan Kh. Abasov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9179-8430>.

Нина Валерьевна Гегелия / Nina V. Gegeliya / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6208-6557>.

Илья Владимирович Сидоров / Ilya V. Sidorov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>.

Анастасия Сергеевна Шарлай / Anastasiya S. Sharlay / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>.

Дмитрий Михайлович Коновалов / Dmitriy M. Konovalov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>.

Дмитрий Витальевич Литвинов / Dmitriy V. Litvinov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>.

Галина Анатольевна Новичкова / Galina A. Novichkova / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8826-1111>.

Александр Евгеньевич Друй / Alexandr E. Druy / ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>; SPIN: 9072-9427.





© Э.С. Любимская¹, Е.А. Бусько^{1,2}, Г.В. Зиновьев¹, В.В. Щукин¹,
 А.Б. Гончарова², К.В. Козубова¹, П.Ю. Гришко¹, Л.М. Савельева¹, Р.А. Кадырлеев^{1,2},
 Е.И. Бусько³, А.А. Чеминава¹, И.А. Буровик^{1,2}, С.С. Багненко^{1,4}

Дифференциальная диагностика рецидивов сарком мягких тканей и послеоперационных изменений: сравнительный анализ эффективности контрастно-усиленного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Elvira S. Lyubimskaya¹, Ekaterina A. Busko^{1,2}, Grigory V. Zinovev¹, Vladimir V. Schukin¹, Anastasia B. Goncharova², Ksenia V. Kozubova¹, Pavel Yu. Grishko¹, Liya M. Saveleva¹, Roman A. Kadyrleev¹, Elena I. Busko³, Anna A. Cheminava¹, Ilya A. Burovick^{1,2}, Sergey S. Bagnenko^{1,4}*

Differential Diagnostics of Soft Tissue Sarcoma Recurrence and Postoperative Changes: A Comparative Efficacy of Contrast-Enhanced Ultrasound versus Magnetic Resonance Imaging

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

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

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют значимую проблему в связи с высоким риском локальных рецидивов (ЛР) и отсутствием унифицированных алгоритмов наблюдения. Хотя магнитно-резонансная томография (МРТ) остается золотым стандартом диагностики, ее применение ограничено высокой стоимостью и сниженной информативностью у пациентов после лучевой терапии. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ), демонстрирующее точность выше, чем обычное УЗИ, представляет собой перспективную альтернативу.

Цель. Определить диагностическую эффективность КУУЗИ в сравнении с МРТ в диагностике послеоперационных изменений и ЛР.

Материалы и методы. В исследование вошли данные 43 пациентов с подозрением на ЛР, которым проводились КУУЗИ и МРТ. Референсным стандартом служило гистологическое исследование. Статистический анализ выполнен с использованием пакета специализированных программ, значимыми считались различия при $p < 0,05$, рассчитаны показатели диагностической эффективности, а также построены ROC-кривые.

Результаты. Нами определены статистически значимые ($p < 0,05$) ультразвуковые и МР-критерии для ЛР и послеоперационных изменений (ПО). При ЛР такими оказались:

Introduction. Soft tissue sarcomas (STS) present a considerable clinical challenge due to their high risk of local recurrence (LR) and the absence of standardized surveillance protocols. Although MRI remains the gold standard for diagnosis, its utility is limited by high costs and reduced diagnostic accuracy in patients following radiation therapy. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS), which demonstrates greater accuracy than conventional ultrasound, represents a promising alternative.

Aim. To evaluate the diagnostic performance of CEUS compared to MRI in differentiating postoperative changes from LR diagnostics.

Materials and Methods. This study included 43 patients with suspected LR who underwent both CEUS and MRI. Histopathological analysis served as the reference standard. Statistical analyses were conducted using specialized software packages, with a significance threshold set at $p < 0.05$. Diagnostic performance metrics were calculated, and receiver operating characteristic (ROC) curves were generated.

Results. We identified statistically significant ($p < 0.05$) ultrasonographic and MRI criteria for distinguishing LR from postoperative changes (PO). LR was characterized by structural

структурные включения и гиперэхогенный ореол, гипervasкулярный, смешанный кровоток и спиралевидный паттерн контрастного усиления (КУ) с 3-м типом кинетической кривой. В то же время ПО характеризовались гиперэхогенной однородной структурой, кистозными включениями, аваскулярностью и аконтрастностью с отсутствием кинетической кривой. Примечательно, что локализация, форма, контуры и жесткость не имели значения для дифференциальной диагностики ЛР и ПО ($p > 0,05$). В свою очередь, при МРТ ЛР чаще имел солидную или кистозно-солидную структуру с зонами некроза, а также выраженное неоднородное КУ, тогда как для ПО были типичны жидкостная структура, фиброз, взаимосвязь с сосудами или костью, слабое линейное или гомогенное КУ ($p < 0,05$). Диагностическая эффективность для КУУЗИ составила: чувствительность — 90,0 %, специфичность — 92,3 %, AUC — 0,911. Для МРТ показатели были следующими: чувствительность — 93,3 %, специфичность — 92,3 %, AUC — 0,928.

Заключение. КУУЗИ и МРТ следует рассматривать как взаимодополняющие, а не конкурирующие методы. Их рациональное сочетание, учитывающее клиническую ситуацию и доступность, позволяет достигать оптимальных результатов в диагностике ЛР. Дальнейшее совершенствование ультразвуковых методик и накопление клинического опыта позволят оптимизировать алгоритмы обследования, обеспечивая своевременное выявление ЛР и улучшая прогноз пациентов.

Ключевые слова: саркома мягких тканей; локальный рецидив сарком мягких тканей; контрастно-усиленное ультразвуковое исследование; магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Любимская Э.С., Бусько Е.А., Зиновьев Г.В., Щукин В.В., Гончарова А.Б., Козубова К.В., Гришко П.Ю., Савельева Л.М., Кадырлеев Р.А., Бусько Е.И., Чеминава А.А., Буровик И.А., Багненко С.С. Дифференциальная диагностика рецидивов сарком мягких тканей и послеоперационных изменений: сравнительный анализ эффективности контрастно-усиленного ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 819-831.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2443

✉ Контакты: Любимская Эльвира Сергеевна, elialiubimskaia@gmail.com

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, объединенных мезенхимальным происхождением, демонстрирующих разнообразие гистологических и молекулярно-генетических подтипов. Несмотря на крайне низкую распространенность в общей структуре онкологических заболеваний (менее 1 %), СМТ остаются объектом пристального внимания в связи с агрессивным течением, высоким риском локальных рецидивов (ЛР) и отсутствием унифицированных алгоритмов динамического наблюдения [1–2].

Прогноз при СМТ определяется сложным взаимодействием множества факторов, включая гистологическую степень злокачественности, адекватность хирургических краев резекции, первичную локализацию опухоли, возраст пациента и наличие отдаленных метастазов [3]. Однако особую клиническую значимость имеет ЛР, который, по данным различных исследований, возникает в 6,5–25 % случаев и оказывает

негативное влияние на общую выживаемость больных [3–6]. Своевременная диагностика ЛР имеет важное значение и влияет на прогноз пациентов, однако в настоящее время не существует общепринятого консенсуса относительно оптимальных сроков и методов инструментального контроля за зоной вмешательства после удаления СМТ. При этом большинство международных рекомендаций отдают предпочтение магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая занимает позицию золотого стандарта благодаря своей высокой чувствительности (до 92 %) и специфичности (до 98 %) по данным различных авторов [7–8]. Однако клиническая практика сталкивается с ограничениями МРТ, такими как снижение информативности при оценке изменений после лучевой терапии (чувствительность снижается до 86 %), проблемы с визуализацией при наличии металлических имплантов, а также высокая стоимость и ограниченная доступность во многих регионах [8–9]. В то же время ультразвуковое исследование (УЗИ) выступает более доступной

Conclusion. CEUS and MRI should be regarded as complementary rather than competing modalities. Their strategic integration, guided by clinical context and resource availability, facilitates optimal LR detection. Continued technical refinement of ultrasound methodologies and accumulation of clinical experience will further optimize surveillance protocols, enabling earlier LR detection and improving patient prognosis.

Keywords: soft tissue sarcoma; local recurrence of soft tissue sarcomas; contrast-enhanced ultrasound; magnetic resonance imaging

For Citation: Elvira S. Lyubimskaya, Ekaterina A. Busko, Grigory V. Zinovev, Vladimir V. Schukin, Anastasia B. Goncharova, Ksenia V. Kozubova, Pavel Y. Grishko, Lia M. Savelleva, Roman A. Kadyrleev, Elena I. Busko, Anna A. Cheminaeva, Ilya A. Burovick, Sergey S. Bagnenko. Differential diagnostics of soft tissue sarcoma recurrence and postoperative changes: a comparative efficacy of contrast-enhanced ultrasound versus magnetic resonance imaging. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 819-831.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2443

и не менее эффективной альтернативой. По данным проспективного моноцентрового исследования MUSTT с участием 37 пациентов, было продемонстрировано, что диагностическая точность УЗИ практически не уступает МРТ (площадь под ROC-кривой (AUC) для УЗИ — 0,909 (95 % ДИ: 0,832–0,981), а для МРТ AUC — 0,966 (95 % ДИ: 0,939–0,989) [10].

Особый интерес представляет методика контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ), которая существенно расширяет диагностические возможности УЗИ, позволяя визуализировать особенности ангиоархитектоники с динамической оценкой перфузии опухоли, а также определять более информативные участки для прицельной биопсии [11]. Последние исследования, включая работу китайских коллег 2023 г. с выборкой в 104 пациента, показывают значительное улучшение диагностических показателей УЗИ при использовании контрастного

усиления (КУ): чувствительность увеличилась с 73 до 94 %, а специфичность — с 82 до 90,7 % [12]. Аналогичные результаты были получены и в отечественной работе 2025 г., где применение эхоконтраста для диагностики опухолей мягких тканей позволило повысить чувствительность метода с 82 до 94 %, а специфичность — с 61 до 88 % [13].

Несмотря на потенциальные преимущества эхоконтрастирования, на данный момент отсутствуют исследования, изучающие его роль в диагностике ЛР, а также сравнивающие КУУЗИ и МРТ, что создает необходимость в дополнительных исследованиях и определяет цель нашей работы — определить диагностическую эффективность контрастно-усиленного ультразвукового исследования и провести сравнительную оценку с эффективностью магнитно-резонансной томографии в диагностике послеоперационных изменений и локальных рецидивов.

Таблица 1. Распределение случаев по результатам гистологического исследования

Гистологическое заключение	n; %
Локальный рецидив саркомы мягких тканей	
Миксоидная липосаркома	12; 27,9 %
Плеоморфная недифференцированная саркома	4; 9,3 %
Синовиальная саркома	2; 4,7 %
Злокачественная солитарная фиброзная опухоль	2; 4,7 %
Фибросаркома	3; 7,0 %
Миксофибросаркома	3; 7,0 %
Лейомиосаркома	2; 4,7 %
Внескелетная остеосаркома	2; 4,7 %
Послеоперационные изменения	
Малоклеточный фиброз	7; 16,0 %
Фиброз, ангиоматоз, лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация	3; 7,0 %
Фиброз, гиалиноз, атрофия мышечных волокон, хроническая воспалительная инфильтрация	3; 7,0 %
Всего	43; 100 %

Table 1. Case distribution based on histopathological examination findings

Histopathological Diagnosis	n; %
Local recurrence of soft tissue sarcoma	
Myxoid liposarcoma	12; 27.9 %
Pleomorphic undifferentiated sarcoma	4; 9.3 %
Synovial sarcoma	2; 4.7 %
Malignant solitary fibrous tumor	2; 4.7 %
Fibrosarcoma	3; 7.0 %
Myxofibrosarcoma	3; 7.0 %
Leiomyosarcoma	2; 4.7 %
Extraskeletal osteosarcoma	2; 4.7 %
Postoperative changes	
Mild fibrosis	7; 16.0 %
Fibrosis. angiomatosis. lymphohistiocytic inflammatory infiltration	3; 7.0 %
Fibrosis. hyalinosis. muscle fiber atrophy. chronic inflammatory infiltration	3; 7.0 %
Total	43; 100 %

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе данных 31 пациента, которые находились под динамическим наблюдением после ранее перенесенного хирургического лечения СМТ в период 2015–2018 гг., и проспективной части, в которую вошли 12 больных, прошедших исследование с 2023 по 2024 г. Таким образом, в исследование вошли 43 пациента, которые были разделены, согласно данным гистологического исследования, на две группы:

1. Пациенты с локальным рецидивом саркомы мягких тканей ($n = 30$).

2. Пациенты с послеоперационными изменениями ($n = 13$).

Гистологическое распределение представлено в табл. 1.

Все пациенты находились под динамическим наблюдением с проведением комбинированного мониторинга, включавшего КУУЗИ и МРТ с внутривенным контрастированием. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах экспертного класса (Hi Vision Ascendus, Canon Aplio i800 и GE Logiq E10) с линейными датчиками 7,5–13 МГц, с оценкой структурных характеристик в В-режиме, характера васкуляризации в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК), параметров жесткости в режиме компрессионной соноэластографии (СЭГ) и особенностей перфузии в режиме контрастного усиления (КУ), с использованием 2,4 мл препарата «Гексафторид серы». Интерпретация режима КУ проводилась согласно методике, которая предусматривала анализ пяти паттернов накопления контрастного вещества и трех типов кинетических кривых [14]. МРТ выполнялась на аппаратах GE Signa Artist 1,5 Тл, GE Signa Excite HD 1,5 Тл и SIEMENS MAGNETOM Aera 1,5 Тл по стандартизованному протоколу, включавшему базовые последовательности (T1- и T2-взвешенные изображения и постконтрастные серии). Анализ проводили на основании описательной части МР-протокола, в которой отражались структурные и сигнальные характеристики послеоперационной области. Важно подчеркнуть, что во всех случаях диагноз подтверждался гистологически, что обеспечивало надежный референтный стандарт для оценки эффективности методов визуализации.

Статистический анализ. Первичная систематизация данных осуществлялась в Microsoft Excel, статистический анализ выполнен с использованием языка R: для качественных переменных — точный критерий Фишера или критерий χ^2 . Для количественных данных применялся t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна —

Уитни, в зависимости от распределений совокупностей. Рассчитаны показатели диагностической эффективности с 95 %-ными доверительными интервалами (ДИ). Для сравнительной оценки методов использован ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включили 43 пациента (11 мужчин и 32 женщины), находившихся под динамическим наблюдением после хирургического лечения СМТ, средний возраст больных составил 61 год ($59,5 \pm 13,7$ лет — у мужчин, $61,3 \pm 14,5$ лет — у женщин). Поскольку данные о размерах не имели нормального статистического распределения, для их описания использовалась медиана, которая составила $30 \pm 29,1$ мм в обеих группах (в группе ПО изменений — $35 \pm 30,9$ мм, в группе ЛР — $30 \pm 20,6$ мм). Для оценки диагностической значимости ультразвуковых признаков они были систематизированы и сопоставлены с данными гистологического исследования, что отражено в табл. 2.

Анализ табл. 2 показал, что к статистически значимым ультразвуковым признакам ЛР относятся: в В-режиме структурные включения (перегородки, гиперэхогенные овальные включения, кальцинаты и линейная исчерченность) и наличие гиперэхогенного ореола, гиперваскулярные типы кровотока в режиме ЦДК, спиралевидный паттерн КУ и 3 тип кинетической кривой при эхоконтрастировании ($p < 0,05$). В свою очередь, статистически значимыми ультразвуковыми критериями, ассоциированными с ПО, стали: в В-режиме — гиперэхогенная структура, равномерно однородная архитектура и кистозные включения, в режиме ЦДК — аваскулярность, при эхоконтрастировании — аконтрастность и отсутствие кинетической кривой ($p < 0,05$).

Примечательно, что такие параметры, как локализация, форма, контуры и жесткость образований, не продемонстрировали статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$). Аналогичный анализ был выполнен для результатов МРТ (табл. 3).

Таким образом, статистически значимыми МР-критериями, ассоциированными с ЛР, стали: солидная равномерная структура, наличие кистозно-солидных компонентов и участков некроза, а также выраженное и неоднородное контрастное усиление ($p < 0,05$). В свою очередь, для ПО-изменений оказались характерны жидкостная равномерная структура, фиброзные изменения, слабое линейное или однородное КУ и связь с сосудистыми и костными структурами ($p < 0,05$).

Таблица 2. Корреляция ультразвуковых признаков с гистологическим заключением

Параметр визуализации	Характеристика признака	Локальный рецидив саркомы мягких тканей (n = 30)	Послеоперационные изменения (n = 13)	Всего (n = 43)	p
Локализация	Нижняя конечность	18 (60,0 %)	9 (69,2 %)	27 (62,8 %)	p > 0,05
	Верхняя конечность	8 (26,7 %)	2 (15,4 %)	10 (23,3 %)	
	Туловище	4 (13,3 %)	2 (15,4 %)	6 (14,0 %)	
Эхогенность	Гипоэхогенный	27 (90,0 %)	11 (84,6 %)	38 (88,4 %)	p < 0,05
	Гиперэхогенный	0 (0 %)	2 (15,4 %)	2 (4,7 %)	
	Изоэхогенный	3 (10,0 %)	0 (0 %)	3 (7,0 %)	
Структура	Равномерно однородна	0 (0 %)	2 (15,4 %)	2 (4,7 %)	p < 0,05
	Равномерно Неоднородна	21 (70,0 %)	9 (69,2 %)	30 (69,8 %)	
	Линейная исчерченность	1 (3,3 %)	0 (0 %)	1 (2,3 %)	
	Кистозные включения	0 (0 %)	2 (15,4 %)	2 (4,7 %)	
	Кальцинаты	1 (3,3 %)	0 (0 %)	1 (2,3 %)	
	Перегородки	5 (16,7 %)	0 (0 %)	5 (11,6 %)	
	Гиперэхогенные овальные включения	2 (6,7 %)	0 (0 %)	2 (4,7 %)	
Форма	Овальная	7 (23,3 %)	1 (7,7 %)	8 (18,6 %)	p > 0,05
	Неправильная	23 (76,7 %)	12 (92,3 %)	35 (81,4 %)	
Контур	Ровный, четкий	7 (23,3 %)	2 (15,4 %)	9 (20,9 %)	p > 0,05
	Неровный, бугристый	5 (16,7 %)	0 (0 %)	5 (11,6 %)	
	Неровный, нечеткий	18 (60,0 %)	11 (84,6 %)	29 (67,4 %)	
Гиперэхогенный ореол	Да	23 (76,7 %)	0 (0 %)	23 (53,5 %)	p < 0,05
	Нет	7 (23,3 %)	13 (100 %)	20 (46,5 %)	
ЦДК	Аваскулярный	1 (3,3 %)	7 (53,8 %)	8 (18,6 %)	p < 0,05
	Единичный локус (перинодулярный)	5 (16,7 %)	2 (15,4 %)	7 (16,3 %)	
	Единичный локус, интранодулярный	14 (46,7 %)	4 (30,8 %)	18 (41,9 %)	
	Гиповаскулярный, перинодулярный	2 (6,7 %)	0 (0 %)	2 (4,7 %)	
	Гиповаскулярный, интранодулярный	5 (16,7 %)	0 (0 %)	5 (11,6 %)	
	Гиперваскулярный, перинодулярный	5 (16,7 %)	0 (0 %)	5 (11,6 %)	
	Гиперваскулярный, смешанный	5 (16,7 %)	0 (0 %)	5 (11,6 %)	
СЭГ	2 эластотип	16 (53,3 %)	8 (61,5 %)	24 (55,8 %)	p > 0,05
	3 эластотип	7 (23,3 %)	5 (38,5 %)	12 (27,9 %)	
	4 эластотип	5 (16,7 %)	0 (0 %)	5 (11,6 %)	
	5 эластотип	2 (6,7 %)	0 (0 %)	2 (4,7 %)	
Паттерн КУ	Аконтрастно	0 (0 %)	9 (69,2 %)	9 (20,9 %)	p < 0,05
	Кольцевидный паттерн КУ	2 (6,7 %)	0 (0 %)	2 (4,7 %)	
	Древоидный паттерн КУ	0 (0 %)	2 (15,4 %)	2 (4,7 %)	
	Спикулообразный паттерн КУ	3 (10,0 %)	0 (0 %)	3 (7,0 %)	
	Спиралевидный паттерн КУ	25 (83,3 %)	2 (15,4 %)	27 (62,8 %)	
Тип кинетической кривой	Отсутствует	0 (0 %)	9 (69,2 %)	9 (20,9 %)	p < 0,05
	Тип 2	6 (20,0 %)	2 (15,4 %)	8 (18,6 %)	
	Тип 3	24 (80,0 %)	2 (15,4 %)	26 (60,5 %)	

Table 2. Correlation between ultrasound features and histopathological findings

Imaging parameter	Feature characteristic	Local recurrence (n = 30)	Postoperative changes (n = 13)	Total (n = 43)	p-value
Localization	Lower limb	18 (60.0 %)	9 (69.2 %)	27 (62.8 %)	p > 0.05
	Upper limb	8 (26.7 %)	2 (15.4 %)	10 (23.3 %)	
	Trunk	4 (13.3 %)	2 (15.4 %)	6 (14.0 %)	
Echogenicity	Hypoechoic	27 (90.0 %)	11 (84.6 %)	38 (88.4 %)	p < 0.05
	Hyperechoic	0 (0 %)	2 (15.4 %)	2 (4.7 %)	
	Isoechoic	3 (10.0 %)	0 (0 %)	3 (7.0 %)	
Structure	Uniformly homogeneous	0 (0 %)	2 (15.4 %)	2 (4.7 %)	p < 0.05
	Uniformly Heterogeneous	21 (70.0 %)	9 (69.2 %)	30 (69.8 %)	
	Linear striation	1 (3.3 %)	0 (0 %)	1 (2.3 %)	
	Cystic inclusions	0 (0 %)	2 (15.4 %)	2 (4.7 %)	
	Calcifications	1 (3.3 %)	0 (0 %)	1 (2.3 %)	
	Septa	5 (16.7 %)	0 (0 %)	5 (11.6 %)	
	Hyperechoic oval inclusions	2 (6.7 %)	0 (0 %)	2 (4.7 %)	
Form	Oval	7 (23.3 %)	1 (7.7 %)	8 (18.6 %)	p > 0.05
	Irregular	23 (76.7 %)	12 (92.3 %)	35 (81.4 %)	
Circuit	Smooth, clear	7 (23.3 %)	2 (15.4 %)	9 (20.9 %)	p > 0.05
	Uneven, bumpy	5 (16.7 %)	0 (0 %)	5 (11.6 %)	
	Uneven, fuzzy	18 (60.0 %)	11 (84.6 %)	29 (67.4 %)	
Hyperechoic halo	Present	23 (76.7 %)	0 (0 %)	23 (53.5 %)	p < 0.05
	Absent	7 (23.3 %)	13 (100 %)	20 (46.5 %)	
Color Doppler	Avascular	1 (3.3 %)	7 (53.8 %)	8 (18.6 %)	p < 0.05
	Single Locus (Perinodular)	5 (16.7 %)	2 (15.4 %)	7 (16.3 %)	
	Single Locus, Intranodular	14 (46.7 %)	4 (30.8 %)	18 (41.9 %)	
	Hypovascular, Perinodular	2 (6.7 %)	0 (0 %)	2 (4.7 %)	
	Hypovascular, Intranodular	5 (16.7 %)	0 (0 %)	5 (11.6 %)	
	Hypervascular, Perinodular	5 (16.7 %)	0 (0 %)	5 (11.6 %)	
	Hypervascular, Mixed	5 (16.7 %)	0 (0 %)	5 (11.6 %)	
CE	2 Elastotype	16 (53.3 %)	8 (61.5 %)	24 (55.8 %)	p > 0.05
	3 Elastotype	7 (23.3 %)	5 (38.5 %)	12 (27.9 %)	
	4 Elastotype	5 (16.7 %)	0 (0 %)	5 (11.6 %)	
	5 Elastotype	2 (6.7 %)	0 (0 %)	2 (4.7 %)	
CEUS pattern	Acontrasting	0 (0 %)	9 (69.2 %)	9 (20.9 %)	p < 0.05
	Annular Pattern Of KU	2 (6.7 %)	0 (0 %)	2 (4.7 %)	
	Dendriform Pattern Of KU	0 (0 %)	2 (15.4 %)	2 (4.7 %)	
	Spiculate Pattern Of KU	3 (10.0 %)	0 (0 %)	3 (7.0 %)	
	Spiral Pattern Of KU	25 (83.3 %)	2 (15.4 %)	27 (62.8 %)	
Kinetic curve type	Absent	0 (0 %)	9 (69.2 %)	9 (20.9 %)	p < 0.05
	Type 2	6 (20.0 %)	2 (15.4 %)	8 (18.6 %)	
	Type 3	24 (80.0 %)	2 (15.4 %)	26 (60.5 %)	

Таблица 3. Корреляция МР-признаков с гистологическим заключением

МР-Признак	Характеристика признака	Локальный рецидив саркомы мягких тканей (n = 30)	Послеоперационные изменения (n = 13)	Всего (n = 43)	Р
Форма	Овальная	8 %; 27 %	0; 0 %	8; 19 %	p > 0,05
	Неправильная	22; 73 %	13; 100 %	35; 81 %	
Контур	Ровный, четкий	10; 33 %	9; 69 %	19; 44 %	p > 0,05
	Неровный, нечеткий	20; 67 %	4; 31 %	24; 56 %	
Структура	Солидная, равномерная	18; 60 %	0; 0 %	18; 42 %	p < 0,05
	Жидкостная, равномерная	2; 7 %	7; 54 %	9; 21 %	
	Неравномерная за счет перегородок, септ	4; 13 %	0; 0 %	4; 9 %	
	Неравномерная за счет кровоизлияний, некроза	2; 7 %	0; 0 %	2; 5 %	
	Кистозно-солидная	4; 13 %	0; 0 %	4; 9 %	
	Фиброзные изменения	0	6; 46 %	6; 14 %	
Признаки отека окружающих тканей	Есть	18; 60 %	9; 69 %	27; 63 %	p > 0,05
	Нет	12; 40 %	4; 31 %	16; 37 %	
Связь с сосудистыми, костными структурами	Есть	0; 0 %	4; 31 %	4; 9 %	p < 0,05
	Нет	30; 100 %	9; 69 %	39; 91 %	
Интенсивность контрастирования	Слабое контрастное усиление	2; 7 %	9; 69 %	11; 26 %	p < 0,05
	Умеренное контрастное усиление	6; 20 %	4; 31 %	10; 23 %	
	Выраженное контрастное усиление	22; 73 %	0; 0 %	22; 51 %	
Характер контрастирования	Линейное	2; 7 %	7; 54 %	9; 21 %	p < 0,05
	Однородное	0; 0 %	6; 46 %	6; 14 %	
	Неоднородное	26; 86 %	0; 0 %	26; 60 %	
	Периферическое	2; 7 %	0; 0 %	2; 5 %	

Table 3. Correlation between MRI features and histopathological findings

Imaging parameter	Feature characteristic	Local recurrence (n = 30)	Postoperative changes (n = 13)	Total (n = 43)	p-value
Form	Oval	8 %; 27 %	0; 0 %	8; 19 %	p > 0.05
	Irregular	22; 73 %	13; 100 %	35; 81 %	
Contour	Smooth. clear	10; 33 %	9; 69 %	19; 44 %	p > 0.05
	Uneven. fuzzy	20; 67 %	4; 31 %	24; 56 %	
Structure	Solid. uniform	18; 60 %	0; 0 %	18; 42 %	p < 0.05
	Liquid. uniform	2; 7 %	7; 54 %	9; 21 %	
	Uneven due to partitions. septa	4; 13 %	0; 0 %	4; 9 %	
	Uneven due to hemorrhages. necrosis	2; 7 %	0; 0 %	2; 5 %	
	Cystic-solid	4; 13 %	0; 0 %	4; 9 %	
	Fibrous changes	0	6; 46 %	6; 14 %	
Signs of swelling of surrounding tissues	Present	18; 60 %	9; 69 %	27; 63 %	p > 0.05
	Absent	12; 40 %	4; 31 %	16; 37 %	
Connection with vascular. bone structures	Present	0; 0 %	4; 31 %	4; 9 %	p < 0.05
	Absent	30; 100 %	9; 69 %	39; 91 %	
Contrast intensity	Weak contrast enhancement	2; 7 %	9; 69 %	11; 26 %	p < 0.05
	Moderate contrast enhancement	6; 20 %	4; 31 %	10; 23 %	
	Pronounced contrast enhancement	22; 73 %	0; 0 %	22; 51 %	
Character of contrast	Linear	2; 7 %	7; 54 %	9; 21 %	p < 0.05
	Homogeneous	0; 0 %	6; 46 %	6; 14 %	
	Heterogeneous	26; 86 %	0; 0 %	26; 60 %	
	Peripheral	2; 7 %	0; 0 %	2; 5 %	

При этом такие параметры, как форма образований, характер контуров и наличие отека окружающих тканей не показали статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$).

Для демонстрации типичных параметров визуализации ЛР, выявленных в ходе настоящего исследования при КУУЗИ (рис. 1) и МРТ (рис. 2), представлено клиническое наблюдение

№ 1: пациентка, 38 лет, после хирургического лечения экстраплевральной солитарной фиброзной опухоли правого бедра в 2017 г., через 6 мес. после операции проведено плановое обследование.

Пациентке выполнено иссечение образования, по результатам гистологического исследования — рецидив злокачественной экстраплевральной солитарной фиброзной опухоли в рубце.

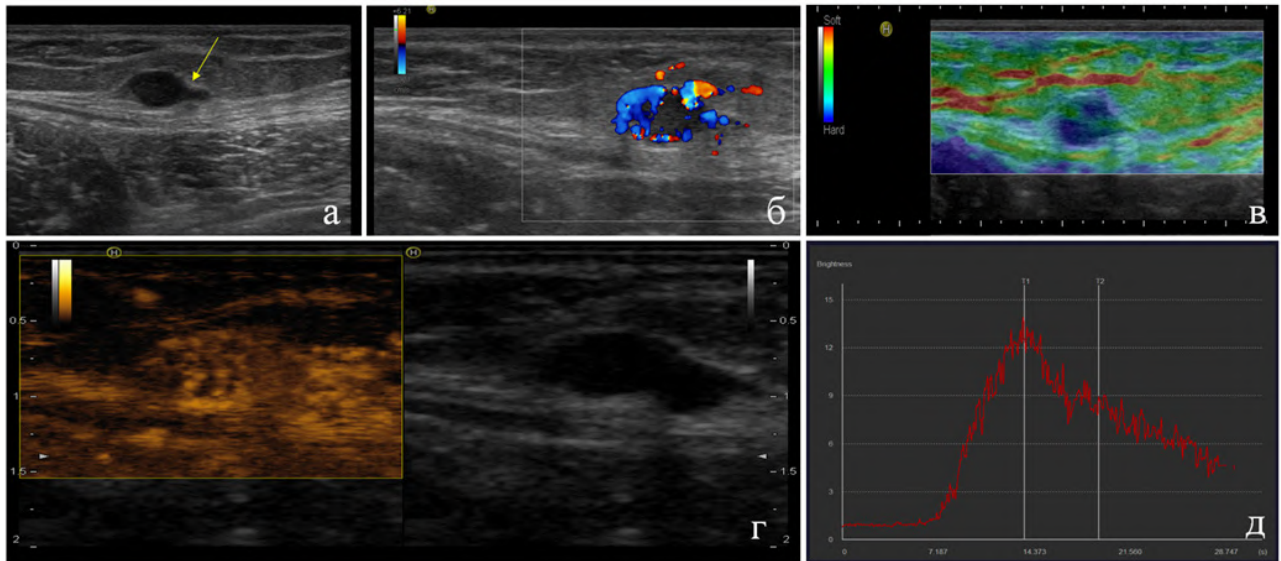


Рис. 1. Результат КУУЗИ мягких тканей правого бедра: А — В-режим: гипоэхогенное образование неправильной формы с четкими, ровными контурами, равномерно неоднородной структуры с гиперэхогенным ореолом (стрелка); Б — режим ЦДК: гипervasкулярный перинодулярный кровоток; В — режим СЭГ: 4-й эластотип (высокая жесткость); Г — режим КУ: 5-й паттерн (спиралевидный); Д — режим КУ: 3-й тип кинетической кривой

Fig. 1. CEUS findings of a right thigh soft tissue mass. (A) B-mode: Hypoechoic, irregularly shaped lesion with well-defined smooth margins and heterogeneous internal architecture, surrounded by a hyperechoic halo (arrow). (Б) Color Doppler: Hypervascular perinodular flow distribution. (B) Strain elastography: Type 4 elastographic pattern, indicative of high tissue stiffness. (Г) CEUS: spiral-shaped enhancement pattern (pattern 5). (Д) E-CEUS: Type 3 kinetic profile

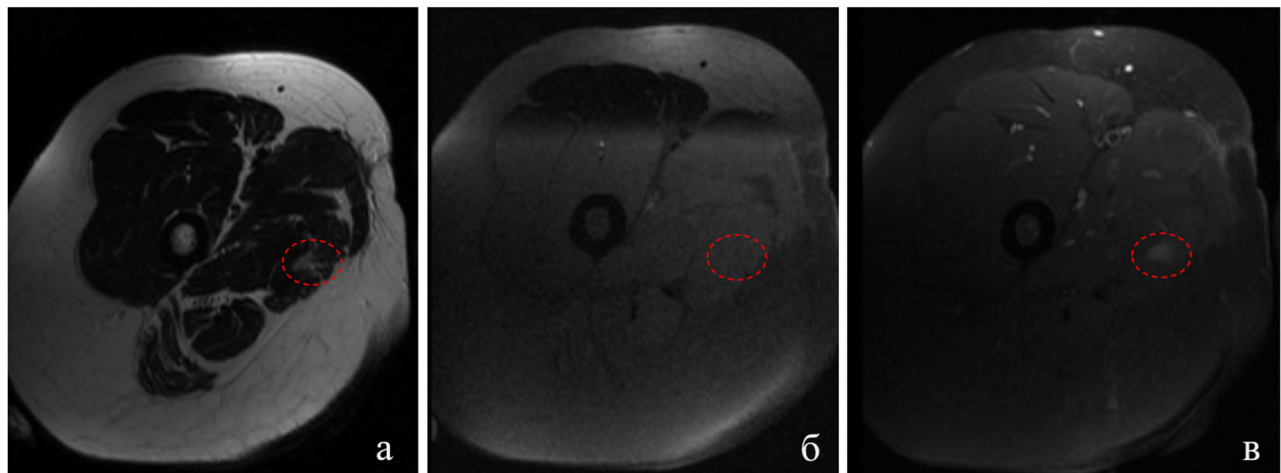


Рис. 2. Результат МРТ правого бедра: А — T2-FS tra; Б — T1-FS tra (до внутривенного введения контрастного препарата); В — T1-FS tra CE (после внутривенного введения контрастного препарата). На уровне оперативного вмешательства определяется узловое образование в большой приводящей мышце с нечеткими, неровными контурами с выраженным неоднородным накоплением парамагнетика (красный круг), структура образования солидная, равномерная, признаков отека окружающей ткани и очагов деструкции костной ткани не выявлено

Fig. 2. MRI findings of the right thigh. (A) T2-FS axial sequence; (Б) T1-FS axial sequence (pre-contrast administration); (B) T1-FS axial post-contrast sequence. At the surgical site, a nodular lesion within the adductor magnus muscle demonstrates poorly defined, irregular margins (red circle) with intense heterogeneous paramagnetic contrast enhancement. The lesion maintains solid, homogeneous internal architecture without evidence of perilesional tissue edema or adjacent osseous destruction

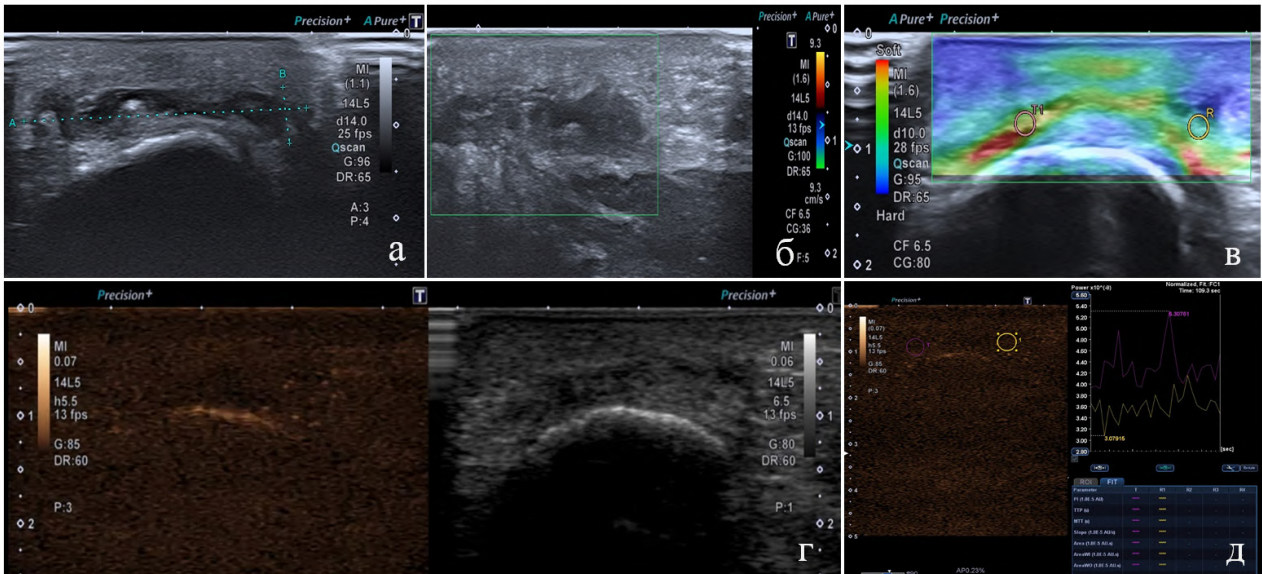


Рис. 3. Результат КУУЗИ мягких тканей правой стопы: А — В-режим: гипозоногенный участок неправильной формы с четкими, ровными контурами, равномерно неоднородной структуры, без гиперэхогенного ореола; Б — режим ЦДК: аваскулярно; В — режим СЭГ: 2-й эластотип (эластичное); Г — режим КУ: аконтрастность; Д — режим КУ: кинетическая кривая не строится

Fig. 3. CEUS evaluation of a right foot soft tissue lesion. (A) B-mode imaging reveals a hypoechoic, irregularly shaped area with well-defined smooth margins and heterogeneous internal architecture, lacking a hyperechoic halo. (B) Color Doppler: Avascular. (B) Strain elastography: Type 2 elastographic pattern (elastic). (Г) CEUS: No contrast enhancement. (Д) CEUS: Kinetic curve not obtained

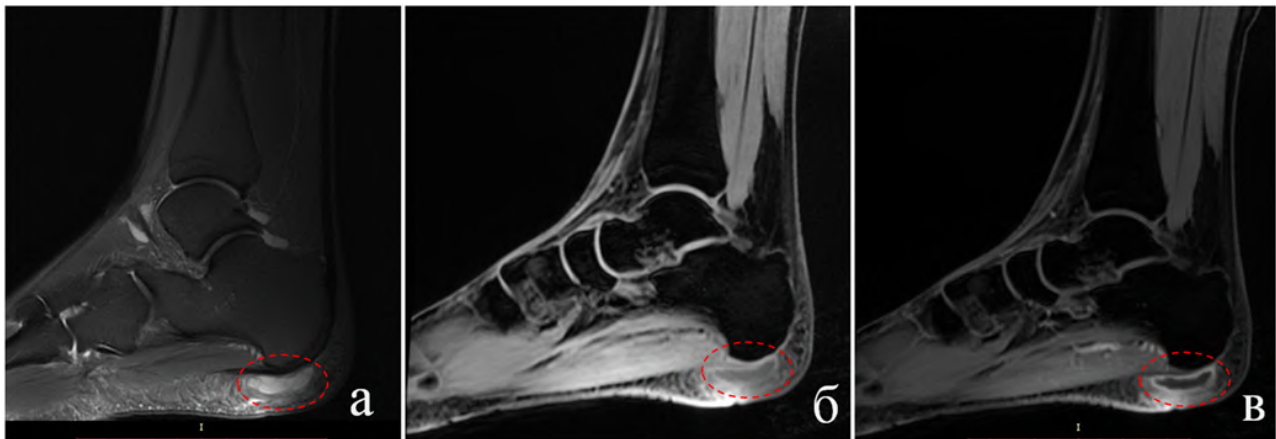


Рис. 4. Результат МРТ правой стопы: А — T2-FS Sag; Б — T1-FS Sag (до внутривенного введения контрастного препарата); В — T1-FS Sag CE (после внутривенного введения контрастного препарата). В подкожной жировой клетчатке пяточной области вдоль плантарного апоневроза на уровне пяточного бугра визуализируется образование (красный круг) с четкими, ровными контурами, структура жидкостная, равномерная, с выраженным накоплением контрастного препарата по периферии. Отмечается отек окружающей клетчатки. Образование прилежит к плантарному апоневрозу, МР-сигнал от него и пяточного бугра не изменены

Fig. 4. MRI of the right foot. (A) T2-FS sagittal sequence; (B) T1-FS sagittal sequence (pre-contrast); (B) T1-FS sagittal post-contrast sequence. A well-circumscribed lesion with smooth margins is identified within the subcutaneous adipose tissue of the heel region, situated along the plantar aponeurosis at the level of the calcaneal tuberosity (red circle). The lesion exhibits fluid-signal intensity with homogeneous internal architecture and demonstrates prominent peripheral contrast enhancement. Associated edema is present in the surrounding adipose tissue. The lesion abuts the plantar aponeurosis without evidence of abnormal signal intensity in either the lesion or the adjacent calcaneal tuberosity

Для демонстрации типичных параметров визуализации ПО, выявленных в ходе настоящего исследования при КУУЗИ (рис. 3) и МРТ (рис. 4), представлено клиническое наблюдение № 2: пациентка, 40 лет, после хирургического лечения миксофибросаркомы подошвенной поверхности правой стопы от 2023 г., через 12 мес. после операции почувствовала уплотнение в области резекции и обратилась для дообследования.

Пациентке выполнена трепан-биопсия, результат гистологического исследования — фиброз, ангиоматоз, лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация, опухолевые клетки не обнаружены.

В ходе исследования была проведена оценка диагностической эффективности двух методов визуализации, по результатам которой чувствительность (Ч) КУУЗИ составила 90,0 % (ДИ: 73,5–97,9 %), специфичность (С) — 92,3 %

(ДИ: 64,0–99,8 %), точность (Т) — 90,7 % (ДИ: 77,9–97,4 %), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — 96,4 % (ДИ: 80,4–99,4 %), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — 80,0 % (ДИ: 57,5–92,2 %). В свою очередь, для МРТ Ч — 93,3 % (ДИ: 77,9–99,2 %), С — 92,3 % (ДИ: 64,0–99,8 %), Т — 93,0 % (ДИ: 80,9–98,5 %), ПЦПР — 96,6 % (ДИ: 81,0–99,5 %), ПЦОР — 85,7 % (ДИ: 60,9–95,9 %). Дополнительно выполнен ROC-анализ, наглядно демонстрирующий диагностическую эффективность обоих методов (рис. 3).

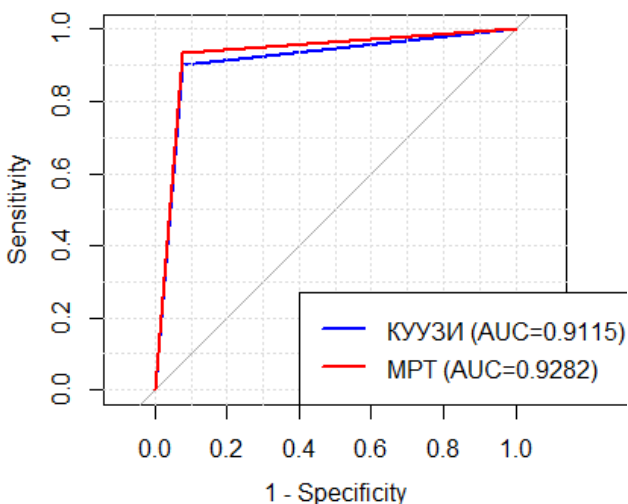


Рис. 5. ROC-анализ диагностической эффективности КУУЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике локальных рецидивов и послеоперационных изменений: AUC КУУЗИ = 0,911 (отличное качество модели), AUC МРТ = 0,928 (отличное качество модели)

Fig. 5. ROC analysis comparing the diagnostic performance of CEUS and MRI in differentiating local recurrence from postoperative changes. The AUC was 0.911 for CEUS and 0.928 for MRI, indicating excellent diagnostic accuracy for both modalities

Обсуждение

Настоящее исследование проводит прямое сравнение КУУЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике ЛР и ПО. Полученные результаты демонстрируют сопоставимую точность обоих методов, пересматривая традиционные представления о возможностях ультразвуковой диагностики, ранее считавшейся менее эффективной, как отмечали Tagliafico и соавт. в 2015 г. [15].

При детальном анализе ультразвуковых характеристик было выявлено несколько статистически значимых ($p < 0,05$) критериев, позволяющих дифференцировать данные изменения. В В-режиме ЛР характеризовался неоднородной структурой за счет перегородок, гиперэхогенных включений, кальцинатов, линейной исчерченности, а также гиперэхогенным ореолом, при этом в режиме ЦДК в основном наблюдались гиперваскулярные типы кровотока. Это согласуется с работой А.Н. Зайцева и соавт. 2023 г., в которой

местный рецидив саркомы описывается как узловое или кистовидное образование с измененной эхогенностью, имеющее участки локального усиления сосудистого рисунка в непосредственном тканевом окружении опухоли [16].

Режим эхоконтрастирования, в свою очередь, продемонстрировал важные параметры перфузии: сочетание 5-го паттерна КУ с 3-м типом кинетической кривой чаще встречались при ЛР ($p < 0,05$), а 1-й паттерн и отсутствие кинетической кривой — при ПО ($p < 0,05$). Это объясняется особенностями опухолевого ангиогенеза — неравномерным распределением сосудов с преимущественной васкуляризацией периферических отделов по сравнению с центральными зонами, где могут преобладать некротические изменения, что обуславливает данную картину при КУ и подтверждает диагностическую ценность перфузионных характеристик, отмеченную в 2020 г. Fischer и соавт. [17].

Примечательно, что большинство исследуемых зон, независимо от наличия или отсутствия рецидива, демонстрировали 2 или 3 эластотип по шкале Tsukuba [18]. Данный факт свидетельствует о том, что параметры жесткости в послеоперационной области не обладают достаточной специфичностью для разграничения ПО и ЛР ($p > 0,05$). Полученные результаты можно объяснить особенностями формирования послеоперационного рубца: фиброзная ткань, обладая высокой плотностью, оказывает доминирующее влияние на эластические свойства всей зоны хирургического вмешательства, что может маскировать эластографические признаки рецидива. Таким образом, в случае оценки мягкотканых послеоперационных изменений методика СЭГ требует обязательного сочетания и комплексной оценки с другими режимами.

Проведенный анализ МР-характеристик также позволил получить ряд статистически значимых дифференциально-диагностических критериев ($p < 0,05$). Для ЛР были характерны: солидная равномерная структура, наличие кистозно-солидных компонентов и участков некроза; в противоположность этому ПО демонстрировали преимущественно жидкостную однородную структуру, фиброзные изменения и связь с сосудистыми и костными структурами на нативных изображениях.

Особый интерес представляет анализ жидкостного компонента в зоне вмешательства. В отличие от выводов Gimber и соавт. 2018 г., где отмечается высокая специфичность полного отсутствия жидкости как критерия исключения рецидива, наши данные показывают его частое наличие при ПО, подчеркивая, что при интерпретации жидкостного компонента необходимо учитывать комплекс критериев, включая харак-

тер его распределения в сочетании с другими структурными признаками, а не только факт наличия или отсутствия [19].

Однако ключевое диагностическое значение имел анализ постконтрастных серий изображений. В нашем исследовании выраженное неоднородное контрастирование достоверно чаще отмечалось при ЛР, тогда как слабое линейное или однородное КУ было характерно для ПО. Наблюдения полностью согласуются с данными Amini и соавт. 2020 г., которые также продемонстрировали значительное преимущество применения внутривенного контрастирования при оценке изменений в мягких тканях (AUC 0,93 для групп с контрастированием против 0,78 без контраста, $p < 0,0001$) [20].

Настоящее исследование подтверждает ведущую роль контрастных методик в дифференциальной диагностике ЛР и ПО, демонстрируя, что КУУЗИ сопоставимо по эффективности с МРТ, традиционно считающейся «золотым стандартом». Это расширяет возможности ультразвука и обосновывает его включение в алгоритм динамического наблюдения за пациентами после лечения СМТ. Однако стоит учитывать присутствующие методике особенности: снижение информативности при визуализации глубоко расположенных образований и операторозависимость. Это обуславливает применение КУУЗИ главным образом для оценки поверхностных опухолей, в то время как МРТ сохраняет роль основного метода при диагностике глубоких процессов. Также важно, чтобы КУУЗИ выполнял специалист с достаточным опытом ультразвуковой диагностики в онкологии.

При анализе полученных результатов необходимо принять во внимание ряд ограничений данного исследования. Относительно небольшой размер выборки требует осторожности при экстраполяции выводов на всех пациентов. Кроме того, следует учитывать потенциальные диагностические сложности, связанные с особенностями отдельных гистологических подтипов СМТ, в частности гиповаскулярные варианты, такие как синовиальная саркома, могут не демонстрировать характерных паттернов КУ, а активная воспалительная реакция в области послеоперационного рубца, сопровождающаяся усиленной васкуляризацией, может создавать картину, сходную со злокачественным процессом, что подчеркивает необходимость тщательного анализа всех доступных диагностических критериев в комплексе.

Заключение

Таким образом, КУУЗИ демонстрирует высокую эффективность в выявлении ЛР СМТ и мо-

жет использоваться как ценный метод в арсенале онкологов, особенно когда МРТ недоступна или малоинформативна. Построение диагностического маршрута должно быть персонализированным и учитывать индивидуальные особенности больных, включая локализацию опухоли и предыдущее лечение. В связи с этим КУУЗИ и МРТ следует рассматривать как взаимодополняющие, а не конкурирующие методы. Их рациональное сочетание, учитывающее конкретную клиническую ситуацию и доступность, позволяет достигать оптимальных результатов в диагностике ЛР. Дальнейшее совершенствование ультразвуковых методик и накопление клинического опыта позволят оптимизировать алгоритмы обследования пациентов после хирургического лечения, обеспечивая своевременное выявление ЛР и улучшая прогноз для пациентов.

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

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 этическим комитетом, протокол № 16 от 21.09.2023. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All study procedures involving human participants were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol received formal approval from the Institutional Ethics Committee (Protocol No. 16, September 21, 2023). Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment.

Участие авторов

Автор гарантирует, что 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 author guarantee that all authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dizon D.S., Kamal A.H. Cancer statistics 2024: All hands on deck. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74: 8-9. DOI: 10.3322/caac.21824.

2. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями соединительной и мягких тканей. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1(3): 5-12.-EDN: TXORKL. [Merabishvili V.M., Chepik O.F., Merabishvili E.N. Epidemiology and survival of patients with malignant neoplasms of connective and soft tissues. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 1(3): 5-12.-EDN: TXORKL (In Rus)].
3. Italiano A., Le Cesne A., Mendiboure J., et al. Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer*. 2014; 120(21): 3361-3369.-DOI: 10.1002/cncr.28885.
4. Nakamura T., Abudu A., Murata H., et al. Oncological outcome of patients with deeply located soft tissue sarcoma of the pelvis: A follow up study at minimum 5 years after diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(9): 1030-1035.-DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.004.
5. Ezuddin N.S., Pretell-Mazzini J., Yechieli R.L., et al. Local recurrence of soft-tissue sarcoma: issues in imaging surveillance strategy. *Skeletal Radiol*. 2018; 47(12): 1595-1605.-DOI: 10.1007/s00256-018-2965-x.
6. Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(3): 200-229.-DOI: 10.3322/caac.21605.
7. Bazzocchi A., Guglielmi G., Aparisi Gómez M.P. Sarcoma Imaging Surveillance: MR Imaging-Ultrasound (US) Correlation. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2023; 31(2): 193-214.-DOI: 10.1016/j.mric.2023.01.004.
8. Sedaghat S., Meschede J., Geiger D., et al. Diagnostic value of MRI for detecting recurrent soft-tissue sarcoma in a long-term analysis at a multidisciplinary sarcoma center. *BMC Cancer*. 2021; 21: 1-8.-DOI: 10.1186/s12885-021-08113-y.
9. Cheney M.D., Giraud C., Goldberg S.I., et al. MRI surveillance following treatment of extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 2013; 109(6): 593-596.-DOI: 10.1002/jso.23541.
10. Bignotti B., Signori A., Sconfienza L.M., et al. Magnetic resonance imaging or ultrasound in localized intermediate-or high-risk soft tissue tumors of the extremities (MUSTT): final results of a prospective comparative trial. *Diagnostics*. 2022; 12(2): 411.-DOI: 10.3390/diagnostics12020411.
11. Бусько Е.А., Любимская Э.С., Козубова К.В., et al. Возможности методов медицинской визуализации в диагностике образований мягких тканей: обзор. Лучевая диагностика и терапия. 2024; 15(4): 23-31.-DOI: 10.22328/2079-5343-2024-15-4-23-31. [Busko E.A., Lyubimskaya E.S., Kozubova K.V., et al. Possibilities of medical imaging methods in the diagnosis of soft tissue formations: a review. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2024; 15(4): 23-31.-DOI: 10.22328/2079-5343-2024-15-4-23-31 (In Rus)].
12. Hu Y., Li A., Wu M., et al. Added value of contrast-enhanced ultrasound to conventional ultrasound for characterization of indeterminate soft-tissue tumors. *Br J Radiol*. 2023; 96(1141): 20220404.-DOI: 10.1259/bjr.20220404.
13. Любимская Э.С., Бусько Е.А., Гончарова А.Б., et al. Визуализация микрососудистого русла при контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании в диагностике опухолей мягких тканей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025; 24(1): 31-38.-DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-1-31-38. [Lyubimskaya E.S., Busko E.A., Goncharova A.B., et al. Visualization of the microvasculature during contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of soft tissue tumors. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2025; 24(1): 31-38.-DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-1-31-38 (In Rus)].
14. Патент № 2634783 С1. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В., et al. Способ дифференциальной диагностики образований молочной железы и мягких тканей. Российская Федерация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дата приоритета 05.07.2016. 2017.-EDN: EEKGNV. [Patent No. 2634783 C1. Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V., et al. Method for differential diagnosis of breast and soft tissue lesions. Russian Federation: Federal State Budgetary Institution N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Priority date 05.07.2016. 2017.-EDN: EEKGNV (In Rus)].
15. Tagliafico A., Truini M., Spina B., et al. Follow-up of recurrences of limb soft tissue sarcomas in patients with localized disease: performance of ultrasound. *Eur Radiol*. 2015; 25(9): 2764-2770.-DOI: 10.1007/s00330-015-3645-z.
16. Зайцев А.Н., Черная А.В., Ульянова Р.Х., et al. Выявление и дифференциация местного рецидива саркомы мягких тканей на фоне послеоперационных изменений с помощью эхографии. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023; 6(3): 24-31.-DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-3-24-31. [Zaitsev A.N., Chernaya A.V., Ulyanova R.Kh., et al. Detection and differentiation of local recurrence of soft tissue sarcoma against the background of postoperative changes using echography. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023; 6(3): 24-31 (In Rus)].
17. Fischer C., Greis C., Dietrich C.F., et al. Contrast-enhanced ultrasound for musculoskeletal applications: a world federation for ultrasound in medicine and biology position paper. *Ultrasound Med Biol*. 2020; 46(6): 1279-1295.-DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.02.002.
18. Itoh A., Ueno E., Tohno E., et al. Breast disease: Clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006; 239(2): 341-350.-DOI: 10.1148/radiol.2391041676.
19. Gimber L.H., Chadaz T.S., Flake W., et al. Advanced MR imaging of musculoskeletal tumors: An overview. *Semin Roentgenol*. 2018; 53(4): 289-300.-DOI: 10.1053/j.ro.2018.10.001.
20. Amini B., Murphy W.A., Haygood T.M., et al. Gadolinium-based contrast agents improve detection of recurrent soft-tissue sarcoma at MRI. *Radiol Imaging Cancer*. 2020; 2(2): e190046.-DOI: 10.1148/rycan.2020190046.

Поступила в редакцию / Received / 18.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 30.08.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Эльвира Сергеевна Любимская / Elvira S. Lyubimskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>; eLibrary SPIN: 9755-2866; Author ID (Scopus): 58786066100.

Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>; eLibrary SPIN: 7323-1083; Author ID (Scopus): 55458951100.

Григорий Владимирович Зиновьев / Grigory V. Zinovev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1639-2443>; eLibrary SPIN: 3883-1380.

Владимир Владимирович Щукин / Vladimir V. Shehukin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5267-9184>.

Анастасия Борисовна Гончарова / Anastasia B. Goncharova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-1657>; eLibrary SPIN: 7469-7779; Author ID (Scopus): 57215840540.

Ксения Вячеславовна Козубова / Ksenia V. Kozubova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>; eLibrary SPIN: 4834-3728; Author ID (Scopus): 57828117300.

Павел Юрьевич Гришко / Pavel Yu. Grishko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>; eLibrary SPIN: 3109-1583; Author ID (Scopus): 57209587221.

Лия Маратовна Савельева / Liya M. Saveleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9286-2577>.

Роман Андреевич Кадырлеев / Roman A. Kadyrleev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-1087>; eLibrary SPIN: 7360-4884; Author ID (Scopus): 57203729388.

Елена Игоревна Бусько / Elena I. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1783-5226>.

Анна Андреевна Чеминава / Anna A. Cheminava / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2265-0402>.

Илья Александрович Буровик / Ilya A. Burovik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>; eLibrary SPIN: 1923-6457.

Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>; eLibrary SPIN: 4389-9374; Author ID (Scopus): 57425014500.





© М.И. Служев^{1,2}, В.В. Семиглазов^{1,2}, Г.М. Телетаева¹, А.В. Новик^{1,3},
Д.Х. Латипова^{1,3}, А.И. Семенова¹, Е.В. Ткаченко¹, С.В. Кондратьев¹, Н.А. Бриш¹,
Ю.В. Алексеева¹, Т.В. Шаронова¹, К.Е. Кацуба¹, А.В. Малек¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,4}

Применение плазмафереза в комбинации с первой линией лекарственной терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» у пациентов с метастатическим колоректальным раком

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 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» 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

© Maksim I. Sluzhev^{1,2}, Vladislav V. Semiglazov^{1,2}, Gulfija M. Teletaeva¹, Aleksei V. Novik^{1,3}, Dilorom Kh. Latipova^{1,3}, Anna I. Semenova¹, Elena V. Tkachenko¹, Sergey V. Kondratyev¹, Nadezhda A. Brish¹, Yuliya V. Alekseeva¹, Tatiana V. Sharonova¹, Konstantin E. Katsuba¹, Anastasia V. Malek¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,4}

Plasmapheresis Combined with First-Line mFOLFOX-6 and Bevacizumab Therapy in Metastatic Colorectal Cancer

¹N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

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

Введение. Заболеваемость и смертность при метастатическом колоректальном раке (мКРР) остается высокой. Имеется потребность в снижении частоты осложнений и повышении качества жизни у пациентов с мКРР, получающих терапию по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб». Учитывая известную роль внеклеточных везикул в канцерогенезе и их повышенный уровень при колоректальном раке, обоснованным выглядит коррекция их содержания с помощью плазмафереза и их использование в качестве предиктивных биомаркеров.

Цель. Определение эффективности и безопасности проведения первой линии лекарственной терапии на фоне плазмафереза у больных метастатическим колоректальным раком с учетом уровня внеклеточных везикул.

Материалы и методы. С июня 2020 по апрель 2023 г. в проспективное открытое одноцентровое исследование включены 58 пациентов с мКРР. В исследуемой группе (n = 28) проводили терапию по схеме «плазмаферез + mFOLFOX-6 + бевацизумаб», в контрольной группе (n = 30) — «mFOLFOX-6 + бевацизумаб». Оценивали объективный ответ (ОО) по критериям RECIST 1.1, бессобытийную выживаемость (БСВ), общую выживаемость (ОВ), токсичность лечения (СТСАЕ 5.0) и качество жизни (QLQ C30). В плазме крови изучали уровень внеклеточных везикул (ВВ).

Introduction. Metastatic colorectal cancer (mCRC) continues to demonstrate persistently high incidence and mortality rates. There remains an unmet need to reduce treatment-related complications and improve quality of life in mCRC patients receiving the mFOLFOX-6 + bevacizumab treatment. Emerging evidence suggests extracellular vesicles (EVs) play a significant role in colorectal carcinogenesis, with elevated levels observed in mCRC patients. These findings suggest potential utility for EVs — both as therapeutic targets through plasmapheresis-mediated reduction and as predictive biomarkers.

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety profile of combining plasmapheresis with first-line mFOLFOX-6/bevacizumab therapy in mCRC patients, with particular focus on EV levels.

Materials and Methods. This prospective, open-label, single-center study was conducted from June 2020 to April 2023 and included 58 patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). Patients were divided into two groups: the experimental group (n = 28) received plasmapheresis combined with mFOLFOX-6/bevacizumab, while the control group (n = 30) received mFOLFOX-6/bevacizumab alone. Endpoints included objective response rate (ORR, RECIST 1.1), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS), treatment toxicity (CTCAE v5.0), quality of life (EORTC QLQ-C30), and plasma EVs levels.

Результаты. Показатели эффективности были сопоставимы (ОО: 39 против 30 %, $p > 0,05$; БСВ: 10,7 против 10,0 мес., $p = 0,51$; ОБ: 28,4 мес. против «медиана не достигнута», $p = 0,43$). В исследуемой группе реже наблюдались осложнения: анемия 1–2-й стадии (29 против 67 %, $p = 0,005$), тромбоцитопения 1–2-й стадии (4 против 27 %, $p = 0,005$) и артериальная гипертензия 1–2-й стадии (7 против 30 %, $p = 0,043$). В исследуемой группе улучшилось эмоциональное функционирование ($p = 0,013$), а в контрольной группе снижалось физическое функционирование ($p = 0,005$) и повышался уровень слабости ($p < 0,001$). Определен пороговый уровень ВВ = $2,0 \times 10^{11}$, выше которого наблюдается рост опухоли > 0 % (AUC 0,938 (95 % ДИ, 0,762–1,0), $p = 0,043$).

Выводы. Добавление плазмафереза не влияет на эффективность первой линии лечения мКРР по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб», но снижает токсичность и улучшает качество жизни. Уровень ВВ после плазмафереза предсказывал рост опухоли, но требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак; плазмаферез; первая линия; mFOLFOX-6 + бевацизумаб; пороговый уровень; внеклеточные везикулы

Для цитирования: Служев М.И., Семиглазов В.В., Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Шаронова Т.В., Кацуба К.Е., Малек А.В., Семиглазова Т.Ю. Применение плазмафереза в комбинации с первой линией лекарственной терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» у пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 832-843.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2396

✉ Контакты: Служев Максим Иванович, sluzhemaxim@mail.ru

Введение

Рак толстой и прямой кишки (колоректальный рак) остается одной из наиболее значимых онкологических патологий в глобальных масштабах. Согласно статистике 2023 г., в Российской Федерации данное заболевание находится на третьей позиции по распространенности (27,96 случаев на 100 тыс. человек) и на второй — по уровню смертности (12,88 на 100 тыс. населения) [1]. При лечении метастатического колоректального рака (мКРР) стандартом является комбинированный подход, включающий полихимиотерапию и таргетные препараты. Однако создание и внедрение новых противоопухолевых средств требует значительных временных затрат и усилий. Последние существенные достижения в терапии мКРР, такие как применение ингибиторов VEGF (бевацизумаба, афлиберцепта, регорафениба), были реализованы приблизительно десятилетие назад [2]. Основу медикаментозного лечения мКРР составляют такие препараты, как фторурацил, оксалиплатин и бевацизумаб, которые широко применяются в клинической практике. Применение данных лекарственных средств часто сопровождается побочными эффектами. Наиболее распространенными нежелательными реакциями выступают нарушения со стороны кроветворной

Results. Efficacy outcomes were comparable between groups: ORR: 39 (experimental) vs. 30 % (control), $p > 0.05$; PFS: 10.7 vs. 10.0 months, $p = 0.51$; OS: 28.4 months (experimental) vs. median not reached (control), $p = 0.43$. The experimental group demonstrated significantly reduced complications: anemia (G1–2): 29 vs. 67 %, $p = 0.005$; thrombocytopenia (G1–2): 4 vs. 27 %, $p = 0.005$; hypertension (G1–2): 7 vs. 30 %. Emotional functioning improved in the plasmapheresis group ($p = 0.013$), whereas the control group showed worsened physical functioning ($p = 0.005$) and increased fatigue ($p < 0.001$). A threshold EV level of 2.0×10^{11} particles/mL was identified, above which tumor progression (> 0 % growth) was observed (AUC 0.938, 95% CI 0.762–1.0, $p = 0.043$).

Conclusion. The addition of plasmapheresis to mFOLFOX-6/bevacizumab did not enhance antitumor efficacy but significantly reduced toxicity and improved quality of life in mCRC patients. EV levels post-plasmapheresis showed predictive potential for tumor growth, warranting further investigation.

Keywords: metastatic colorectal cancer; plasmapheresis; first line; mFOLFOX-6 + bevacizumab; threshold level; extracellular vesicles

For Citation: Maksim I. Sluzhev, Vladislav V. Semiglazov, Gulfiya M. Teletaeva, Aleksei V. Novik, Dilorom Kh. Latipova., Anna I. Semenova, Elena V. Tkachenko, Sergey V. Kondratyev, Nadezhda A. Brish, Yuliya V. Alekseeva, Tatiana V. Sharonova, Konstantin E. Katsuba, Anastasia V. Malek, Tatiana Yu. Semiglazova. Plasmapheresis combined with first-line mFOLFOX-6 and bevacizumab therapy in metastatic colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 832-843.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2396

системы (снижение уровня эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов), а также диарея, рвота, наряду с повышением артериального давления. Минимизация токсических эффектов химиотерапии способна повысить допустимую дозовую нагрузку и, соответственно, результативность лечения. Тем не менее, для таких препаратов, как оксалиплатин, фторурацил и бевацизумаб в настоящее время отсутствуют специализированные способы уменьшения их токсичности кроме коррекции дозировок и симптоматической терапии возникших побочных реакций. Применение плазмафереза в качестве метода детоксикации в контексте снижения токсичности противоопухолевых препаратов пока не исследовалось, что представляет собой перспективное направление для изучения.

Мониторинг качества жизни приобретает ключевое значение в терапии больных с мКРР, поскольку обладает высокой прогностической ценностью и служит важным критерием оценки эффективности лечения [3]. Регулярный анализ этого показателя позволяет своевременно корректировать терапевтическую схему, что особенно важно при пролонгированном лечении и динамическом наблюдении [4]. Учет качества жизни играет определяющую роль при подборе персонализированной терапии. Индивидуализа-

ция лечения с ориентацией на данный параметр способствует сохранению приемлемого уровня физического функционирования и повышает приверженность пациентов к длительной противоопухолевой терапии.

Современные исследования все больше фокусируются на изучении влияния внеклеточных везикул (ВВ) на процесс развития злокачественных опухолей. Циркулирующие в кровотоке микрочастицы, остающиеся малоизученным компонентом плазмы, имеют размеры от 40 до 100 нм [5]. Они активно секретируются клетками и играют важную роль в межклеточной коммуникации. Плазменные ВВ представляют гетерогенную популяцию, включающую частицы тромбоцитарного, эндотелиального [6, 7] и опухолевого происхождения [8]. Исследования свидетельствуют о значительном повышении концентрации циркулирующих ВВ в кровотоке пациентов при развитии злокачественных новообразований, включая колоректальный рак [9, 10]. Накоплено большое количество данных, указывающих на участие ВВ в канцерогенезе КРР. Известно, что ВВ, секретируемые метастатическими клетками КРР, усиливают пролиферативную активность и миграционную способность первичных опухолевых клеток [11]. Также есть данные, что в условиях гипоксии злокачественные клетки активируют секрецию ангиогенных факторов через внеклеточные везикулы, запуская процесс неоангиогенеза. Согласно последним данным Zhang et al., ВВ, выделенные из стареющих опухолевых клеток в условиях химиотерапии, стимулируют развитие КРР за счет активации NFκB-сигнального пути с последующей его транслокацией в ядро [12]. ВВ способны частично обеспечивать трофическую поддержку злокачественного роста, компенсируя метаболические потребности опухоли. В частности, в работе Zhang et al. продемонстрировано, что ВВ, продуцируемые KRAS-мутантными клетками колоректального рака, индуцируют Варбург-эффект в реципиентных эпителиальных клетках кишечника как *in vitro*, так и *in vivo* [13]. ВВ, продуцируемые злокачественными клетками, модулируют иммунный надзор [14] и опосредуют развитие лекарственной устойчивости, в том числе за счет элиминации химиотерапевтических агентов из опухолевых клеток. В исследовании Wei et al. выявлен ранее неизвестный механизм формирования резистентности к фторурацилу при КРР, связанный с активацией гена VMP1 и последующим усилением секреции ВВ [15]. Особую роль в развитии лекарственной устойчивости играет Wnt-сигналинг. Так, Hu et al. продемонстрировали, что опухоль-ассоциированные фибробласты через ВВ индуцируют устойчивость к фторурацилу и оксалиплатину,

активируя Wnt-сигнальный путь [16, 17]. Учитывая диагностический потенциал ВВ (повышенная концентрация при КРР) и функциональную значимость в канцерогенезе, перспективным направлением является разработка стратегий контроля уровня ВВ. Одновременно анализ состава ВВ открывает возможности для их использования в качестве предиктивных биомаркеров, позволяя персонализировать терапию на основе молекулярного профиля опухоли. Цель исследования — определение эффективности и безопасности проведения первой линии лекарственной терапии на фоне плазмафереза у больных метастатическим колоректальным раком с учетом уровня внеклеточных везикул.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. С июня 2020 по апрель 2023 г. в когортное проспективное открытое одноцентровое исследование в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было включено 58 пациентов с мКРР (*de novo* или прогрессирование спустя более 12 мес. после окончания адъювантной химиотерапии), ECOG 0-2 и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 мес.

Клиническая характеристика пациентов

В исследуемой группе из 28 пациентов проводилась первая линия химиотаргетной терапии по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» в сочетании с плазмаферезом первые три цикла и далее — продолжение «mFOLFOX-6 + бевацизумаб», а в контрольной группе из 30 пациентов — только 1 линия лечения по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб». Группы были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1).

Метод проведения плазмафереза

Плазмаферез выполняли на оборудовании «Гемофеникс» (модель АМПлд-ТТ) с применением одноразового стерильного мембранного плазмодельфильтра ПФМ-01-ТТ («Роса») по одноигольной методике. В течение первых трех циклов «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» выполняли по три процедуры плазмафереза (всего девять процедур) — в 1-й, 3-й и 5-й дни, а на 7–9-е дни проводили «mFOLFOX-6 + бевацизумаб». За один сеанс удаляли плазму в объеме 10 мл/кг массы тела пациента. Восполнение жидкости производилось естественным путем.

Анализ клинической эффективности

Для оценки клинической эффективности терапии определяли объективный ответ по критериям RECIST 1.1 для солидных опухолей [18]. Бессобытийную выживаемость (БСВ) рассчитывали от момента включения пациента

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	«ПФ + mFOLFOX-6 + Bev» (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	P
Средний возраст, колебания	56 (26–75)	63 (33–76)	0,459
Пол	Мужской	43 %	0,853
	Женский	57 %	0,675
Локализация первичной опухоли	Правосторонняя	20 %	0,381
	Левосторонняя	80 %	0,219
Молекулярные маркеры	KRAS	14 из 28 (50 %)	0,639
	NRAS	2 из 28 (7 %)	0,241
	BRAF	3 из 28 (10 %)	0,314
	MSI	0	0,381
Локализация метастазов	Печень	90 %	0,433
	Легкие/Плевра	30 %	0,991
	Брюшина	7 %	0,211
Первично-метастатический КРР	93 %	93 %	0,639

Примечание: ПФ — плазмаферез; Bev — бевацизумаб; КРР — колоректальный рак.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic		PF + mFOLFOX-6 + Bev (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Mean age, fluctuations		56 (26–75)	63 (33–76)	0.459
Gender	Male	43 %	50 %	0.853
	Female	57 %	50 %	0.675
Primary tumor localization	Right-sided	20 %	32 %	0.381
	Left-sided	80 %	68 %	0.219
Molecular markers	KRAS	14 out of 28 (50 %)	15 out of 30 (50 %)	0.639
	NRAS	2 out of 28 (7 %)	4 out of 30 (13 %)	0.241
	BRAF	3 out of 28 (10 %)	2 out of 30 (7 %)	0.314
	MSI	0	1 of 26 (4 %)	0.381
Metastatic sites	Liver	90 %	82 %	0.433
	Lungs/Pleura	30 %	32 %	0.991
	Peritoneum	7 %	21 %	0.211
Primary metastatic CRC		93 %	93 %	0.639

Note: PF — plasmapheresis; Bev — bevacizumab; CRC — colorectal cancer.

в исследование до наступления прогрессирования заболевания или смерти от любой причины. Общую выживаемость (ОВ) определяли как период от даты включения в исследование до смерти от любой причины.

Анализ токсичности и качества жизни

Все осложнения регистрировались в медицинских документах в соответствии с критериями NCI CTCAE v.5.0 [19]. Качество жизни пациентов оценивали с помощью основной шкалы опросника EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) [20]. Пациенты самостоятельно заполняли опросники перед каждым циклом химиотерапии (первые три цикла).

Оценка изменения количества циркулирующих внеклеточных везикул

Для изучения опухоль-специфических циркулирующих внеклеточных везикул в плазме крови

у пациентов исследуемой группы брали кровь до и после плазмафереза, а в контрольной — до и после химиотерапии, используя вакутейнеры с ЭДТА (5 мл). После забора кровь центрифугировали (1500 об/мин, 15 мин), плазму переносили в стерильные пробирки и замораживали при –80 °С. Перед анализом образцы размораживали и последовательно центрифугировали (300g — 10 мин, 800g — 10 мин, 2200g — 10 мин), затем фильтровали через PES-фильтр 0,45 мкм. Далее готовили два раствора: раствор 1 (1,3 мл плазмы, 150 мкл полимера П1, 50 мкл полимера П2) и раствор 2 (1,3 мл PBS, 150 мкл П1, 50 мкл П2). После перемешивания на вортексе их инкубировали на шейкере (4 °С, 60 мин). Раствор 1 центрифугировали (1000g, 10 мин, 4 °С), супернатант удаляли, осадок ресуспендировали в 1,4 мл раствора 2 (раствор 3),

снова центрифугировали (1000g, 10 мин, 4 °C), после чего осадок растворяли в 100 мкл PBS и инкубировали на шейкере (4 ч). Затем образец центрифугировали (3000g, 3 мин), супернатант переносили в чистую пробирку. Концентрацию и размер везикул определяли на анализаторе NanoSight NS300 (Malvern Panalytical, США), предварительно разбавив пробы PBS (1 : 1000 или 1 : 200). Настройки съемки: уровень камеры — 12, затвор — 1200, усиление — 125, порог — 5. Для каждого образца проводили пять измерений (30 сек, 749 кадров) в разных микрообъемах, усредняя данные. Всего анализировали 4–5 микрообъемов на образец.

Статистический анализ осуществляли непараметрическими методами. Тип распределения определили с помощью гистограмм распределения и критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Категориальные данные представлены как частота и процент. Категориальные переменные представлены в виде частот и процентов, непрерывные — как среднее \pm стандартное отклонение или медиана с интерквартильным размахом для непараметрических данных. Анализ выживаемости проводили методом Каплана — Майера. Сравнение средних в несвязанных выборках выполняли с помощью U-критерия Манна — Уитни (ненормальное распределение). Для оценки различий качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Корреляции между уровнями ВВ и объективного ответа анализировали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Методом Йодена при ROC-анализе определяли пороговый уровень ВВ. Уровень $p < 0,05$ считался статистически значимым. Для

статистических тестов использовали программный пакет SPSS 23.0 (IBM, Чикаго, Иллинойс).

Результаты

Оценка показателей клинической эффективности при добавлении плазмафереза

После трех циклов первой линии лечения все пациенты прошли плановое контрольное обследование для оценки динамики заболевания и эффективности противоопухолевой терапии, которая проводилась в соответствии с критериями RECIST 1.1. Динамический контроль осуществлялся каждые три цикла. Зафиксированы данные о наилучшем объективном ответе на лечение в исследуемой и контрольной группах (табл. 2).

Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана — Майера. Медиана БСВ в исследуемой группе составила 10,7 мес. (95 % ДИ: 7,1–14,3), а в контрольной группе — 10,0 мес. (95 % ДИ: 7,9–12,1), различия между группами были статистически незначимы ($p = 0,51$). Анализ ОВ показал, что в исследуемой группе медиана не была достигнута (95 % ДИ: 24,9–НД), тогда как в контрольной группе она составила 28,4 мес. (95 % ДИ: 19,3–37,6). Различия между группами были незначимы ($p = 0,43$).

Оценка токсичности комбинированного лечения

При сравнении групп выявлено, что комбинация с плазмаферезом (исследуемая группа) ассоциировалась со значимо более низкой частотой анемии, тромбоцитопении и артериальной гипертензии 1–2-й степени, чем в контрольной группе (без плазмафереза). Кроме того, в группе с ПФ

Таблица 2. Объективный ответ в исследуемой и контрольной группах

Объективный ответ	«ПФ + mFOLFOX-6 + Bev» (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Полный регресс	0 %	0 %	> 0,05
Частичный регресс	39 %	30 %	> 0,05
Стабилизация	54 %	70 %	> 0,05
Контроль заболевания	93 %	100 %	> 0,05
Прогрессирование	7 %	0 %	> 0,05

Примечание: ПФ — плазмаферез; Bev — бевацизумаб. Контроль заболевания включает полный регресс, частичный регресс и стабилизацию заболевания.

Table 2. Objective response in the experimental and control groups

Objective response	PF + mFOLFOX-6 + Bev (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Complete response	0 %	0 %	> 0.05
Partial response	39 %	30 %	> 0.05
Stabilization	54 %	70 %	> 0.05
Disease control	93 %	100 %	> 0.05
Progression	7 %	0 %	> 0.05

Note: PF — plasmapheresis; Bev — bevacizumab. Disease control includes complete regression, partial regression and stabilization of the disease.

Таблица 3. Осложнения лечения в исследуемой и контрольной группах

Осложнение		«ПФ + mFOLFOX-6 + Bev» (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Любые осложнения		28 (100 %)	29 (97 %)	1,000
Любые осложнения 3–4-й степени		8 (29 %)	7 (23 %)	0,767
Мукозит 1–2-й степени		1 (4 %)	3 (10 %)	0,612
Повышение АЛТ и АСТ 1–2-й степени		5 (18 %)	11 (37 %)	0,146
Гематологические осложнения	Анемия 1–2-й степени	8 (29 %)	20 (67 %)	0,005
	Нейтропения 1–2-й степени	13 (43 %)	17 (60 %)	0,202
	Тромбоцитопения 1–2-й степени	1 (4 %)	8 (27 %)	0,005
Гиперкреатининемия 1–2-й степени		1 (4 %)	5 (17 %)	0,195
Нейропатия 1–2-й степени		8 (29 %)	11 (37 %)	0,583
Диарея 1–2-й степени		7 (25 %)	15 (50 %)	0,062
Рвота 1–2-й степени		1 (4 %)	7 (23 %)	0,053
Тошнота 1–2-й степени		10 (36 %)	14 (45 %)	0,435
Слабость 1–2-й степени		27 (96 %)	30 (100 %)	0,483
Артериальная гипертензия 1–2-й степени		2 (7 %)	9 (30 %)	0,043
Кровотечение 1–2-й степени		1 (4 %)	1 (3 %)	1,000
Протеинурия		1 (4 %)	2 (7 %)	0,483

Примечание: ПФ — плазмаферез; Bev — бевацизумаб. Оценку значимости различия осложнений в двух группах производили с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

Table 3. Treatment complications in the experimental and control groups

Complication		PF + mFOLFOX-6 + Bev (n = 28)	mFOLFOX-6 + Bev (n = 30)	p
Any complications		28 (100 %)	29 (97 %)	1.000
Any complications of grade 3–4		8 (29 %)	7 (23 %)	0.767
Mucositis grade 1–2		1 (4 %)	3 (10 %)	0.612
Increased ALT and AST grade 1–2		5 (18 %)	11 (37 %)	0.146
Hematological complications	Anemia grade 1–2	8 (29 %)	20 (67 %)	0.005
	Neutropenia grade 1–2	13 (43 %)	17 (60 %)	0.202
	Thrombocytopenia grade 1–2	1 (4 %)	8 (27 %)	0.005
Hypercreatininemia grade 1–2		1 (4 %)	5 (17 %)	0.195
Neuropathy grade 1–2		8 (29 %)	11 (37 %)	0.583
Diarrhea grade 1–2		7 (25 %)	15 (50 %)	0.062
Vomiting grade 1–2		1 (4 %)	7 (23 %)	0.053
Nausea grade 1–2		10 (36 %)	14 (45 %)	0.435
Weakness grade 1–2		27 (96 %)	30 (100 %)	0.483
Arterial hypertension grade 1–2		2 (7 %)	9 (30 %)	0.043
Bleeding grade 1–2		1 (4 %)	1 (3 %)	1.000
Proteinuria		1 (4 %)	2 (7 %)	0.483

Note: PF — plasmapheresis; Bev — bevacizumab. The significance of differences in complications between the two groups was assessed using Pearson's χ^2 test and Fisher's exact test.

диарея наблюдалась в два раза реже, а частота рвоты 1–2-й степени снизилась с 23 до 4 %, однако данные различия не достигли заданного в исследовании уровня значимости (табл. 3).

Оценка качества жизни

При оценке качества жизни с помощью опросника EORTC QLQ-C30 в течение первых трех циклов химиотерапии было обнаружено значимое различие в эмоциональном функцио-

нировании, которое появилось к третьему циклу ($p = 0,032$), а различия в физическом функционировании ($p = 0,027$) и слабости ($p = 0,004$) — уже на втором цикле.

В ходе исследования было зафиксировано достоверное повышение уровня эмоционального функционирования в исследуемой группе на протяжении трех последовательных этапов измерения ($p = 0,013$). При этом в группе контроля

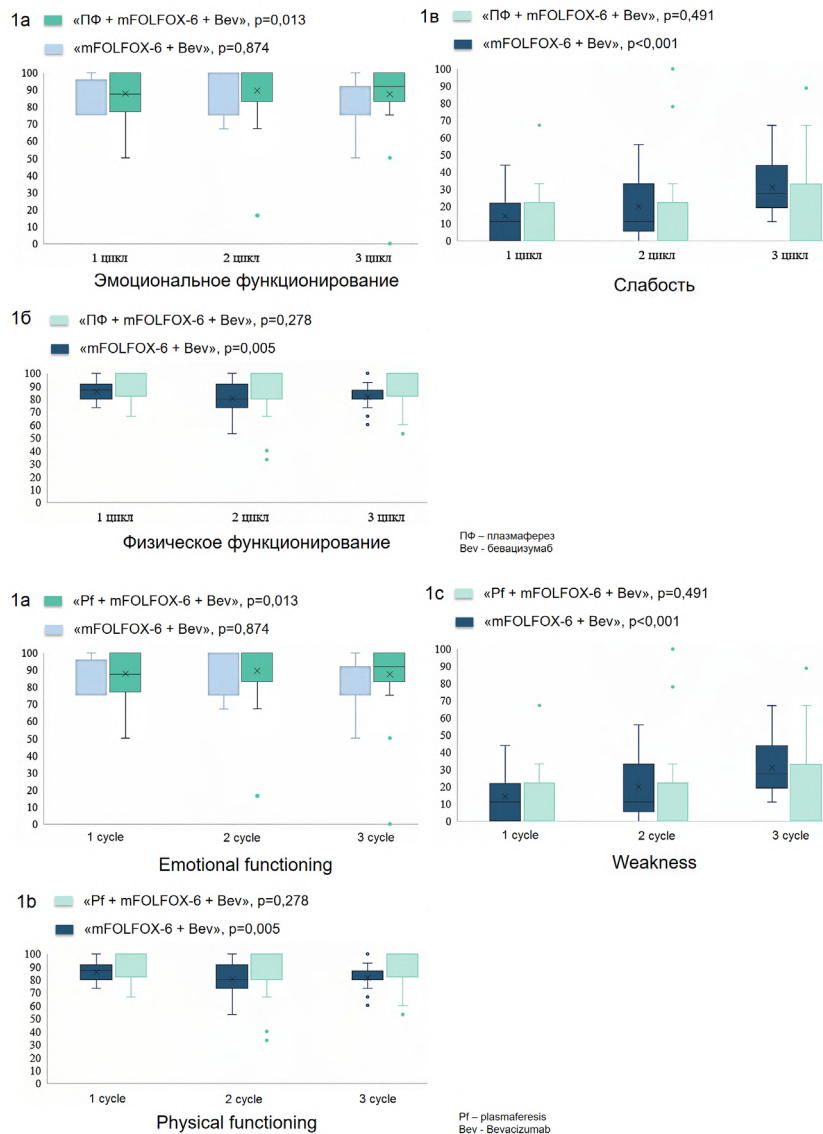


Рис. 1. Изменение показателей качества жизни: эмоционального функционирования (а), физического функционирования (б) и уровня слабости (в) в динамике первых трех циклов в исследуемой («плазмаферез + mFOLFOX-6 + бевацизумаб») и контрольной группах («mFOLFOX-6 + бевацизумаб»)

Fig. 1. Dynamics of quality-of-life parameters during the first 3 treatment cycles: (a) emotional functioning, (б) physical functioning, and (в) fatigue levels in the study group (plasmapheresis + mFOLFOX-6/bevacizumab) versus the control group (mFOLFOX-6/bevacizumab alone)

данный параметр не продемонстрировал существенных изменений (рис. 1, а). Для определения значимости разницы показателей функционирования качества жизни в динамике использовали тест Фридмана.

На протяжении трех циклов наблюдения в контрольной группе было зафиксировано статистически значимое снижение уровня физического функционирования ($p = 0,005$), в то время как в исследуемой группе данный показатель оставался стабильным и не демонстрировал существенных изменений (рис. 1, б).

На протяжении трех циклов наблюдения в контрольной группе отмечалось достоверное увеличение выраженности слабости ($p < 0,001$), тогда как в исследуемой группе данный показатель оставался стабильным (рис. 1, в).

Оценка уровня внеклеточных везикул

Результаты исследования показали значимую динамику снижения относительного уровня опухолевых ВВ ($n = 16$; $p = 0,004$ по тесту Фридмана). Дальнейший анализ продемонстрировал, что снижение было обусловлено эффектом только в группе с применением плазмафереза ($n = 9$; $p = 0,037$, по тесту Фридмана). На рис. 2 представлены индивидуальные изменения относительного уровня ВВ у пациентов в двух группах.

После проведения трех сеансов плазмафереза было отмечено значимое изменение уровня ВВ (тест Вилкоксона, $p = 0,015$). При этом статистически значимых различий в уровне ВВ непосредственно до и после первого и второго циклов ПХТ выявлено не было.

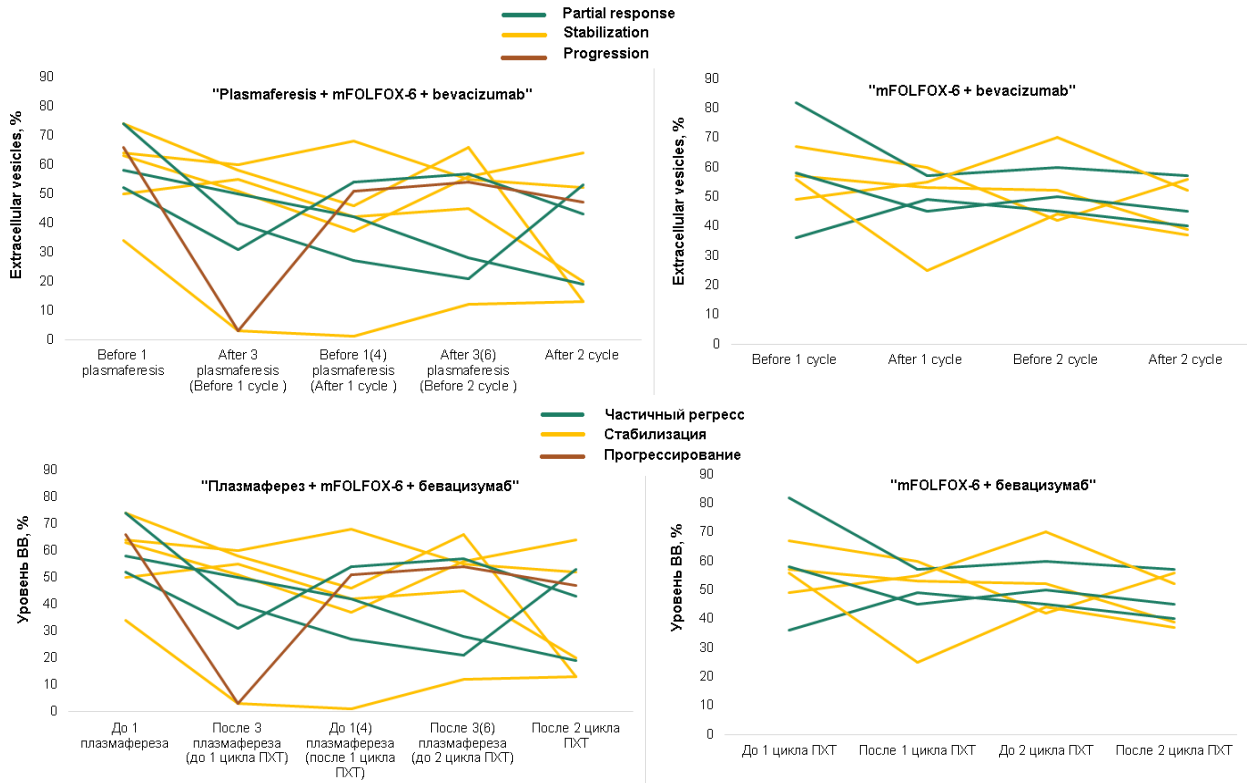


Рис. 2. Динамика уровня ВВ в плазме крови пациентов в исследуемой («плазмаферез + FOLFOX-6 + бевацизумаб») и контрольной группах («mFOLFOX-6 + бевацизумаб») (Fig. 2. EV level dynamics in patients in the experimental (plasmapheresis + FOLFOX-6 + bevacizumab) and control groups (mFOLFOX-6 + Bevacizumab))

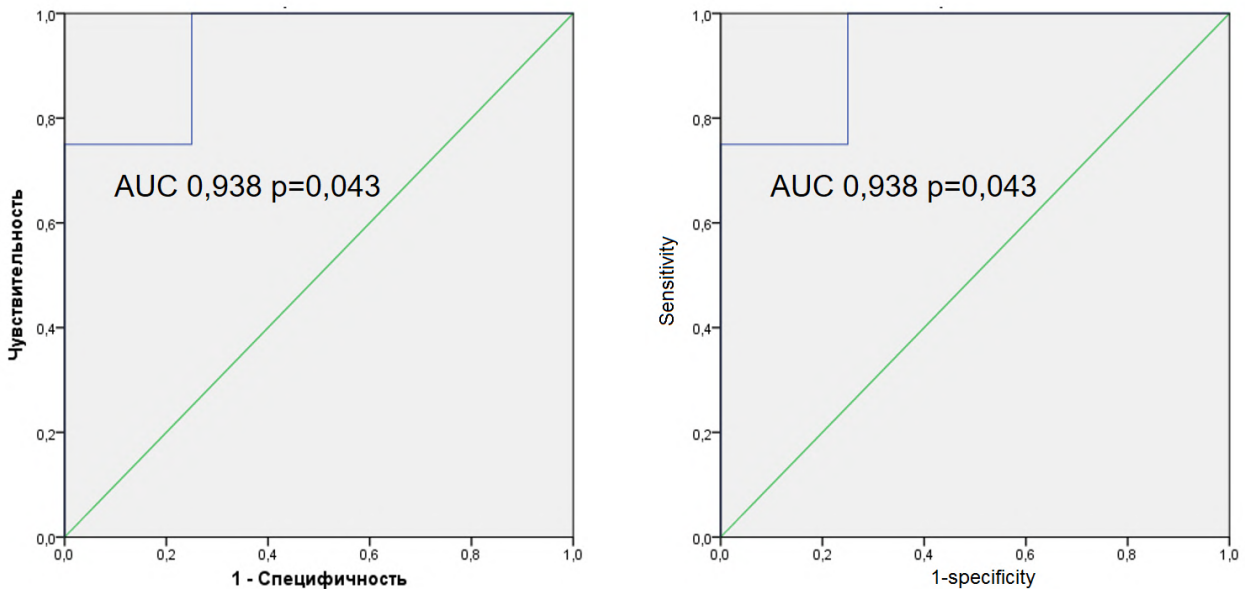


Рис. 3. ROC-анализ порогового уровня ВВ, при котором отмечен рост опухоли на 1 % и более (Fig. 3. ROC curve analysis for determining the threshold EVs level predictive of $\geq 1\%$ tumor growth)

Найдена прямая корреляция между изменением уровня ВВ в % и изменением уровня слабости (EORTC QLQC30) после трех циклов ($r = 0,860, p = 0,003$).

Для поиска предиктивной значимости циркулирующих ВВ было проанализировано наличие корреляционной связи между изменениями концентрации ВВ и объективным ответом. Результа-

ты корреляционного анализа выявили значимую прямую зависимость между уровнем ВВ после первой процедуры плазмафереза и опухолевым ответом ($r = 0,790, p = 0,02$). Методом Йодена при ROC-анализе был определен пороговый уровень ВВ = $2,0 \cdot 10^{11}$, выше которого был отмечен рост опухоли $> 0\%$ с AUC 0,938 (95 % ДИ, 0,762–1,0), $p = 0,043$ (чувствительность — 75 %,

специфичность — 75 %, положительно прогностическое значение (истинно положительный результат) — 100 %, негативное прогностическое значение (истинно отрицательный результат) — 80 %, точность — 87 %) (рис. 3).

Обсуждение

Мы оценили эффективность, токсичность и качество жизни при проведении первой линии лекарственной терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на фоне плазмафереза в течение первых трех циклов у больных метастатическим колоректальным раком с учетом уровня внеклеточных везикул. В исследуемой группе выполняли по три процедуры плазмафереза (1-й, 3-й, 5-й дни) перед началом «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на 7-й день. В литературе описано применение гемосорбции в сочетании с данной схемой лечения, однако, в отличие от нашего исследования, ее проводили после химиотерапии [21].

В работе не выявлено различий в частоте объективного ответа между группами (39 % при добавлении плазмафереза против 30 % в контроле, $p = 0,544$). Медиана БСВ также была сопоставимой: 10,7 мес. (7,1–14,3) в основной группе и 10,0 мес. (7,9–12,1) в контрольной ($p = 0,51$), что соответствует данным зарубежных исследований комбинации FOLFOX с бевацизумабом [22, 23] leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6). Сравнение ОБ между группами не выявило статистически значимых различий (медиана в основной группе не достигнута (24,9–33,5 мес.) против 28,4 мес. (19,3–37,6 мес.) в контроле, $p = 0,426$). Примечательно, что показатель ОБ в контрольной группе (28,4 мес.) превысил результаты аналогичных исследований — 25,7 мес. в исследовании BECOME и 21,3 мес. в исследованиях III фазы [22, 23] leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6). Таким образом, проведение первой линии терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на фоне плазмафереза не связано с ухудшением показателей клинической эффективности лечения.

В условиях ограниченных возможностей повышения эффективности лекарственной терапии особую актуальность приобретает минимизация токсичности лечения.

Исследование продемонстрировало статистически значимое снижение частоты отдельных нежелательных явлений в группе с плазмаферезом: анемии 1–2-й степени (29 против 67 %, $p = 0,005$), тромбоцитопении 1–2-й степени (4 против 27 %, $p = 0,005$) и артериальной гипертензии 1–2-й степени (7 против 30 %, $p = 0,043$). Аналогичные данные были получены в исследовании с гемосорбцией, где отмечалось уменьшение частоты тошноты (40 против 85 %), диареи

(5 против 60 %) и астении (10 против 25 %) [21]. В нашей работе также наблюдалась тенденция к снижению частоты диареи и рвоты 1–2-й степени, что свидетельствует о схожем профиле безопасности плазмафереза и гемосорбции.

При мКРР важной задачей лечения становится не только контроль опухолевого роста, но и поддержание качества жизни пациентов. Исследование показало, что добавление плазмафереза способствовало улучшению эмоционального состояния пациентов ($p = 0,013$), сохранению физической активности ($p = 0,005$) и предотвращению развития слабости ($p < 0,001$). Схожие результаты были получены при использовании гемосорбции, где отмечалось улучшение общего состояния здоровья ($p = 0,001$), эмоциональной ($p = 0,039$) и социальной адаптации ($p = 0,04$) [21]. В исследовании Орловской и соавт. (2005) интраоперационная аутогемохимиотерапия с 5-фторурацилом и метотрексатом при местнораспространенном раке ободочной кишки улучшила безрецидивную выживаемость (100 vs. 53 % в контроле) и иммунный ответ [24]. В отличие от нашей работы, где было получено снижение токсичности при метастатическом процессе, их метод показал, что эффекты экстракорпоральной обработки зависят от контекста: интраоперационное применение влияет на рецидивирование, а при метастазах — лишь на токсичность и качество жизни.

В ходе работы выполнен анализ динамики циркулирующих ВВ при комбинированном лечении колоректального рака с добавлением эфферентной терапии. По данным проведенного поиска в базах PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science (по состоянию на апрель 2025 г.), аналогичные исследования взаимосвязи уровня ВВ с эффективностью терапии при добавлении плазмафереза в доступной литературе не описаны. В недавнем исследовании Yang et al. (2023) была предложена 22-генная сигнатура на основе РНК внеклеточных везикул, демонстрирующая высокую прогностическую точность (AUC до 0,986) в предсказании ответа на первую линию химиотерапии при мКРР [25]. Показано, что обнаруженное изменение концентрации ВВ в общей популяции ($n = 16$, $p = 0,004$) наблюдалось за счет пациентов, получавших плазмаферез ($n = 9$, $p = 0,037$). Таким образом, можно предположить, что проведение химиотерапии не оказывает существенного влияния на уровень ВВ, тогда как плазмаферез способствует его снижению за счет физического выведения. Примечательно, что динамика уровня ВВ после плазмафереза носила временный характер: их концентрация снижалась после процедуры, но впоследствии возвращалась к исходным значениям. Это может говорить о том, что плазмаферез оказывает

преимущественно механическое воздействие, не влияя на глубинные биологические процессы, регулирующие продукцию ВВ. Кроме того, вариабельность измерений уровня ВВ у одного и того же пациента в разные дни требует дальнейшего изучения для определения клинически значимых колебаний. Одним из ключевых вопросов остается отсутствие корреляции между уровнем ВВ и эффективностью терапии в группе без плазмафереза. Если ВВ действительно играют роль в патогенезе или ответе на лечение, можно было ожидать, что их исходная концентрация будет ассоциирована с клиническими исходами. Однако такой связи обнаружено не было, что может указывать на наличие дополнительных факторов, опосредующих влияние ВВ, либо на недостаточную мощность исследования для выявления слабых, но значимых ассоциаций.

Клиническая значимость уровня ВВ была подтверждена в ходе корреляционного анализа. Была выявлена прямая корреляция между изменением уровня ВВ (%) и уровнем слабости (EORTC QLQ-C30) после трех циклов лечения ($r = 0,860$, $p = 0,003$), что свидетельствует о потенциальном вкладе внеклеточных везикул в формирование симптомов, ассоциированных с ухудшением качества жизни пациентов. С клинической точки зрения, плазмаферез может рассматриваться как метод, способный улучшать качество жизни пациентов.

Особый интерес представляет выявленная прогностическая значимость уровня ВВ — при его уровне выше $2,0 \times 10^{11}$ после первой процедуры плазмафереза отмечалась высокая вероятность роста опухоли $> 0\%$ (AUC 0,938, 95% ДИ 0,762–1,0; $p = 0,043$). Эти данные позволяют рассматривать уровень ВВ как потенциальный биомаркер, который может использоваться для стратификации пациентов и прогнозирования ответа на терапию.

Таким образом, проведение первой линии лекарственной терапии по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на фоне плазмафереза не связано с изменением клинической эффективности лечения, при этом ассоциировано со значимым снижением токсичности (анемия, тромбоцитопения, артериальная гипертензия) и улучшением качества жизни пациентов. Проведение первой линии лечения мКРП по схеме «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» на фоне плазмафереза может быть рассмотрено при развитии в ходе терапии анемии 1–2-й степени, тромбоцитопении 1–2-й степени или артериальной гипертензии 1–2-й степени. В нашем исследовании уровень ВВ выше $2,0 \times 10^{11}$ после первой процедуры плазмафереза ассоциировался с высокой вероятностью роста опухоли (AUC 0,938, $p = 0,043$), что указывает на его возможную роль как предиктивного мар-

кера. Тем не менее, отсутствие связи с другими клиническими исходами требует дальнейшей валидации.

Заключение

Проведенное исследование позволило сделать ряд важных выводов, касающихся применения плазмафереза в комбинации со стандартной схемой лечения метастатического колоректального рака (мКРП). Основные результаты свидетельствуют о том, что добавление плазмафереза к терапии «mFOLFOX-6 + бевацизумаб» не влияет на клиническую эффективность и при этом улучшает ее переносимость, что приводит к повышению качества жизни пациентов. Было зафиксировано сохранение физического функционирования, снижение уровня слабости и улучшение эмоционального функционирования, что особенно значимо при длительном лечении. Кроме того, обнаружена связь повышенного уровня ВВ после плазмафереза с ростом опухоли. Установлено, что увеличение их уровня выше $2,0 \times 10^{11}$ после первой процедуры плазмафереза коррелирует с высокой вероятностью роста опухоли (AUC 0,938), что открывает новые возможности для персонализации терапии.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа проводилась без привлечения финансирования.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование осуществлено согласно Хельсинкской декларации. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка 28/28 из протокола № 1 от 04.02.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in compliance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study protocol received approval from the local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Approval No. 1, Extract 28/28; February 4, 2021). Prior to participation, all patients provided written informed consent.

Участие авторов

Служев М.И. — разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;
Семиглазов В.В. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Телетаева Г.М. — анализ научной работы, существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;
 Новик А.В. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;
 Латипова Д.Х. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;
 Семенова А.И. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;
 Ткаченко Е.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Кондратьев С.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Бриш Н.А. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Алексеева Ю.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Шаронова Т.В. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;
 Кацуба К.Е. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;
 Малек А.В. — существенный вклад в получение и анализ результатов данной работы;
 Семиглазова Т.Ю. — окончательное утверждение публикуемой версии 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

Sluzhev M.I. developed the study concept and drafted the initial manuscript.

Semiglazov V.V. performed critical analysis of the work and provided substantial intellectual contributions through revision.

Teletaeva G.M., Novik A.V., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Sharonova T.V., Katsuba K.E., and Malek A.V. made significant contributions to data acquisition and analysis.

Tkachenko E.V., Kondratyev S.V., Brish N.A., and Alekseeva Yu.V. critically revised the manuscript and enhanced its intellectual content.

Semiglazova T.Yu. provided final approval of the manuscript version submitted for publication.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024; 276.-ISBN 978-5-85502-298-8.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024; 276.-ISBN 978-5-85502-298-8.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (In Rus)].
- Scott E.C., Baines A.C., Gong Y., et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov.* 2023; 22(8): 625–40.-DOI: 10.1038/s41573-023-00723-4.
- Frank F., Hecht M., Loy F., et al. Differences in and prognostic value of quality of life data in rectal cancer patients with and without distant metastases. *Healthcare* (Basel). 2020; 9(1): E1.-DOI: 10.3390/healthcare9010001
- Ediebah D.E., Quinten C., Coens C., et al. Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from canadian cancer trials group clinical trials. *Cancer.* 2018; 124(16): 3409–16.-DOI: 10.1002/cncr.31556.
- Gould S.J., Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *Journal of Extracellular Vesicles.* 2013; 2(1): 20389.-DOI: 10.3402/jev.v2i0.20389.
- Elsner C., Ergün S., Wagner N. Biogenesis and release of endothelial extracellular vesicles: Morphological aspects. *Annals of Anatomy — Anatomischer Anzeiger.* 2023; 245: 152006.-DOI: 10.1016/j.aanat.2022.152006.
- Drack A., Rai A., Greening D.W. Generation of red blood cell nanovesicles as a delivery tool. In: Greening D.W., Simpson R.J., eds. *Serum/plasma proteomics: Methods and protocols.* New York, NY: Springer US; 2023; 321–36.-DOI: 10.1007/978-1-0716-2978-9_21 (2024 Sep 21).
- Yunusova N.V., Svarovsky D.A., Kolegova E.S., et al. Concentration and composition of circulating adipocyte-derived extracellular vesicles in patients with colonic polyps and colorectal cancer. *J Evol Biochem Phys.* 2024; 60(4): 1328–35.-DOI: 10.1134/S0022093024040069.
- Назарова И.В., Слосаренко М.А., Никифорова Н.С., Малек А.В. Внеклеточные нановезикулы как новые перспективные маркеры диагностики колоректального рака. VII Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи 2021»: Тезисы форума. Материалы VII Петербургского международного онкологического форума. С. 91. EDN: DIGGVD. [Nazarova I.V., Slyusarenko M.A., Nikiforova N.S., Malek A.V. Extracellular nanovesicles as novel promising markers for colorectal cancer diagnosis. VII St. Petersburg International Oncology Forum “White Nights 2021”: Forum Abstracts. Proceedings of the VII St. Petersburg International Oncology Forum. p. 91. EDN: DIGGVD (In Rus)].
- Petracci E., Pasini L., Urbini M., et al. Circulating cell-free and extracellular vesicles-derived microRNA as prognostic biomarkers in patients with early-stage NSCLC: results from RESTING study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2024; 43(1): 241.-DOI: 10.1186/s13046-024-03156-y.
- Yasodha K., Lizha Mary L., Surajit P., Satish R. Exosomes from metastatic colon cancer cells drive the proliferation and migration of primary colon cancer through increased expression of cancer stem cell markers CD133 and DCLK1. *Tissue and Cell.* 2023; 84: 102163.-DOI: 10.1016/j.tice.2023.102163.
- Zhang D., Zhang J.W., Xu H., et al. Therapy-induced senescent tumor cell-derived extracellular vesicles promote colorectal cancer progression through SERPINE1-mediated NF- κ B p65 nuclear translocation. *Mol Cancer.* 2024; 23(1): 70.-DOI: 10.1186/s12943-024-01985-1.
- Zhang Q., Jeppesen D.K., Higginbotham J.N., et al. Mutant KRAS exosomes alter the metabolic state of recipient colonic epithelial cells. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 2018; 5(4): 627–629.e6.-DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.01.013.
- Lugini L., Valtieri M., Federici C., et al. Exosomes from human colorectal cancer induce a tumor-like behavior in colonic mesenchymal stromal cells. *Oncotarget.* 2016; 7(31): 50086–98.-DOI: 10.18632/oncotarget.10574

15. Wei X., Yang Z., Chen G., Huang J. VMP1 promotes exosome secretion and enhances 5-FU resistance in colon cancer cells. *Tissue and Cell*. 2022; 77: 101851.-DOI: 10.1016/j.tice.2022.101851.
16. Hu Y.B., Yan C., Mu L., et al. Exosomal Wnt-induced dedifferentiation of colorectal cancer cells contributes to chemotherapy resistance. *Oncogene*. 2019; 38(11): 1951–65.-DOI: 10.1038/s41388-018-0557-9.
17. Hu J.L., Wang W., Lan X.L., et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2019; 18(1): 91.-DOI: 10.1186/s12943-019-1019-x.
18. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Fet al. RECIST 1.1 — Update and clarification: From the RECIST committee. *European Journal of Cancer*. 2016; 62: 132–7.-DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol development | CTEP.-URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (2022 Jul 11).
20. EORTC Quality of Life Website — EORTC — Quality of Life: EORTC — Quality of Life. 2017.-URL: <https://qol.eortc.org/> (2022 Jul 5).
21. Котова З.С., Семиглазова Т.Ю., Балдуева И.А., et al. Эфферентная терапия в первой линии лекарственного лечения метастатического колоректального рака. *Медицинский Совет*. 2018; (10): 172-175.-DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-172-175. [Kotova Z.S., Semiglazova T.Yu., Baldueva I.A., et al. Efferent therapy in the first-line drug treatment of metastatic colorectal cancer. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2018; (10): 172-175.-DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-172-175 (In Rus)].
22. Tang W., Ren L., Liu T., et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 alone as first-line treatment for RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: The BECOME randomized controlled trial. *JCO*. 2020; 38 (27): 3175–84.-DOI: 10.1200/JCO.20.00174.
23. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023.-DOI: 10.1200/JCO.22.02760 (2024 Oct 6)].
24. Орловская Л.А., Емельянова Л.Э., Солдаткина Н.В., et al. Интраоперационная химиотерапия на аутобиосредах организма в комплексном лечении местнораспространенного рака ободочной кишки. *Сибирский онкологический журнал*. 2005; (3): 15-18. [Orlovskaya L.A., Emelyanova L.E., Soldatkina N.V., et al. Intraoperative chemotherapy using autologous biological fluids in the complex treatment of locally advanced colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2005; (3): 15-18 (In Rus)].
25. Yang Y., Zhang J., Zhang W., et al. A liquid biopsy signature of circulating extracellular vesicles-derived RNAs predicts response to first line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Molecular Cancer*. 2023; 22(1): 199.-DOI: 10.1186/s12943-023-01875-y.

Поступила в редакцию / Received / 02.06.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 19.06.2025
 Принята в печать / Accepted for publication / 04.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Максим Иванович Служев / Maksim I. Sluzhev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-1029>; SPIN: 7816-5007.

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

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfiya M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-6888>; SPIN: 1234-5678.

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

Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>. SPIN: 5124-5881.

Анна Игоревна Семенова / Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>. SPIN: 3925-8660.

Сергей Вальерьевич Кондратьев / Sergey V. Kondratyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.

Надежда Александровна Бриш / Nadezhda A. Brish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-1048>; SPIN: 4291-9496.

Юлия Владимировна Алексеева / Yuliya V. Alekseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5609-1237>; SPIN: 5787-5740.

Татьяна Валерьевна Шаронова / Tatiana V. Sharonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5372-1253>; SPIN: 4328-7064.

Константин Евгеньевич Кацуба / Konstantin E. Katsuba / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7373-5206>; SPIN: 7345-9100.

Анастасия Валерьевна Малек / Anastasia V. Malek / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5334-7292>; SPIN: 6445-3432.

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





© О.А. Князева^{1,3}, Е.А. Киреева², А.И. Уразаева², С.И. Уразаева²,
 И.Г. Конкина³

Антистрессовые и противоопухолевые свойства глюконатов 3D-металлов на модели стрессового расстройства у мышей BALB/C с миеломой

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы», г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

³Уфимский институт химии — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

© Olga A. Knyazeva^{1,3}, Elena A. Kireeva², Albina I. Urazaeva²,
 Sabina I. Urazaeva², Irina G. Konkina³

Antistress and Antitumor Properties of 3D-metal Gluconates in a Stress Disorder Model in BALB/C Mice with Myeloma

¹Akmulla Bashkir State Pedagogical University, Ufa, the Russian Federation

²Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, the Russian Federation

³Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, the Russian Federation

Введение. Ранее на модели мышинной миеломы *in vivo* было показано противоопухолевое действие глюконатов 3d-металлов (MeGl). Известно, что развитию рака способствует фактор стресса. Представляет интерес оценить антистрессовое действие MeGl.

Цель. Оценить антистрессовые и противоопухолевые свойства композиции глюконатов 3d-металлов и глюконата марганца на модели мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 *in vivo* при стрессовом расстройстве у мышей.

Материалы и методы. В работе использовали мышей линии BALB/c, композицию соединений 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) с глюконовой кислотой (MeGl) и глюконат марганца (MnGl), которые синтезировали в УФИХ УФИЦ РАН. Препаратом сравнения служил флуоксетин. Миелому вызывали путем инъектирования в брюшную полость мышей 10⁶ клеток штамма Sp 2/0 Ag14 за сутки до начала терапии. Стрессовое расстройство моделировали путем ежедневного десятиминутного контакта с запахом кошачьей мочи. Для оценки действия перорально вводимых в течение трех недель соединений исследовали показатели поведенческих реакций мышей в открытом поле (ОП) и степени регрессии миеломы по торможению прироста массы тела (ТПМ), торможению развития асцита (ТРА) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ). Эксперимент проводили в семи группах по 14 особей в каждой: 1 — интактные; 2 — контроль-стресс; 3 — контроль-миелома; 4 — миелома + стресс; 5 — миелома + стресс + флуоксетин; 6 — миелома + стресс + MeGl; 7 — миелома + стресс + MnGl.

Результаты. После курса введения композиции глюконатов 3d-металлов и глюконата марганца у мышей 6-й и 7-й групп, по сравнению с 4-й группой, показатели регрессии увеличивались до 53,1 % и 59,8 % (ТПМ), 58,1 % и 64,5 % (ТРА), 179,8 % и 197,8 % (УПЖ). В 5-й группе данные показатели были значительно ниже:

Introduction. Previous studies have demonstrated the antitumor activity of 3d-metal gluconates (MeGl) *in vivo* using a murine myeloma model. Given the established role of stress as a contributing factor in cancer progression, investigating the potential antistress effects of MeGl is of significant interest.

Aim. To assess the anti-stress and antitumor effects of 3d-metal gluconate compositions and manganese gluconate in the Sp2/0-Ag14 murine myeloma model under stress-induced conditions *in vivo*.

Materials and methods. The study used BALB/c mice, a composition of 3d-metal compounds (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) with gluconic acid (MeGl) and manganese gluconate (MnGl), synthesized at the Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, RAS. Fluoxetine was used as the reference compound. Myeloma was induced via intraperitoneal injection of 10⁶ Sp2/0-Ag14 cells one day prior to treatment initiation. Stress disorder was modeled daily 10-minute exposure to cat urine odor. The compounds' effects were evaluated after three weeks of oral administration by assessing behavioral responses in the open field (OF), and myeloma regression parameters including inhibition of body weight gain (IBWG), inhibition of ascites development (IAD), life expectancy increase (LEI). The study included seven experimental groups (n=14/group): 1 — intact; 2 — control-stress; 3 — control-myeloma; 4 — myeloma + stress; 5 — myeloma + stress + fluoxetine; 6 — myeloma + stress + MeGl; 7 — myeloma + stress + MnGl.

Results. Following treatment with either the 3d-metal gluconate complex and manganese gluconate in groups 6 and 7, all regression parameters increased compared to groups 4 to 53.1 % and 59.8 % (IBWG), 58.1 % and 64.5 % (IAD), 179.8 % and 197.8 % (LEI). Group 5 showed substantially lower efficacy across all parameters: 21.1%; 26.9%; 23.2%.

21,1 %, 26,9 %, 23,2 %. Показатели эмоциональности и двигательной активности в 7-й группе достигали уровня интактных животных, лишь незначительно превосходя по ним результаты терапии в 6-й группе. При этом оба препарата, по сравнению с флуоксетином, продемонстрировали значительно больший, не только противоопухолевый, но и антистрессовый эффект.

Выводы. Введение мышам BALB/c с миеломой на фоне хронического стресса композиции глюконатов 3d-металлов и глюконата марганца, наряду с тормозящим действием на рост опухоли, оказывает корригирующее антистрессовое влияние.

Ключевые слова: глюконаты 3d-металлов; мыши BALB/c; миелома Sp 2/0 Ag14; стрессовое расстройство; поведенческие реакции; опухолевая регрессия

Для цитирования: Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Уразаева С.И., Конкина И.Г. Антистрессовые и противоопухолевые свойства глюконатов 3d-металлов на модели стрессового расстройства у мышей BALB/c с миеломой. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 844-852.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2226

✉ Контакты: Князева Ольга Александровна, olga_knyazeva@list.ru

Введение

Эпидемиологические и клинические исследования убедительно указывают на связь между хроническим стрессом и повышенным риском заболеваемости раком и смертности от него [1]. Значительную роль в развитии многих заболеваний, в т. ч. онкологических, играет фактор стресса, поскольку он способствует угнетению гуморальных и клеточных звеньев системы иммунитета, участвующих в противоопухолевой защите [2, 3, 4], что показано и в наших собственных исследованиях [5]. Стрессорное влияние связано со сложным взаимодействием между нервной, эндокринной и иммунной системами, рассматриваемыми как реакция на стресс, которая охватывает активацию симпатoadреналовой системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и иммунной системы [6, 7], приводя к нейроиммуноэндокринным нарушениям: выбросу глюкокортикоидных гормонов, вызывающих изменения в пролиферации клеток, повышению продукции провоспалительных цитокинов [7], а также развитию окислительного стресса, цитолитической активности [8], снижению синтеза антител [5].

Хронический стресс может способствовать развитию и прогрессированию рака, а также резистентности к проводимой терапии через постоянное высвобождение гормонов стресса, которые вызывают подавление иммунитета, воспалительные реакции, повреждение ДНК, подавление функции белка p53, влияют на микросреду опухоли [9]. Нами выявлена корреляционная зависимость между показателями нейроиммуноэндокринной системы и опухолевой прогрессии [5]. Хронический стресс способен реструктурировать лимфатические сети внутри и вокруг опухолей, обеспечивая пути распространения

Notably, Group 7 restored emotionality and motor activity to near-intact levels, with marginally superior outcomes compared to Group 6. Both experimental compounds demonstrated significantly enhanced antitumor and anti-stress effects relative to fluoxetine treatment.

Conclusion. In BALB/c mice with modeled myeloma under chronic stress conditions, administration of either the 3d-metal gluconates or manganese gluconate demonstrated dual therapeutic effects: significant tumor growth inhibition coupled with marked anti-stress activity.

Keywords: 3d metal gluconates; BALB/c mice; myeloma Sp 2/0 Ag14; stress disorder; behavioral reactions; tumor regression

For Citation: Olga A. Knyazeva, Elena A. Kireeva, Albin I. Urazaeva, Sabina I. Urazaeva, Irina G. Konkina. Antistress and antitumor properties of 3d-metal gluconates in a stress disorder model in BALB/c mice with myeloma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 844-852.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2226

опухолевых клеток [10]. Поэтому ранняя антистрессовая терапия имеет большое значение в лечении онкологических больных [11, 12].

Известно, что для модулирования компонентов иммунной системы, включая и врожденный и адаптивный иммунитет, используются металлсодержащие соединения [13]. В предыдущих исследованиях нами были изучены иммуномодулирующие свойства глюконатов 3d-металлов [8], а при изучении их противоопухолевой активности наибольший эффект был обнаружен для глюконата марганца [14, 15]. О соединениях марганца известно, что они используются в качестве супрессоров неопластических процессов [16], а также об их важной роли в синтезе и обмене нейромедиаторов [17], таких как ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, дофамин. Поэтому была выдвинута гипотеза о механизме противоопухолевого действия глюконата марганца, связанного с его антистрессовыми свойствами. Для подтверждения этого предположения в данной работе были проведены экспериментальные исследования, цель которых: оценить антистрессовые и противоопухолевые свойства композиции глюконатов 3-d металлов и глюконата марганца на модели мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 *in vivo* при экспериментальном стрессовом расстройстве у мышей.

Материалы и методы

Мыши линии BALB/c (n = 98, m = 25–28 г) были получены из питомника лабораторных животных филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ (Республика Башкортостан, Чишминский район, село Горный), помещены в виварий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, где их содержание, вывод из эксперимента, а также отбор материала

для исследований осуществляли в соответствии со всеми требованиями биомедицинской этики, в согласии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Животных по 14 особей содержали в отдельных пластиковых клетках с площадью дна 1 125 см², покрытого деревянными стружками при 20–25 °С, 60–65 % влажности и 12-ти часовом световом дне. В рационе питания использовали стандартный корм для лабораторных животных и очищенную воду без ограничения. Вывод ослабленных животных из эксперимента осуществляли путем цервикальной дислокации — одного из допустимых методов безболезненной эвтаназии для грызунов, также безопасного для персонала.

Глюконаты 3d-металлов были синтезированы в лаборатории физико-химических методов анализа Уфимского института химии УФИЦ РАН [18].

Эксперимент проводили в семи группах: 1 — контроль-интактные; 2 — контроль-стресс (моделирование стрессового расстройства); 3 — контроль-миелома (моделирование экспериментальной миеломы); 4 — контроль миелома + стресс (моделирование стрессового расстройства в сочетании с трансплантацией миеломы); 5 — миелома + стресс + флуоксетин (введение препарата сравнения флуоксетина при экспериментальной миеломе и стрессовом расстройстве); 6 — миелома + стресс + MeGl (введение мышам композиционного состава из пяти глюконатов металлов (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl, ZnGl) при моделировании миеломы и стрессового расстройства); 7 — миелома + стресс + MnGl (введение глюконата марганца при моделировании миеломы и стрессового расстройства). Каждую из групп животных, численность которых составляла 14 особей, формировали путем случайной выборки из общего количества мышей.

Миелому моделировали путем однократно введения 10⁶ на мышью клеток штамма Sp2/0 Ag14 в брюшную полость.

Из большого количества различных экспериментальных моделей на животных, на которых можно наблюдать симптомы хронического стрессового расстройства, была выбрана методика ежедневного в течение трех недель 10-ти минутного контакта с запахом естественного хищника — кошачьей мочи [19]. Для этого в центр клеток с мышами групп 2, 4, 5, 6 и 7 помещали пропитанную мочой вату в пластиковом боксе. На период эксперимента остальные клетки с животными переносили в соседнюю комнату.

Одновременно в 5-й группе сравнения вводили препарат антидепрессивного действия флуоксетин (Биоком АО, Россия) — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, сни-

мающий чувство страха и напряжения в рекомендуемой, согласно инструкции, дозе 0,4 мг/кг. В 6-й группе мышам вводили композицию из пяти соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl, ZnGl) и в 7-ой группе — глюконат марганца. Доза вводимых соединений составляла 3,6 мг/кг. Все препараты вводили с помощью желудочного зонда по 0,2 мл водного раствора. Во всех остальных группах животные получали такое же количество дистиллированной воды.

Для оценки действия соединений на состояние центральной нервной системы мышей исследовали их поведенческие реакции в открытом поле (ОП), представленном квадратной пластиковой клеткой с дном площадью 1 м², расчерченным на 25 равных квадратов. Освещение ОП осуществляли с помощью 100 Вт лампы, подвешенной на 1,5 м от дна. Для тестирования каждое из животных по очереди помещали в центр ОП и производили регистрацию формы поведения, записывая на камеру в течение 5 мин. Определяли количество пересеченных линий квадратов (горизонтальная двигательная активность), подъем на задние лапы (вертикальная двигательная активность), заглядывание за край «поля» (ориентировочно-исследовательская активность), количество актов груминга и дефекаций (эмоциональные реакции).

Степень регрессии миеломы оценивали по показателям торможения прироста массы тела (ТПМ), торможения развития асцита (ТРА) и увеличения продолжительности жизни (УПЖ), которые рассчитывали относительно контрольной группы № 4, исходя из рекомендаций [20] по соответствующим формулам:

$ТПМ = [(ПМТ_{№4} - ПМТ_0) / ПМТ_{№4}] \times 100 (\%)$, где ПМТ_{№4} — прирост массы тела в контрольной группе № 4, г; ПМТ₀ — прирост массы тела в группах 3/5/6/7, г;

$ТРА = [(ОА_{№4} - ОА_0) / ОА_{№4}] \times 100 (\%)$, где ОА_{№4} — объем асцита в контрольной группе № 4, мл; ОА₀ — объем асцита в группах 3/5/6/7, мл;

$УПЖ = [(СПЖ_0 - СПЖ_{№4}) / СПЖ_{№4}] \times 100 (\%)$, где СПЖ_{№4} — средняя продолжительность жизни в группе № 4, сут.; СПЖ₀ — средняя продолжительность жизни в группах 3/5/6/7, сут.

Мышей взвешивали перед началом и после окончания (на 22 сут.) терапии. Объем асцита (ОА) определяли также на 22-е сут. от начала введения препаратов. Для этого асцитическую жидкость осторожно отсасывали с помощью шприца из брюшной полости, при этом мыши оставались живы. Средние величины продолжительности жизни мышей рассчитывали по результатам наблюдений в течение трех мес. Исследование в открытом поле проводили на 22-е сут. — перед взвешиванием и забором асцитической жидкости.

Статистический анализ проводили непараметрическими методами с применением программы «Statistica 10,0». Для описания количественных признаков в малых выборках применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_1 - Q_3). Для определения статистической значимости различий количественных показателей между группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни для двух независимых групп. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты оценки поведенческой активности животных представлены в табл. 1.

Из данных таблицы видно, что у мышей 2-й группы (контроль-стресс), по сравнению с 1-й группой (контроль-интактные), снижались горизонтальная двигательная активность в 1,3 раза, вертикальная двигательная активность — в 1,6 раза, ориентировочно-исследовательская двигательная активность — в 2 раза. Эмоциональные реакции, напротив, повышались: количество умываний (груминг) — в 3,7 раза, количество дефекаций — в 1,5 раза ($p < 0,05$).

У мышей с миеломой (3-я группа) горизонтальная, вертикальная и ориентировочно-исследовательская двигательная активность также снижались — каждый из параметров в 1,5 раза относительно 1-й группы. По сравнению со 2-й группой показатели вертикальной и ориентировочно-исследовательской двигательной активности возрастали в 1,1 и 1,4 раза. Эмоциональные реакции: груминг и количество дефекаций увеличивались относительно 1-й группы в 2,7 и 1,6 раза соответственно. Количество умываний снижалось, по сравнению со 2-й группой, в 1,3 раза ($p < 0,05$).

В 4-й группе мышей с миеломой и стрессовым расстройством показатели горизонтальной, вертикальной и познавательной двигательной активности снижались еще больше: относительно 1-й группы соответственно в 2,3; 1,8 и 2,7 раза, по сравнению с 3-й группой, в 1,5, 1,2 и 1,8 раза. Эмоциональные реакции: груминг и количество дефекаций увеличивались в 4,9 и 4,5, по сравнению с 1-й группой, и в 1,8 и 2,8 раза, по сравнению с 3-й группой ($p < 0,05$).

После введения глюконата марганца (7-я группа) и композиции глюконатов 3-d металлов (6-я группа) наблюдались изменения показателей в сторону нормы: увеличение горизонтальной, вертикальной, ориентировочно-исследовательской активности и снижение эмоциональной активности. Горизонтальная двигательная активность увеличивалась соответственно в 2,2 и 2,1 раза, вертикальная двигательная активность в

обеих группах — в 1,5 раза, ориентировочно-исследовательская двигательная активность — в 2,5 и 2,2 раза. При этом эмоциональные реакции в 7-й и 6-й группах снижались относительно 4-й группы в сторону нормы в 3,3 и 3,6 раза (груминг), в 3,9 и 5,4 раза (количество дефекаций) ($p < 0,05$).

Препарат сравнения флуоксетин оказался менее эффективным: по показателям горизонтальной, вертикальной, ориентировочно-исследовательской активности — в 1,3, 1,2, 1,3 раза, а показателям эмоциональной активности — в 1,8 (6-я группа) и 1,9 раза (7-я группа) по грумингу, в 1,6 (6-я группа) и 2,3 раза (7-я группа) по количеству дефекаций ($p < 0,05$).

Показатели опухолевого роста и выживаемости мышей представлены в табл. 2.

Как видно из данных, размещенных в табл. 2 у мышей 4-й контрольной группы (миелома + стресс) наблюдались наиболее высокие показатели прироста массы тела и объема асцита при самой низкой средней продолжительности жизни. Поэтому все расчеты показателей опухолевой регрессии были выполнены относительно этой группы. В результате было показано, что в 3-й группе животных с миеломой без стресса показатели торможения прироста массы тела (ТПМ), торможения развития асцита (ТРА) и увеличения продолжительности жизни (УПЖ) были выше показателей 4-й группы на 17,7 %, 23,7 % и 15,8 % соответственно. После курса введения композиции глюконатов 3-d металлов и глюконата марганца у мышей 6-й и 7-й групп показатели регрессии увеличивались соответственно до 53,1 % и 59,8 % (ТПМ), 58,1 % и 64,5 % (ТРА), 179,8 % и 197,8 % (УПЖ). При этом в 5-й группе, в которой вводили препарат сравнения флуоксетин, данные показатели были значительно ниже: 21,1 %, 26,9 %, 23,2 %.

Обсуждение

Исследование противоопухолевого действия композиции глюконатов 3d-металлов (6-я группа) и глюконата марганца (7-я группа) проводили на модели хронического стресса у мышей с экспериментальной миеломой, воздействие которого обычно приводит к значительной иммуносупрессии и различным нарушениям в системе иммунитета, что способствует развитию воспаления, тесно связанному с хроническими заболеваниями, включая рак [21]. Хронический стресс, как было показано нами ранее [5], переходит в депрессию, вызывает повышение уровня стресс-гормона кортизола и другие изменения нейроиммуноэндокринной системы, имеющие корреляционную связь с показателями опухолевой прогрессии.

Таблица 1. Показатели теста «Открытое поле» у мышей BALB/c с экспериментальной миеломой Sp2/0 Ag 14 на фоне хронического стресса после введения глюконатов 3d-металлов в сравнении с другими группами

Группы мышей (n = 14)	Статистический показатель	Показатели теста «Открытое поле» (количество актов)				
		Пересеченные квадраты	Вертикальная стойка	Заглядывание за край «поля»	Груминг	Количество дефекаций
1. Контроль Интактные	Me [Q ₁ -Q ₃]	42,1 [36,5–46,7] ^{2,3,4,5}	19,3 [18,0–20,6] ^{2,3,4,5}	12,0 [10,4–13,3] ^{2,3,4,5}	3,1 [2,6–3,2] ^{2,3,4,5,6,7}	1,2 [1,0–1,2] ^{2,3,4,5,6}
2. Контроль стресс	Me [Q ₁ -Q ₃]	33,6 [27,2–35,6] ^{1,4,6,7}	11,9 [10,5–13,2] ^{1,3,6,7}	6,0 [5,3–6,6] ^{1,3,5,7}	11,4 [10,1–12,7] ^{1,3,4,5,7}	1,8 [1,6–2,0] ^{1,4,5,6,7}
3. Контроль миелома	Me [Q ₁ -Q ₃]	28,1 [26,6–30,1] ^{1,4,6,7}	13,2 [12,5–16,7] ^{1,2,4,6}	8,2 [6,9–9,1] ^{1,2,4,6,7}	8,5 [7,1–9,2] ^{1,2,4,6,7}	1,9 [1,8–2,2] ^{1,4,6,7}
4. Контроль миелома + стресс	Me [Q ₁ -Q ₃]	18,4 [15,4–19,9] ^{1,2,3,5,6,7}	10,7 [10,2–11,3] ^{1,3,5,6,7}	4,5 [3,8–4,7] ^{1,3,5,6,7}	15,3 [13,6–15,6] ^{1,2,3,5,6,7}	5,4 [4,4–5,6] ^{1,2,3,5,6,7}
5. Миелома + стресс + флуоксет	Me [Q ₁ -Q ₃]	30,4 [27,6–32,1] ^{1,4,6,7}	14,1 [13,0–15,2] ^{1,4,6,7}	8,7 [7,6 – 9,9] ^{1,2,4,6}	8,3 [6,9–9,0] ^{1,2,4,6,7}	2,3 [2,2 – 2,5] ^{1,2,4,6,7}
6. Миелома + стресс + MeGl	Me [Q ₁ -Q ₃]	39,8 [39,4–42,6] ^{2,3,4,5}	16,4 [15,4–19,1] ^{2,3,4,5}	11,2 [10,0–11,9] ^{3,4,5}	4,6 [4,0–5,0] ^{1,2,3,4,5}	1,4 [1,2–1,6] ^{1,2,3,4,5,7}
7. Миелома + стресс + MnGl	Me [Q ₁ -Q ₃]	39,3 [35,9–44,5] ^{2,3,4,5}	16,2 [13,8–17,0] ^{2,4,5}	9,9 [8,5–10,6] ^{2,3,4}	4,3 [4,0–4,4] ^{1,2,3,4,5}	1,0 [0,9–1,1] ^{2,3,4,5,6}

¹⁻⁷ значимость различий по сравнению с группами №№ 1–7, p < 0,05 по критерию Манна – Уитни на 22-е сутки после начала эксперимента.

Table 1. Open field test performance in BALB/c mice bearing Sp2/0-Ag14 myeloma under chronic stress conditions following 3d-metal gluconate administration showed significant improvement compared to other groups

Groups of mice (n = 14)	Statistical indicator	Open Field Test Scores (number of acts)				
		Intersected squares	Vertical stand	Peeking beyond the edge of the field	Grooming	Number of defecations
1. Control intact	Me [Q ₁ -Q ₃]	42.1 [36.5–46.7] ^{2,3,4,5}	19.3 [18.0–20.6] ^{2,3,4,5}	12.0 [10.4–13.3] ^{2,3,4,5}	3.1 [2.6–3.2] ^{2,3,4,5,6,7}	1.2 [1.0–1.2] ^{2,3,4,5,6}
2. Control stress	Me [Q ₁ -Q ₃]	33.6 [27.2–35.6] ^{1,4,6,7}	11.9 [10.5–13.2] ^{1,3,6,7}	6.0 [5.3–6.6] ^{1,3,5,7}	11.4 [10.1–12.7] ^{1,3,4,5,7}	1.8 [1.6–2.0] ^{1,4,5,6,7}
3. Control myeloma	Me [Q ₁ -Q ₃]	28.1 [26.6–30.1] ^{1,4,6,7}	13.2 [12.5–16.7] ^{1,2,4,6}	8.2 [6.9–9.1] ^{1,2,4,6,7}	8.5 [7.1–9.2] ^{1,2,4,6,7}	1.9 [1.8–2.2] ^{1,4,6,7}
4. Control myeloma + stress	Me [Q ₁ -Q ₃]	18.4 [15.4–19.9] ^{1,2,3,5,6,7}	10.7 [10.2–11.3] ^{1,3,5,6,7}	4.5 [3.8–4.7] ^{1,3,5,6,7}	15.3 [13.6–15.6] ^{1,2,3,5,6,7}	5.4 [4.4–5.6] ^{1,2,3,5,6,7}
5. Myeloma + stress + fluoxetine	Me [Q ₁ -Q ₃]	30.4 [27.6–32.1] ^{1,4,6,7}	14.1 [13.0–15.2] ^{1,4,6,7}	8.7 [7.6–9.9] ^{1,2,4,6}	8.3 [6.9–9.0] ^{1,2,4,6,7}	2.3 [2.2–2.5] ^{1,2,4,6,7}
6. Myeloma+ stress+ MeGl	Me [Q ₁ -Q ₃]	39.8 [39.4–42.6] ^{2,3,4,5}	16.4 [15.4–19.1] ^{2,3,4,5}	11.2 [10.0–11.9] ^{3,4,5}	4.6 [4.0–5.0] ^{1,2,3,4,5}	1.4 [1.2–1.6] ^{1,2,3,4,5,7}
7. Myeloma+ stress+ MnGl	Me [Q ₁ -Q ₃]	39.3 [35.9–44.5] ^{2,3,4,5}	16.2 [13.8–17.0] ^{2,4,5}	9.9 [8.5–10.6] ^{2,3,4}	4.3 [4.0–4.4] ^{1,2,3,4,5}	1.0 [0.9–1.1] ^{2,3,4,5,6}

¹⁻⁷ All intergroup comparisons (Groups 1-7) demonstrated statistically significant differences (Mann-Whitney U test, p<0.05) at day 22 post-treatment.

Таблица 2. Показатели опухолевого роста и выживаемости мышей BALB/c с экспериментальной миеломой Sp2/0 Ag 14 на фоне хронического стресса после введения препаратов относительно контрольной группы «миелома+стресс»

Показатели опухолевой регрессии	Статистич. показатель	Группы мышей				
		№3 Контроль миелома	№4 Контроль миелома+ стресс	№5 Миелома+ стресс+ флуоксет.	№6 Миелома+ стресс+ MeGl	№7 Миелома+ стресс+ MnGl
Масса тела исходная, г	M ± m	26,4 ± 1,7	26,3 ± 1,5	26,7 ± 2,0	26,5 ± 1,8	26,6 ± 1,9
Прирост массы тела (ПМТ), г	Me [Q ₁ -Q ₃]	17,2 [16,4-18,3] ^{4,6,7}	20,9 [19,2-21,5] ^{3,5,6,7}	16,5 [15,2-17,3] ^{4,6,7}	9,8 [8,7-10,6] ^{3,4,5}	8,4 [7,2-9,1] ^{3,4,5}
Торможение прироста массы тела (ТПМ), %		17,7	0	21,1	53,1	59,8
Объем асцита (ОА), мл	Me [Q ₁ -Q ₃]	7,1 [6,3-7,8] ^{4,6,7}	9,3 [8,4-10,1] ^{3,5,6,7}	6,8 [6,0-7,5] ^{4,6,7}	3,9 [3,2-4,6] ^{3,4,5}	3,3 [2,7-3,8] ^{3,4,5}
Торможение развития асцита (ТРА), %		23,7	0	26,9	58,1	64,5
Средняя продолжительность жизни (СПЖ), сут.		26,4 [23-30]	22,8 [22-25]	28,1 [24-33]	63,8 [44-90]	67,9 [45-90]
Увеличение продолжительности жизни (УПЖ),%		15,8	0	23,2	179,8	197,8

¹⁻⁷ значимость различий, по сравнению с группами №№ 1-7, p < 0,05 по критерию Манна – Уитни через 3 недели (ТПМ, ТРА) и 3 месяца (УПЖ).

Table 2. Tumor progression and survival outcomes in BALB/c mice with Sp2/0-Ag14 myeloma under chronic stress: Treatment effects versus control group “myeloma + stress”

Tumor regression indicators	Statistical indicator	Groups of mice				
		No 3 Control myeloma	No 4 Control myeloma+ stress	No 5 Myeloma+ stress+ fluoxetine	No 6 Myeloma+ stress+ MeGl	No 7 Myeloma+ stress+ MnGl
Body weight initial, g	M ± m	26.4 ± 1.7	26.3 ± 1.5	26.7 ± 2.0	26.5 ± 1.8	26.6 ± 1.9
Body weight gain (BWG), g	Me [Q ₁ -Q ₃]	17.2 [16.4-18.3] ^{4,6,7}	20.9 [19.2-21.5] ^{3,5,6,7}	16.5 [15.2-17.3] ^{4,6,7}	9.8 [8.7-10.6] ^{3,4,5}	8.4 [7.2-9.1] ^{3,4,5}
Body weight gain inhibition (BWGI),%		17.7	0	21.1	53.1	59.8
Ascites volume (AV), ml	Me [Q ₁ -Q ₃]	7.1 [6.3-7.8] ^{4,6,7}	9.3 [8.4-10.1] ^{3,5,6,7}	6.8 [6.0-7.5] ^{4,6,7}	3.9 [3.2-4.6] ^{3,4,5}	3.3 [2.7-3.8] ^{3,4,5}
Ascites development inhibition (ADI), %		23.7	0	26.9	58.1	64.5
Average life expectancy (ALE), days		26.4 [23-30]	22.8 [22-25]	28.1 [24-33]	63.8 [44-90]	67.9 [45-90]
Life expectancy increase (LEI), %		15.8	0	23.2	179.8	197.8

¹⁻⁷ significance of differences compared to groups No. 1-7, p < 0,05 according to the Mann-Whitney criterion after 3 weeks (BWGI, ADI) and 3 months (LEI).

При стрессовом расстройстве у мышей с миеломой наблюдались более глубокие отклонения поведенческих реакций от нормы, что позволило использовать данную модель для лучшей оценки противоопухолевого действия вводимых препаратов. В качестве препарата сравнения, как и в предыдущих исследованиях, нами был выбран антидепрессант флуоксетин (5-я группа). Из данных литературы известно, что антидепрессанты используются в терапии рака в комбинации с противоопухолевыми препаратами [22]. Противоопухолевый эффект флуоксетина на рост рака легких, вызванный хроническим стрессом показан в публикациях [23].

После курса введения MeGl и MnGl значения показателей опухолевой регрессии в обеих группах значительно превышали таковые в группах 3, 4 и 5. При этом показатели эмоциональности и двигательной активности в 7-й группе достигали уровня интактных животных, лишь незначительно превосходя по ним результаты терапии в 6-й группе. Кроме того, оба препарата продемонстрировали значительно больший, не только противоопухолевый, но и антистрессорный эффект, по сравнению с препаратом сравнения флуоксетином.

Таким образом, ежедневное введение в течение трех недель мышам BALB/c с миеломой на

фоне хронического стресса глюконата марганца тормозит развитие опухолевого процесса и оказывает корректирующее влияние на их поведенческие реакции, что может свидетельствовать о том, что механизм его противоопухолевого действия связан со стабилизирующим влиянием на нейроиммунную систему. Учитывая тот факт, что полученные результаты для композиционного состава незначительно отличаются от результатов для глюконата марганца, можно сделать осторожное предположение о том, что антистрессовое действие в 6-й группе обусловлено присутствием в композиции именно глюконата марганца.

Антистрессовые свойства являются важным, но, очевидно, не единственным фактором противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов, т. к. препарат с антистрессовыми свойствами, в нашем исследовании это флуоксетин, проявил лишь слабое тормозящее действие. Как известно [24], а также ранее показано нашими исследованиями [14, 15], механизмы противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов связаны и с их иммуномодулирующими и проапоптотическими свойствами.

Заключение

У мышей с экспериментальной миеломой при стрессорной нагрузке показатели опухолевой прогрессии наиболее выражены.

Введение композиции глюконатов 3d-металлов и глюконата марганца мышам BALB/c с экспериментальной миеломой на фоне хронического стресса, наряду с корректирующим влиянием на поведенческие реакции, оказывает тормозящее действие на рост опухоли.

Антистрессовые свойства глюконатов 3d-металлов, оказывая стабилизирующее действие на нейроиммунную систему, очевидно, обуславливают один из механизмов их противоопухолевого действия.

Приведенные в работе данные, как литературные, так и экспериментальные, позволяют сделать вывод о необходимости более глубокого изучения механизмов противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов с целью включения в курс терапии на ранней стадии онкологических заболеваний в рамках комплексного междисциплинарного подхода, включающего психофармакологическое лечение.

Благодарность

Синтез и физико-химическое исследование глюконатов 3d-металлов выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского

федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Acknowledgement

The synthesis and physico-chemical characterization of 3d-metal gluconates were conducted using the facilities of the Center for Collective Use «Chemistry» (Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, RAS) and the Regional Center for Collective Use «Agidel» (Ufa Federal Research Center, RAS).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования № 123011300044-5.

Funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education No 123011300044-5.

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (Заключение Экспертного совета по биомедицинской этике от 24.10.2024).

Compliance with the rules of bioethics

All procedures involving laboratory animals were conducted in strict accordance with the ethical principles outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). The study protocol was reviewed and approved by the Biomedical Ethics Committee of Bashkir State Medical University (Expert Council Conclusion No. [if applicable], dated 24.10.2024).

Участие авторов

Князева О.А. — разработка дизайна исследования, анализ данных и их интерпретация, написание текста статьи; Киреева Е.А. — участие в постановке эксперимента, выполнение статистической обработки результатов; Уразаева А.И., Уразаева С.И. — участие в постановке эксперимента и сборе материала, перевод статьи; Конкина И.Г. — синтез глюконатов 3d-металлов, участие в обсуждении результатов исследования, написании и редактировании 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

Knyazeva O.A. conceptualized the study, analyzed and interpreted the data, and wrote the original draft; Kireeva E.A. participated in experimental design, performed statistical analysis, and contributed to the statistical processing of the results; Urazaeva A.I. and Urazaeva S.I. assisted in experimental setup, collected samples, and translated the manuscript into English;

Konkina I.G. synthesized 3d-metal gluconates, contributed to results discussion, and drafted and edited the manuscript. 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 and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moore J.X., Andrzejak S.E., Bevel M.S., et al. Exploring racial disparities on the association between allostatic load and cancer mortality: A retrospective cohort analysis of NHANES, 1988 through 2019. *SSM Popul. Health.* 2022; 19(1): 101185.-DOI: 10.1016/j.ssmph.2022.101185.
- Sakthivel S., Sundareswaran L., Wankupar W., et al. Stress effect on humoral and cell mediated immune response: Indispensable part of corticosterone and cytokine in neutrophil function. *Trials in Vaccinology.* 2016; 5: 61-70.-DOI: 10.1016/j.trivac.2016.04.0020.
- Котелкина А.А., Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., et al. Клеточный состав тимуса крыс при сочетанном воздействии канцерогена и стресса. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2019; 8(2): 47-54.-DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-2-47-54. [Kotelkina A.A., Kostrova O.Yu., Merkulova L.M., et al. Cellular composition of rat thymus under combined effects of carcinogen and stress. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2019; 8(2): 47-54.-DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-2-47-54 (In Rus)].
- Seiler A., Fagundes C.P., Christian L.M. The impact of everyday stressors on the immune system and health. In: Choukèr, A. (eds) *Stress challenges and immunity in space.* Springer, Cham. 2020; 71-92.-DOI: 10.1007/978-3-030-16996-1_6.
- Князева О.А., Уразаева А.И. Противоопухолевое действие аэрофитотерапии: экспериментальное исследование. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2020: 104.-DOI: 10.17513/np.403. [Knyazeva O.A., Urazaeva A.I. 3d-metalgluconates: effect on oxidative and immunohomeostasis, use in immunodeficiency therapy. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2020: 104.-DOI: 10.17513/np.403 (In Rus)].
- Godoy L.D., Rossignoli M.T., Delfino-Pereira P., et al. A Comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Front. Behav. Neurosci.* 2018; 12: 127.-DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00127.
- Petrinović S.V., Milošević M.S., Marković D., Momčilović S. Interplay between stress and cancer - A focus on inflammation. *Front Physiol.* 2023; 20(14): 1119095.-DOI: 10.3389/fphys.2023.1119095.
- Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г. Глюконаты 3d-металлов: влияние на окислительный иммунный гомеостаз, использование в терапии иммунодефицита. Москва: Издательский дом Академии Естествознания. 2021: 122.-DOI: 10.17513/np.448. [Knyazeva O.A., Urazaeva S.I., Konkina I.G. 3d-metalgluconates: effect on oxidative and immunohomeostasis, use in immunodeficiency therapy. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2021; 122.-DOI: 10.17513/np.448. (In Rus)].
- Dai S., Mo Y., Wang Y., et al. Chronic stress promotes cancer development. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1492.-DOI: 10.3389/fonc.2020.01492.
- Le C., Nowell C., Kim-Fuchs C., et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun.* 2016; 7: 10634.-DOI: 10.1038/ncomms10634.
- Chan C., Ng C., Taib N., et al. Course and predictors of post-traumatic stress disorder in a cohort of psychologically distressed patients with cancer: a 4-year follow-up study. *Cancer.* 2018; 124(2): 406-416.-DOI: 10.1002/cncr.30980.
- Матреницкий В.Л. Психотравма диагноза, дистресс и депрессия у пациентов как факторы прогрессии онкозаболевания, способы их профилактики и терапии. *Клінічна онкологія.* 2020; 1(37): 1-9. [Matrenitsky V.L. Psychotrauma of diagnosis, distress and depression in patients as factors of cancer progression, methods of their prevention and therapy. *Clinical Oncology.* 2020; 1(37): 1-9 (In Rus)].
- Lawrence D.A., McCabe Jr M.J. Immunomodulation by metals. *Int Immunopharmacol.* 2002; 2(2-3): 293-302.-DOI: 10.1016/s1567-5769(01)00180-1.
- Князева О.А., Киреева Е.А., Мусина Л.Р., et al. Влияние глюконатов марганца, меди и цинка на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp 2/0 Ag 14. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 4: 117.-DOI: 10.17513/spno.31952. [Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Musina L.R., et al. The effect of manganese, copper and zinc gluconates on the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils of BALB/c mice with induced myeloma Sp 2/0 Ag 14. *Modern Problems of Science and Education.* 2022; 4: 117.-DOI: 10.17513/spno.31952 (In Rus)].
- Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Конкина И.Г. Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 62-68.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68. [Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Urazaeva A.I., Konkina I.G. Antitumor effect of manganese, copper and zinc gluconates on the Sp2/0 Ag14 myeloma model in BALB/c mice. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 62-68.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68 (In Rus)].
- Hernroth B., Holm I., Gondikas A., Tassidis H. Manganese inhibits viability of prostate cancer cells. *Anticancer Res J.* 2018; 38(1): 137-145.-DOI: 10.21873/anticancer.12201.
- Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Изучение химических форм меди и марганца в живом организме. *Животноводство и кормопроизводство.* 2020; 103(1): 47-64.-DOI: 10.33284/2658-3135-103-1-47. [Notova S.V., Kazakova T.V., Marshinskaya O.V. The study of the chemical forms of copper and manganese in a living organism. *Animal Husbandry and Feed Production.* 2020; 103(1): 47-64.-DOI: 10.33284/2658-3135-103-1-47 (In Rus)].
- Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., et al. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) и Zn(II). *Химико-фармацевтический журнал.* 2002; 1: 18-25.-DOI: 10.30906/0023-1134-2002-36-1-18-21. [Konkina I.G., Ivanov S.P., Knyazeva O.A., et al. Physico-chemical properties and pharmacological activity of gluconates Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) and Zn(II)]. *Pharmaceutical Chemistry Journal = Himiko-Farmaceuticheskyy Zhurnal.* 2002; 1: 18-25.-DOI: 10.30906/0023-1134-2002-36-1-18-21 (In Rus)].
- Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Манухина Е.Б., et al. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017; 103(7): 808-818.-DOI: 10.1134/S0869813919070045. [Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Manukhina E.B. et al. Violation of the morphofunctional

- state of the adrenal glands in experimental post-traumatic stress disorder in rats: correlation with behavioral markers. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2017; 103(7): 808-818.-DOI: 10.1134/S0869813919070045 (In Rus)].
20. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., et al. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. Москва: Медицина. 2005: 637-651. [Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., et al. Methodological guidelines for the study of the antitumor activity of pharmacological substances. Ed. by R.U. Khabriev. Moscow: Medicine. 2005: 637-651 (In Rus)].
 21. Petrinović S.V, Milošević M.S, Marković D., Momčilović S. Interplay between stress and cancer - A focus on inflammation. *Front Physiol*. 2023; 14: 1119095.-DOI: 10.3389/fphys.2023.1119095.
 22. Zheng Yu., Chang X., Huang Yu., He D. The application of antidepressant drugs in cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023; 157(1): 113985.-DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113985.
 23. Yang Z., Li Z., Guo Z., Ren Yu., et al. Antitumor effect of fluoxetine on chronic stress-promoted lung cancer growth via suppressing kynurenine pathway and enhancing cellular immunity. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 685898.-DOI: 10.3389/fphar.2021.685898.
 24. Yuan K., Zhang C., Pan X., et al. Immunomodulatory metal-based biomaterials for cancer immunotherapy. *Journal of Controlled Release*. 2024; 375: 249-268.-DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.09.008.

Поступила в редакцию / Received / 07.12.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 07.03.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Александровна Князева / Olga A. Knyazeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-4784>; eLibrary SPIN: 3828-3978; Researcher ID (WOS): G-3457-2017; Author ID (Scopus): 7006637251.

Елена Альфредовна Киреева / Elena A. Kireeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6289-4722>; eLibrary SPIN: 6289-4722; Author ID (Scopus): 57773344700.

Альбина Ильясовна Уразаева / Albina I. Urazaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3876-453X>; eLibrary SPIN: 6486-2187.

Сабина Ильясовна Уразаева / Sabina I. Urazaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6417-8671>; eLibrary SPIN: 9239-6795; Author ID (Scopus): 57773169000.

Ирина Григорьевна Конкина / Irina G. Konkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4159-5867>; eLibrary SPIN: 8191-0337; Researcher ID (WOS): J-3927-2016; Author ID (Scopus): 6602467544.





© О.Е. Лавринович¹, А.П. Карицкий¹, Ю.А. Татищева¹, С.А. Кулева^{1,2}

Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста

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

© Olga E. Lavrinovich¹, Andrey P. Karitsky¹, Yuliya A. Tatishcheva¹, Svetlana A. Kulyova^{1,2}

Fertility Preservation in Pre-Pubertal and Pubertal Cancer Female Patients

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

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

Введение. Важным методом сохранения фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста является криоконсервация ткани яичника. Она имеет ряд преимуществ: не требуется стимуляция овуляции и отсрочка в начале полихимиотерапии. В настоящее время техническое совершенствование методик, связанных с лапароскопическим забором, хранением и аутотрансплантацией коры яичников, привело к показателю частоты живорождения от 35 до 40 % у взрослых пациенток с онкологическими заболеваниями. До 2019 г. метод оставался экспериментальным, но благодаря данной манипуляции сегодня в мире рождено уже более 200 детей, что позволило рекомендовать ее как один из основных способов сохранения фертильности. Лапароскопический забор, криоконсервация методом медленной заморозки перед началом специализированного лечения и аутотрансплантация ткани (коркового слоя) яичника после выздоровления в настоящее время может являться золотым стандартом сохранения фертильности для девочек, не достигших полового созревания. Однако в России до настоящего времени не разработан алгоритм реализации методов, критерии отбора, маршрутизация, юридическое сопровождение детей и их родителей (опекунов), нет централизованного криобанка для хранения биологического материала.

Материалы и методы. Протокол клинического исследования инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 18 от 21.09.2023. Настоящая работа представляет собой одноцентровое рандомизированное исследование по сохранению фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста. Планируется проведение скрининга примерно 120 пациентов для рандомизации примерно 50 человек. Популяция исследования — девочки и девушки до 18 лет с онкологическими заболеваниями.

Заключение. Существуют достаточно эффективные, но все еще экспериментальные, методы сохранения фертильности у детей. В случае высокой гонадотоксичности противоопухолевой терапии у девочек возможно рассмотреть заморозку ткани яичника до начала лечения, хранение ее с последующей реимплантацией для восстановления фертильности во взрослом возрасте. Минусом данной манипуляции является инвазивность и необходимость выполнять ее под наркозом; плюсом — процедуру можно проводить

Introduction. Ovarian tissue cryopreservation is an important method for fertility preservation in pre- and pubertal patients. It offers several advantages, including the avoidance of ovulation stimulation and no delay in initiating chemotherapy. Recent advancements in laparoscopic harvesting, storage, and autotransplantation of ovarian cortex tissue have resulted in an estimated live birth rate of 35–40 % in adult cancer patients. Although considered experimental until 2019, the technique has since led to the birth of over 200 children worldwide, solidifying its position as one of the primary fertility preservation methods. Currently, laparoscopic ovarian tissue retrieval, slow-freeze cryopreservation before specialized treatment, and post-recovery autotransplantation of ovarian (cortical) tissue may represent the gold standard for fertility preservation in prepubertal girls. However, Russia has yet to establish a standardized implementation protocol, including selection criteria, patient recruitment guidelines, and legal support for children and their parents (or guardians). Also, the country lacks a centralized cryobank for storing biological material.

Materials and Methods. The clinical study protocol was initiated at the N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology (Ministry of Health of Russia) and approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 16, dated 21.03.2023). This single-center, randomized study investigates fertility preservation methods in pre- and pubertal girls with cancer. Out of 120 screened patients, 50 were randomized for participation. The study population consists of girls under 18 years of age diagnosed with cancer.

Conclusion. Several effective yet still experimental methods exist for fertility preservation in children. For girls facing highly gonadotoxic antitumor therapy, ovarian tissue cryopreservation may be considered before treatment. This involves surgically removing and freezing ovarian tissue for future reimplantation after recovery. This method has disadvantages because it is invasive and requires general anesthesia, as well as advantages, as it can be performed as early as one year of age. An alternative approach, feasible one year after puberty

уже с первого года жизни девочки. Через год после достижения пациенткой полового созревания альтернативным методом может выступать стимуляция овуляции с последующей пункцией фолликулов в яичниках для криоконсервации ооцитов. Метод является малоинвазивным. Изучение актуальности и эффективности процедуры является важнейшей задачей сохранения фертильности детей.

Ключевые слова: девочки; девушки; фертильность; противоопухолевое лечение; криоконсервация ткани яичника; овариальная стимуляция; витрификация ооцитов

Для цитирования: Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 853-862.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2149

✉ Контакты: Кулева Светлана Александровна, Kulevadoc@yandex.ru

Введение

Мейнстримом в противоопухолевом лечении у детей в настоящее время является принцип риск-адаптированного лечения, в основе которого заложена стратификация пациентов на группы риска рецидива злокачественного процесса с персонализированной лекарственной и лучевой нагрузкой в зависимости от прогноза заболевания. Это позволяет уменьшить токсичность лечения, в том числе и гонадную [1, 2, 3]. В данном аспекте чрезвычайно важными представляются вопросы сохранения фертильности как фактора реабилитации и сохранения качества жизни.

На основании рекомендаций ESMO (European society for medical oncology — Европейское общество медицинской онкологии) и ASCO (American society of clinical oncology — Американское общество клинической онкологии) для онкологических пациенток надежным способом сохранения фертильности является криоконсервация ооцитов и эмбрионов до начала противоопухолевой терапии. Метод стимуляции овуляции для получения биологических репродуктивных клеток может быть рекомендован и девочкам после наступления полового созревания, но для детей является экспериментальным. При его выполнении требуется гормональная стимуляция и отсрочка начала лечения примерно на 10–14 дней, поэтому метод не может быть предложен молодым девушкам, клиническая ситуация которых не терпит промедления [4, 5].

Среди экспериментальных технологий сохранения фертильности у детей рассматривается криоконсервация ткани яичника — инвазивная процедура, позволяющая хранить, а в последующем реимплантировать ее в организм выросшей и выздоровевшей женщины. Помимо шанса на деторождение, метод позволяет восстановить репродуктивный гормональный фон. Существенным преимуществом данной процедуры является возможность сохранения фертильности девочкам с первого года жизни [6, 7].

, involves ovarian stimulation followed by follicular puncture for oocyte cryopreservation. While less invasive, this method offers more limited reproductive potential compared to ovarian tissue preservation.

Further studies are essential to evaluate the relevance and efficacy of these techniques, ensuring optimal fertility preservation strategies for pediatric patients.

Keywords: girls; young women; fertility; anticancer treatment; cryopreservation of ovarian tissue; ovarian stimulation; oocyte vitrification

For Citation: Olga E. Lavrinovich, Andrey P. Karitsky, Yuliya A. Tatischeva, Svetlana A. Kulyova. Fertility preservation in pre-pubertal and pubertal cancer female patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 853-862.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2149

До настоящего времени в России нет онкологического учреждения, в котором бы централизованно реализовывались методы по сохранению детской фертильности. Несомненно, для обеспечения высокого уровня консультирования и оказания специализированной помощи необходимы мультидисциплинарные команды специалистов, обладающих высокой профессиональной квалификацией и оснащением.

Цель исследования. Сохранение фертильности у девочек со злокачественными опухолями:

- разработка алгоритма консультирования детей (девочек) и их родителей (опекунов) о рисках потери фертильности в результате противоопухолевой терапии и их маршрутизации;
- оценка востребованности и эффективности методов сохранения фертильности девочек препубертатного и пубертатного периода;
- оценка осложнений в результате реализации предлагаемых методов сохранения фертильности у девочек;
- гистологическая оценка биологического материала на предмет контаминации опухолевыми клетками;
- гистологическая оценка жизнеспособности ткани для криоконсервации и плотности примордиальных фолликулов;
- создание криобанка репродуктивного биологического материала девочек.

Материалы и методы

Протокол клинического исследования «Сохранение фертильности у девочек с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике протоколом № 18 от 21.03.2023.

Настоящая работа представляет собой одноцентровое рандомизированное исследование по сохранению фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста с планируемым проведением высокодозотоксичной противо-

опухолевой терапии. Общая продолжительность исследования и длительность активного участия пациента в исследовании составит около 12 мес.

Планируется проведение скрининга примерно 120 девочек и девушек до 18 лет с онкологическими заболеваниями для рандомизации примерно 50 пациентов с высоким риском ятрогенной преждевременной овариальной недостаточности (> 50 %) и с прогнозируемыми высокими шансами на пятилетнюю выживаемость [30, 31].

При включении в исследование пациенты должны соответствовать всем из перечисленных ниже критериев:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия обоих родителей (опекунов).
2. Подписанная письменная форма информированного согласия ребенка, если ему от 15 до 18 лет.
3. Возраст девочки — от 0 до 18 лет.
4. Гистологически подтвержденные первичные злокачественные опухоли.
5. Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански — 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского — 80–100 % (дети старше 16 лет); ECOG 0–1), для пациентов с опухолями центральной нервной системы допустимо снижение активности по шкалам Карновского/Лански до 30–40 %.
6. При высоком риске контаминации опухолевыми клетками, например лейкозе, нейробластоме, лимфоме Беркитта, следует оптимизировать сроки проведения забора ткани яичника в целях криоконсервации.

Критериями не включения являются:

1. Опухолевое поражение яичника.
2. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.
3. Наличие острого инфекционного заболевания или установленная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
4. Острые психические расстройства.
5. Любые серьезные медицинские состояния или отклонения от нормы результатов лабораторных тестов, которые, по мнению исследователя, препятствуют безопасному участию пациента в исследовании и его завершению.
6. Неспособность предоставить информированное согласие.

Пациенты/родители имеют право прекратить участие в исследовании в любое время и по любой причине.

Исследователь может исключить пациента из исследования по следующим причинам:

- сопутствующее заболевание яичников;
- развитие угрожающих жизни или тяжелых реакций со стороны основного заболевания;

- необходимость применения запрещенных препаратов или методов лечения;

- несоблюдение требований протокола исследования и/или невыполнение предусмотренных исследованием процедур;

- любой случай, когда исследователь считает, что прекращение участия в исследовании соответствует наилучшим интересам пациента.

После того как будет установлено, что пациент отвечает критериям отбора в исследование, ему будет присвоен идентификационный код.

Дизайн исследования

Примерно 25 девочек препубертатного возраста с планируемой высокогонадотоксичной терапией будут отобраны для криоконсервации кортекса яичника. Для этого они будут госпитализированы в стационар для выполнения лапароскопической резекции яичника. Примерно 50 % яичника будет удаляться с противобрыжечной стороны ножницами без электрической коагуляции. Поверхность раны будет промыта для выявления небольших, в основном подкорковых источников кровотечения. Небольшой образец удаленной ткани яичника будет помещен в формалин и передан патологу для исключения контаминации опухолевыми клетками. Девочкам препубертатного возраста из-за небольшого размера яичников возможно удаление яичника целиком.

Во всех случаях обязательным будет проведение патоморфологического контроля фрагмента ткани, предназначенной для криоконсервации, с целью исключения присутствия атипичных клеток и подтверждения нормальной структуры ткани яичника с наличием неповрежденных примордиальных и вторичных фолликулов.

Транспортировка тканей. Удаленная ткань яичника будет помещена в стерильную специализированную транспортную среду и транспортирована к месту обработки при комнатной температуре. Если время транспортировки будет составлять более 30 мин (до 22 ± 2 ч), будет необходимо постоянное охлаждение до 4–8 °С, что может быть обеспечено специальными охлаждающими пакетами и подходящими транспортными контейнерами.

Подготовка и криоконсервация овариального кортекса. После лапароскопического удаления яичника/части яичника ткань будет помещена в чашку Петри; дальнейшие манипуляции выполняются при комнатной температуре в среде Flashing Medium (Origio). При помощи скальпеля будет проведено отделение кортикального слоя толщиной 1 мм. Отделенная ткань будет разрезана на фрагменты примерно 5 × 10 мм,

которые будут помещены в растворы криопротекторов Embryo Freezing Pack (Origio), далее будет проведена эквilibрация в соответствии с прилагаемым к набору сред протоколом. По окончании эквilibрации ткань будет помещена в маркированные данными пациента криопробирки с криопротектором по 3–4 фрагмента в одну пробирку. Замораживание будет проведено методом медленной криоконсервации при помощи программного замораживателя PLANER. Стартовая температура — 20 °С, дальнейшее охлаждение будет выполнено со скоростью 2 °С/мин до температуры –8 °С, при этой температуре будет проведена инициация кристаллизации (сидинг), дальнейшее охлаждение до –30 °С будет проведено со скоростью 0,3 °С/мин, после чего криопробирки будут помещены в жидкий азот для хранения в сосудах Дьюара.

Девочкам старше 15 лет или спустя год после наступления менархе и их родителям (примерно 25 пациенток) будет предоставлен выбор метода сохранения фертильности: криоконсервация кортекса яичника либо проведение овариальной стимуляции. При выборе метода овариальной стимуляции будут использованы рекомбинантные препараты фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), а также агонисты ГнРГ или препараты рекомбинантного хорионического гонадотропина для индукции финального созревания фолликулов.

Стимуляция овуляции будет проводиться по короткому протоколу с антагонистами ГнРГ, с заменного триггера овуляции на агонист ГнРГ с целью снизить вероятность развития осложнений. Замена традиционного триггера овуляции — хорионического гонадотропина человека, на однократное введение агониста ГнРГ приводит к более физиологичному высвобождению эндогенных ЛГ и ФСГ, что снижает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Короткий по продолжительности протокол обладает рядом преимуществ: он позволяет снизить дозу и длительность введения гормональных препаратов, служит профилактикой синдрома преждевременной лютеинизации фолликулов (преждевременная овуляция), который случается приблизительно у 20 % пациенток в протоколах стимуляции без назначения антагонистов ГнРГ.

Гонадотропная стимуляция классически начинается со 2–3-го дня цикла, если позволяет клиническая ситуация. Возможно применение *random-start* — протокола случайного начала, в позднюю фолликулярную фазу или в лютеиновую фазу. Данный протокол актуален для онкологических пациентов, когда нет времени

ориентироваться на день менструального цикла для начала овариальной стимуляции, тем самым обеспечивая своевременное начало противоопухолевого лечения. Он был разработан и внедрен в практику с целью сокращения отсрочки специализированной терапии.

Короткий протокол с антагонистами ГнРГ. Гонадотропины будут вводиться ежедневно с 1–2-го дней или с любого дня менструального цикла в индивидуальной эффективной суточной дозе; на 5–6-й дни введения гонадотропинов или при достижении диаметра доминантного фолликула в 14 мм будет добавлено введение антагониста ГнРГ в суточной дозе 0,25 мг до дня триггера овуляции; триггер овуляции, препарат рекомбинантного хорионического гонадотропина или препарат агониста ГнРГ в дозе 0,1 мг, будет введен при достижении 2–3 фолликулами диаметра 16–20 мм.

Мониторинг фолликулогенеза. Это контроль ответа яичников на гормональную стимуляцию. В большинстве случаев он включает УЗИ органов малого таза, которое проводится с целью динамического наблюдения за ответившими на стимуляцию фолликулами, отслеживания динамики их роста, что необходимо для своевременного введения препаратов, в том числе триггера овуляции и назначения даты пункции. Получение и криоконсервация 12–20 зрелых яйцеклеток позволит значительно повысить шансы на деторождение [8].

Забор материала. Манипуляция будет производиться под внутривенным наркозом трансвагинально под контролем ультразвукового аппарата с помощью тончайшей иглы, предназначенной для выполнения пункции фолликула. Если девочка — девственница, то она и ее родители будут проинформированы о необходимости проведения хирургической дефлорации. Аспирированная фолликулярная жидкость будет исследована под стереомикроскопом с целью обнаружения ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК). ОКК будут промыты в среде Flashing Medium (Origio) и перенесены в культуральную чашку со средой Universal IVF Medium (Origio). Через 90 мин культивирования будет проводиться денудация (удаление клеток кумулюса) с помощью среды SynVibro Hyadase (Origio), после чего будет оценена зрелость ооцитов. Для криоконсервации используют зрелые ооциты, находящиеся на стадии метафазы II мейоза (МII). Отобранные для криоконсервации ооциты будут инкубированы еще 30 мин, после чего будет проведена их криоконсервация методом витрификации [9] при помощи сред и носителей фирмы Kitazato (Япония) согласно прилагаемому к набору сред протоколу. Хранение витрифицированных ооцитов будет осуществляться в

сосудах Дьюара с жидким азотом до момента, когда пациентка примет решение о реализации своей репродуктивной функции [9].

Методы исследования

Образцы для указанных ниже лабораторных тестов будут отправлены в лабораторию НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для анализа.

- Общий анализ крови.
- Биохимические анализы (сыворотки или плазмы).
- Коагуляционные тесты крови.
- Серологический тест на вирус Эпштейна — Барр и/или полимеразная цепная реакция (ПЦР) на вирус Эпштейна — Барр.
- Серологический анализ на ВИЧ, вирус гепатита В и С.
- Общий анализ мочи.
- Анализ крови на гормоны: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, антимюллеров гормон (АМГ), игибин В.
- Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых путей.
- Исследование методом ПЦР микрофлоры урогенитального тракта для обнаружения основных возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*), у девочек с половыми контактами в анамнезе.

– Онкоцитологический мазок шейки матки у девочек с половыми контактами в анамнезе.

– Гистологическое исследование тканей резецированного яичника.

До выполнения любых оценок и процедур в рамках исследования все пациенты будут обязаны подписать и датировать одобренную локальным этическим комитетом действующую форму информированного согласия. Все нижеперечисленные оценки должны быть выполнены в течение 28 дней до запланированного вмешательства:

- письменное информированное согласие;
- предварительный анализ критериев включения и исключения;
- регистрация демографических данных (дата рождения, пол и расовая/этническая принадлежность);
- регистрация полного медицинского анамнеза;
- подтверждение отсутствия в анамнезе сведений о ВИЧ, гепатите В или С.
- ЭКГ в 12 отведениях.
- подтверждение/документальная регистрация точного диагноза в соответствии с медицинским анамнезом и медицинской документацией;
- стадия заболевания по классификации, принятой для данной нозологической формы.

Статистическая обработка результатов исследования

Вся собранная информация будет внесена в базу данных в программе Excel. Статистическая обработка проводится с использованием программного обеспечения Statistica.

В ходе анализа будут использоваться следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения для непрерывных переменных и частотные и процентные значения для категориальных переменных.

Наблюдение в динамике

Профилактические осмотры девочек и девушек гинекологом и эндокринологом проводятся в возрасте 3, 6–7, 12, 14, 15, 16 и 17 лет включительно.

На осмотрах необходимо оценить половое созревание по Таннеру. В комплекс физикального обследования детей, не живущих половой жизнью, будет включен осмотр наружных половых органов, дополненный, по показаниям, вагиноскопией и ректоабдоминальным исследованием.

Гормональный профиль будет оцениваться по комплексу содержания гонадотропных (ЛГ, ФСГ, ПЛ — пролактин), половых (ЭД — эстрадиол, ПГ — прогестерон, ТС — тестостерон), тиреоидных (ТЗ — трийодтиронин) и кортикостероидных гормонов, их соотношений (ЛГ/ФСГ, ЭД/ПГ) и функциональных взаимосвязей (ЛГ-ФСГ, ЛГ-ЭД, ЛГ-ПГ, ФСГ-ЭД, ФСГ-ПГ, ЭД-ПГ) I-ю и II-ю фазы менструального цикла.

Обсуждение

Яичник человека содержит ограниченный пул примордиальных фолликулов, максимальное их количество — на пятом месяце внутриутробного развития, и далее их число снижается по мере увеличения возраста девочки. Число фолликулов в яичниках составляет порядка 2 млн при рождении, а на момент наступления менархе эта цифра снижается до 500 тыс., остальные фолликулы подвергаются атрезии. Скорость потери фолликулов увеличивается от внешних воздействий, под влиянием химиотерапии или лучевой терапии может произойти полное истощение пула [10, 11].

Наиболее чувствительными к повреждающему действию цитостатиков являются клетки, в которых происходит митотическое деление и активный рост: в яичниках это растущие преантральные и антральные фолликулы. Среди цитостатиков алкилирующие агенты обладают наибольшим токсическим действием на яични-

ки. Они вызывают массивную потерю фолликулов, генетические повреждения в растущих примордиальных фолликулах. По данным литературы, есть несколько предположительных механизмов повреждающего действия алкилирующих агентов на яичники. Первый — сосудистый: цитостатики повреждают кровеносные сосуды в кортикальном и медуллярном слоях яичников, тем самым приводя к облитерации и фиброзу кортикального слоя яичников, уменьшению секреции эндотелиального фактора роста и уменьшению микрососудистой сети. Данные патологические изменения могут усугублять потерю фолликулов и ускорять старение яичников. Второй — так называемый «феномен выгорания»: циклофосфамид активирует фосфатидилинозитол-3-киназный сигнальный путь, который, в свою очередь, вызывает преждевременную активацию первичных фолликулов, способствуя «выгоранию» — преждевременному истощению пула фолликулов [12]. Однако серия аутопсий девочек, умерших от острого лимфобластного лейкоза, леченных с использованием цитостатиков (цитарабина, циклофосфамида, L-аспарагиназы, 6-меркаптопурина, винкристина) и глюкокортикостероидов, не показала серьезных повреждений яичников, в том числе нарушений развития и роста фолликулов [13]. Таким образом, цитостатические повреждения яичников вызываются множественными патогенетическими механизмами.

Наибольшим гонадотоксичным потенциалом обладают такие алкилирующие агенты, как бусульфан, ломустин, прокарбазин и циклофосфамид. Их повреждающее действие не зависит от фазы клеточного цикла. Алкилирующие агенты входят в состав схем химиотерапевтического лечения для первой линии терапии злокачественных опухолей у детей. Таксаны, антрациклины обладают умеренной гонадотоксичностью. Минимальную гонадотоксичность имеют винкаалкалоиды (винкристин, винбластин) и антиметаболиты (фторпиримидины, метотрексат). Однако при терапии цитостатики вводят чаще всего в комбинациях, что исключает оценку индивидуального повреждающего действия каждого препарата [14]. Кроме того, на гонадотоксичный эффект влияет овариальный резерв конкретной пациентки до начала терапии, общая доза цитостатика, плотность дозы. В связи с этим даже препараты с низкой гонадотоксичностью при длительном использовании могут значительно снижать функцию яичников.

К лучевой терапии наиболее чувствительны клетки в активной фазе деления по причине активной репликации ДНК. Ооциты — исключение из этого правила. Ооциты находятся в

профазе первого мейотического деления, однако при этом они чувствительны к воздействию излучения. Эффективная стерилизующая доза фракционированной лучевой терапии, ведущая к необратимому повреждению яичников у 97,5 % пациенток, уменьшается по мере взросления девочки. Так, при рождении эта доза составляет 20,3 Гр, в 10 лет — 18,4 Гр, в 20 — 16,5 Гр, в 30 — 14,3 Гр. Посредством математической модели В. Wallace и соавт. (2005) рассчитали возраст наступления преждевременной менопаузы у женщин, получавших лучевую терапию от 1 Гр до эффективной стерилизующей дозы в возрасте от 0 до 50 лет. Так, при одномоментной дозе 3, 6, 9 или 12 Гр в возрасте 10 лет преждевременная менопауза наступит в 36,7, 26,5, 19,7 и 15,3 года соответственно [15].

Известно, что пациентки, у которых случилась острая яичниковая недостаточность, чаще подвергались лучевой терапии на область живота и малого таза. Половина из них получила суммарную дозу как минимум в 10 Гр на область яичников. По результатам данного исследования, воздействие прокарбазина и циклофосфамида в возрасте 13–20 лет и увеличение дозы лучевой терапии были независимыми факторами развития острого преждевременного истощения яичников [16].

Лучевая терапия на область малого таза у детей, помимо преждевременного истощения яичников, ведет к нарушению функционирования матки и придатков, приводя к облитерации и склерозу кровеносных сосудов эндометрия и миометрия, повреждению железистого и стромального компонентов эндометрия с разрушением стволовых клеток его базального слоя. Последствия проявляются в виде уменьшения объема матки, что приводит к нарушению имплантации плодного яйца, а при наступлении беременности — к расстройству нормального функционирования плаценты, ухудшению маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, нарушению роста и развития плода [16].

W. Wallace и соавт. (1989) описали 38 пациенток, подвергшихся лучевой терапии на всю брюшную полость в детском возрасте в дозе суммарно 20–30 Гр, 27 из которых имели задержку полового развития во взрослом возрасте, 10 — преждевременную менопаузу (медиана возраста — 23,5 года). Среди 38 пациенток не было рождения живых детей, все беременности завершались самопроизвольным абортом во втором триместре [17]. При включении в поле облучения структур мозга, например, при облучении кольца Пирогова — Вальдейера, в дальнейшем возможны нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и, как следствие, расстройство полового развития.

Преждевременная недостаточность яичников встречается у женщин, переживших лечение онкологического заболевания в детском возрасте, всего от 6 до 9 % в когортах Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Однако исследования демонстрируют, что для женщин, пролеченных в детском возрасте от злокачественных опухолей, крайне важен возраст наступления первой беременности: если беременность не наступила до 30 лет, шансы на самостоятельное зачатие в более старшем возрасте значительно снижаются в сравнении с их здоровыми сверстницами [16]. Большинство пациенток с онкологическим заболеванием в анамнезе способны сохранить репродуктивную функцию, но раньше, чем здоровая популяция женщин, вступают в менопаузу, что влечет сокращение продолжительности репродуктивного окна. В данном аспекте с молодыми женщинами обязательно должен обсуждаться повышенный риск клинического бесплодия из-за преждевременного критического снижения овариального резерва в наиболее активный репродуктивный период, до 24 лет [18].

В настоящее время существуют методы медикаментозной гонадопротекции, такие как использование агонистов ГнРГ или оральных контрацептивов, которые снижают активные функциональные процессы в репродуктивных органах, васкуляризацию яичников и миометрия, статистически достоверно снижают вероятность развития вторичной аменореи после завершения лечения, но могут быть использованы только у уже репродуктивно зрелых девочек, не являются методом сохранения фертильности и альтернативой криоконсервации биологического репродуктивного материала [19, 18, 20, 21].

Методики экранирования яичников, применяемые у взрослых женщин при облучении пахово-подвздошной зоны, технически невыполнимы у детей. Транспозиция яичников — метод, предполагающий перенос яичников за пределы поля облучения, выполняется при лапаротомном или лапароскопическом оперативном вмешательстве. Однако в отдаленной перспективе он не дает преимуществ в виде уменьшения частоты возникновения преждевременного истощения яичников и патологии беременности [22].

Актуальным методом сохранения фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста является криоконсервация ткани яичника. Она имеет ряд преимуществ: не требует введения гонадотропных препаратов и отсрочки противоопухолевого лечения. В настоящее время техническое совершенствование методов, связанных с лапароскопическим забором, хранением и аутотрансплантацией коры яичников, привело к расчетному показателю частоты живорождения от 35 до 40 %. До 2019 г. метод оставался экс-

периментальным, но сегодня в мире уже более 130 детей рождено с коэффициентом зачатия 30 %, что позволило рекомендовать его как один из основных для сохранения фертильности для взрослых женщин с онкологическим заболеванием. Лапароскопический забор, криоконсервация методом медленной заморозки перед началом специализированного лечения и ауто-трансплантация ткани (коркового слоя) яичника после выздоровления в настоящее время могут быть золотым стандартом сохранения фертильности для девочек, не достигших полового созревания. После выздоровления ткань коркового слоя яичника может быть лапароскопически ауто-трансплантирована в брюшную полость молодой женщины, что создаст ей репродуктивный гормональный фон, восстановит фолликулярный резерв и, возможно, способность к самостоятельному зачатию и рождению ребенка.

Для девочек 15 лет или через год после менархе методом выбора может служить стимуляция яичников с последующей пункцией фолликулов для криоконсервации ооцитов — менее инвазивный, но ограниченный количеством полученных ооцитов.

Биологический материал (овариальная ткань или ооциты) может храниться в жидком азоте (при $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$) неограниченное количество времени до момента выздоровления ребенка, снятия его с диспансерного учета, наступления периода полового созревания и возникновения планов на репродуктивную реализацию.

С целью сохранения фертильности у девочек-подростков обсуждается метод вспомогательных репродуктивных технологий IVM (*in vitro maturation* — созревание вне организма), который представляет собой извлечение из фолликулов в ходе трансвагинальной пункции незрелых ооцитов в любой день менструального цикла и без гормональной стимуляции, которые культивируют для дозревания и далее замораживают. В настоящее время IVM используется как альтернативный вариант сохранения фертильности, когда проведение стимуляции овуляции невозможно или сопряжено с осложнениями, например, с развитием синдрома гиперстимуляции яичников. Метод ценен, так как позволяет отказаться от введения гормональных препаратов, быстро реализуется, совершенствуется и находит все большее применение в клинической репродуктивной практике, но имеет более низкие показатели получения зрелых ооцитов и их оплодотворения, чем при проведении овариальной стимуляции [4, 23].

Множество публикаций посвящено возможностям сочетать методы, дополняя один другим, тем самым повышая эффективность сохранения фертильности. Например, криокон-

сервацию ткани яичника можно совместить с методом ОТО — IVМ (*ovarian tissue oocyte in vitro maturation* — созревание ооцитов *in vitro*, полученных из ткани яичника), который обеспечит криоконсервацию дополнительного биологического материала. Также ооциты могут быть извлечены из пораженного опухолью яичника и при этом, после дозревания, способны к оплодотворению, что повышает шансы на деторождение [25, 26].

Заключение

Относительная пятилетняя выживаемость для всех видов детских злокачественных новообразований составляет свыше 80 %. Высокий риск потери фертильности может быть оценен перед планированием лечения. Дети и их родители должны быть консультированы по рискам потери фертильности до начала противоопухолевой терапии [27, 28]. Однако до настоящего времени отсутствуют международные руководства по сохранению фертильности детей, четкие критерии отбора пациентов, достоверные данные о безопасности и эффективности методов, алгоритмы транспортировки биологического материала и существует множество других нерешенных проблем [29].

Мы предполагаем, что применение метода криоконсервации кортекса яичника как основного способа сохранения овариального резерва девочек позволит в будущем, после выздоровления, с эффективностью 70–95 % восстановить функцию яичников, что обеспечит репродуктивный гормональный фон молодой женщине и должное качество жизни. Кроме того, по последним научно-исследовательским данным, мы можем рассчитывать на 44 % наступления беременности как естественным путем, так и с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий, и 19–32 % живорождений [32].

Онкофертильность у девочек и молодых женщин с высокой вероятностью ятрогенной утраты способности к деторождению должна быть приоритетом здравоохранения для сохранения качества жизни в долгосрочной перспективе.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 16 от 21.03.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No 16 dated 21.03.2023.

Финансирование

Исследование будет проведено при поддержке Благотворительного фонда Константина Хабенского.

Funding

The study will be performed with the support of the Konstantin Khabensky Charitable Foundation.

Участие авторов

Лавринович О.Е. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Карицкий А.П. — идея публикации, написание статьи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Татищева Ю.А. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Кулева С.А. — обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Lavrinovich O.E. — conducted a review of publications related to the article's theme, performed technical editing, and approved the final version of the manuscript. She consents to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

Karitsky A.P. — conceived the idea for the publication, wrote the article, and approved the final version of the manuscript. He consents to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

Tatishcheva Yu.A. — conducted a review of publications related to the article's theme, performed technical editing, and approved the final version of the manuscript. She consents to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

Kulyova S.A. — conducted a review of publications related to the article's theme, performed scientific editing, and approved the final version of the manuscript. She consents to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кольгин Б.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. Б.А. Кольгин, С.А. Кулева. СПб.: Гиппократ. 2011; 184. [Kolygin B.A. Consequences of antitumor therapy in children. B.A. Kolygin, S.A. Kuleva. St. Petersburg: Gippokrat. 2011; 184 (In Rus)].
2. Farland L.V., Stern J.E., Hwang S.S., et al. History of cancer and fertility treatment outcomes: a registry linkage study in

- Massachusetts. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39(2): 517-526.-DOI: 10.1007/s10815-021-02376-x.
3. Cherven B., Quast L.F., James L., et al. Contraceptive methods and fertility testing in young adult survivors of childhood cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2023; 40(10): 2391-2400.-DOI: 10.1007/s10815-023-02908-7.
 4. Tucci C.D., Galati G., Mattei G., et al. Fertility after cancer: risks and successes. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (10): 2500.-DOI: 10.3390/cancers14102500.
 5. Rodriguez-Wallberg K.A., Jiang Y., Lekberg T., et al. The late effects of cancer treatment on female fertility and the current status of fertility preservation — a narrative review. *Life (Basel).* 2023; 13(5): 1195.-DOI: 10.3390/life13051195.
 6. Chen L., Dong Z., Chen X. Fertility preservation in pediatric healthcare: a review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1147898.-DOI: 10.3389/fendo.2023.1147898.
 7. Halpern J.A., Das A., Faw C.A., et al. Oncofertility in adult and pediatric populations: options and barriers. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(2): 227-238.-DOI: 10.21037/tau.2019.09.27.
 8. Plancha C.E., Kovačić B. From glass to life: a commentary on the assessment of the reproductive potential of cryopreserved human oocytes. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39(9): 1993-1996.-DOI: 10.1007/s10815-022-02565-2.
 9. Liang T., Motan T. Mature oocyte cryopreservation for fertility preservation. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 951: 155-161.-DOI: 10.1007/978-3-319-45457-3_13.
 10. Albamonte M.I., Albamonte M.S., Bou-Khair R.M., et al. The ovarian germinal reserve and apoptosis-related proteins in the infant and adolescent human ovary. *J Ovarian Res.* 2019; 12: 22.
 11. Jiang M., Gao Y., Qu T., Ji Y., et al. Dose inhibin B or anti-Müllerian hormone relate to precocious puberty in girls? result of a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2023; 16: 227.-DOI: 10.1186/s13048-023-01302-2.
 12. Busnelli A., Vitagliano A., Mensi L., et al. Fertility in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2020; 41(1): 96-112.-DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.02.008.
 13. Torella M., Riemma G., De Franciscis P., et al. Serum anti-müllerian hormone levels and risk of premature ovarian insufficiency in female childhood cancer survivors: systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2021; 13(24): 6331.-DOI: 10.3390/cancers13246331.
 14. Oktem O., Kim S.S., Sele U., et al. Ovarian and uterine functions in female survivors of childhood cancers. *Oncologist.* 2018; 23(2): 214-224.
 15. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F., et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 3(62): 738-744.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.038.
 16. Dijk M., Leeuwen F.E., Overbeek A., et al. Pregnancy, time to pregnancy and obstetric outcomes among female childhood cancer survivors: results of the DCOG LATER-VEVO study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(6): 1451-1462.
 17. Wallace W.H., Shalet S.M., Crowne E.C. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis. *Clin Oncol.* 1989; 2(1): 75-79.-DOI: 10.1016/s0936-6555(89)80039-1.
 18. van Dorp W., Mulder R.L., Kremer L.C.M., et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from/ the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group in collaboration with the pancareSURF consortium. *J Clin Oncol.* 2016; 34(28): 3440-3450.
 19. Arecco L., Ruelle T., Martelli V., et al. How to protect ovarian function before and during chemotherapy? *J Clin Med.* 2021; 10(18): 4192.-DOI: 10.3390/jcm10184192.
 20. Lambertini M., Boni L., Michelotti A., et al. Final analysis of the PROMISE-GIM6 phase III trial assessing GnRH agonist use during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function in premenopausal patients with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 516.-DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.516.
 21. Matsumoto M., Shinohara O., Ishiguro H., et al. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 1999; 5(80): 452-454.-DOI: 10.1136/adc.80.5.452.
 22. Fernandez-Pineda I., Davidoff A.M., Lu L., et al. Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2018; 65(9): e27232.
 23. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril.* 2017; 108(3): 407-15.e11.-DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.024.
 24. De Roo C., Tilleman K. In vitro maturation of oocytes retrieved from ovarian tissue: outcomes from current approaches and future perspectives. *J Clin Med.* 2021; 10(20): 4680.
 25. Segers I., Bardhi E., Mateizel I., et al. Live births following fertility preservation using in-vitro maturation of ovarian tissue oocytes. *Human Reproduction.* 2020; 35(9): 2026-2036.-DOI: 10.1093/humrep/deaa175.
 26. Sirait B., Jusuf A.A., Wiweko B., et al. Potential use of immature oocyte to improve fertility preservation outcome: a narrative review. *J Hum Reprod Sci.* 2022; 15(1): 3-11.-DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_112_21.
 27. Klipstein S., Fallat M.E., Savelli S. Committee on bioethics; section on hematology/oncology; section on surgery. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations. *Pediatrics.* 2020; 145(3): e20193994.-DOI: 10.1542/peds.2019-3994.
 28. Patrinos D., Knoppers B.M., Laplante D.P., et al. Sharing and safeguarding pediatric data. *Front Genet.* 2022; 13: 872586.-DOI: 10.3389/fgene.2022.872586.
 29. Lau L.Sh., Allingham C., Anazodo A., et al. The Australian New Zealand Consortium in children, adolescents, and young adults oncofertility action plan. 2024.-DOI: 10.1002/pbc.31041.
 30. Wallace W.H., Smith A.G., Kelsey T.W., et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol.* 2014; 15(10): 1129-36.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70334-1.
 31. Takae S., Furuta S., Iwahata H., et al. Cryopreservation of paediatric ovarian tissue with an updated version of the Edinburgh criteria for appropriate patient selection. *Reprod Biomed Online.* 2022; 44(4): 667-676.-DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.10.009.
 32. Su H.I., Lacchetti Ch., Letourneau J., et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2025; 00: 1-28.-DOI: 10.1200/JCO-24-02782.

Поступила в редакцию / Received / 30.08.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 16.03.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>;
SPIN-code: 7239-5933.

Андрей Петрович Карицкий / Andrey P. Karitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>; eLibrary
AuthorID: 338551.

Юлия Александровна Тагищева / Yuliya A. Tatishcheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>.

Светлана Александровна Кулева / Svetlana A. Kulyova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>;
SPIN-code: 3441-4820.





© А.П. Карицкий¹, О.Е. Лавринович¹, Ю.А. Татищева¹, С.А. Кулева^{1,2}

Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста

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

© Andrey P. Karitsky¹, Olga E. Lavrinovich¹, Julia A. Tatischeva¹, Svetlana A. Kulyova^{1,2}

Fertility Preservation in Pre-Pubertal and Pubertal Cancer Male Patients

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. *Ex juvantibus* доказано, что противоопухолевое лечение, включающее различные высокотоксичные опции, негативно влияет на репродуктивную функцию. Немалые гонадотоксичные отдаленные последствия несет и терапия, проведенная по поводу злокачественных опухолей в детском возрасте. Существующие методики сохранения фертильности у детей и подростков, а именно широко используемые методы криоконсервации зрелых ооцитов (у девочек) и спермы (у мальчиков) невыполнимы до полового созревания. Например, наиболее распространенным методом сохранения фертильности у мужчин является криоконсервация спермы. У мальчиков препубертатного возраста возможно применение криоконсервации ткани яичка, которая преследует несколько целей: определить краткосрочные и долгосрочные осложнения биопсии яичек у этой группы пациентов; определить влияние потенциально гонадотоксического лечения на последующую репродуктивную функцию и фертильность; адаптировать критерии отбора для будущих пациентов путем постоянной стратификации рисков фертильности на полученные диагнозы и методы лечения; информировать пациентов и их семьи о разработках, которые могут позволить им использовать свои ткани в будущем.

Материалы и методы. Протокол клинического исследования инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 18 от 21.03.2023. Данный анализ представляет собой одноцентровое исследование по сохранению фертильности у мальчиков препубертатного и пубертатного возраста. Популяция исследования — мальчики и юноши до 17 лет с онкологическими заболеваниями.

Заключение. На сегодняшний день методы сохранения фертильности мальчиков препубертатного возраста носят только экспериментальный характер и не имеют стандартов. Данное исследование направлено не только на создание криобанка биологического материала, но и совершенствование методов выделения и культивирования сперматогонимальных стволовых клеток и криоконсервации с целью восстановления сперматогенеза, а также на оценку безопасности самой инцизионной биопсии яичка мальчиков.

Introduction. *Ex juvantibus* confirms that anticancer therapies involving highly toxic agents adversely impact reproductive function. Treatments for childhood malignancies carry equally significant gonadotoxic long-term effects. Current fertility preservation techniques for children and adolescents, particularly the widely used cryopreservation of mature oocytes (in girls) and sperm (in boys), remain unfeasible prior to puberty. In males, sperm cryopreservation represents the most common preservation method. For prepubertal boys, testicular tissue cryopreservation serves multiple purposes: assessing short- and long-term testicular biopsy complications; evaluating the effects of gonadotoxic treatments on future reproductive capacity; refining patient selection criteria through ongoing fertility risk stratification based on diagnosis and treatment protocols; and updating patients and families about scientific advances enabling potential future tissue utilization.

Materials and Methods. The clinical study protocol was developed at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Ministry of Health, Russia) and approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 18, March 21, 2023). This single-center study focuses on fertility preservation in prepubertal and pubertal boys aged under 17 years with cancer diagnoses.

Conclusion. Current fertility preservation methods for prepubertal boys remain experimental without established standards. Our study pursues the objective to establish a biological cryobank, to refine techniques for spermatogonial stem cell isolation, cultivation and cryopreservation to restore spermatogenesis, and to evaluate the safety of testicular incisional biopsy in this population.

Ключевые слова: мальчики; юноши; фертильность; противоопухолевое лечение; онкофертильность; криоконсервация ткани яичка; криоконсервация сперматозоидов

Для цитирования: Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А., Кулева С.А. Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 863-873.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2148

✉ Контакты: Лавринович Ольга Евгеньевна, olgalav1973@mail.ru

Keywords: boys; adolescents; anti-cancer therapy; oncofertility; testicular tissue cryopreservation; sperm cryopreservation

For Citation: Andrey P. Karitsky, Olga E. Lavrinovich, Julia A. Tatischeva, Svetlana A. Kulyova. Fertility preservation in pre-pubertal and pubertal cancer male patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 863-873.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2148

Введение

В связи с улучшением результатов лечения во всех странах увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты терапии и другим манипуляциям по поводу той или иной формы злокачественного заболевания. Данная популяция представляется уникальной, так как позволяет изучать отдаленные последствия применявшегося противоопухолевого лечения (лучевой терапии (ЛТ), полихимиотерапии (ПХТ), то есть своеобразной «платы за жизнь» по выражению А. Meadows, которая была одной из первых исследователей этой проблемы, организовав Late Effects Study Group [1, 2]. Одной из целей современной противоопухолевой терапии у детей является ее деэскалация в группах с благоприятным прогнозом с целью уменьшения отдаленных последствий, в том числе снижения гонадотоксичности [3, 4].

С рождения и до момента полового созревания в яичках мальчиков можно обнаружить лишь незрелые клетки Сертоли и Лейдига, сперматогонии [5]. Низкий пролиферативный потенциал данных клеток не защищает их от цитотоксического действия химиопрепаратов в случае необходимости их использования. Об этом свидетельствуют публикации группы по изучению выживаемости после рака (CCSS — Childhood cancer survivor study), в которых доказано снижение фертильности именно в когорте пациентов со злокачественными опухолями, диагностированными и пролеченными в возрасте от 15 до 20 лет. Напротив, мальчики, которым в период проведения ПХТ и/или ЛТ было меньше 4 лет, во взрослом возрасте имели гораздо больше проблем с зачатием [6].

В настоящее время уже разработаны способы сохранения гамет (сперматозоидов), эмбрионов, репродуктивных клеток (суспензии тестикулярных клеток) и тканей (ткани тестикул), что позволяет обеспечить долгосрочное хранение биологических образцов (клеток и тканей) вне организма [7, 8].

В рекомендациях ISFP (International society of fertility preservation — Международного общества по сохранению фертильности) предусмотрено обязательное информирование всех детей и их родителей об осложнениях противоопухо-

левого лечения (ранних и поздних), в том числе и о возможности сохранения и/или защиты фертильной функции [9].

На сегодняшний день основным методом сохранения фертильности является криоконсервация спермы, собранной до начала лечебной программы. При использовании криоконсервированной спермы частота оплодотворения и живорождения по литературным данным составляет 62 %, что сопоставимо со здоровой популяцией [10]. Сбор спермы осуществляется путем мастурбации, эффективность которой можно оценить только начиная с возраста 13–14 лет [11].

Критерии отбора для забора и криоконсервации спермы:

- молодые люди, достигшие половой зрелости, находящиеся на стадии Таннера > 2 и имеющие объем яичка > 8–10 мл, в их сперме можно обнаружить зрелые сперматозоиды;
- возможность самостоятельного получения эякулята подростком путем мастурбации.

Экспериментальными для детей методами сохранения фертильности являются электроэякуляция спермы, а также пункция ткани яичка с целью извлечения спермы [12]. Выбор метода оплодотворения определяется показателями эякулята после размораживания (внутриматочная инсеминация, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).

Для мальчиков в постпубертатном периоде криоконсервация спермы представляет собой надежный метод сохранения фертильности и должен предлагаться в качестве первой линии даже при наличии небольшого количества или единичных сперматозоидов в эякуляте [13].

У пациентов с неясным половым развитием (10–12 лет) целесообразно провести гормональную оценку и физикальное обследование или УЗИ для определения объема яичек. Исследование ночной мочи на наличие сперматозоидов (сперматурия) может использоваться как неинвазивный показатель половой зрелости.

Стандартов и регламента по сохранению репродуктивной функции у мальчиков до наступления пубертатного возраста нет. С 2002 г. в качестве способа сохранения фертильности для данной категории пациентов рассматривается

криоконсервация фрагментов незрелой ткани яичка [14]. Хотя данный метод и по настоящее время остается экспериментальным, он предлагается мировым медицинским сообществом как единственный для сохранения фертильности для мальчиков препубертатного периода [15]. С 2002 г. в 16 центрах Европы, Австралии и США у более чем 3 тыс. пациентов в возрасте до 18 лет со злокачественными (60,4 %) и незлокачественными заболеваниями (39,6 %) криоконсервирована ткань тестикул [16]. Обнадёживает получение положительных результатов исследований на млекопитающих. В 2019 г. аутотрансплантация незрелых тканей яичка макаки способствовала дифференцировке половых клеток, восстановлению репродуктивного гормонального статуса и производству спермы, что привело к рождению детеныша с помощью оплодотворения яйцеклетки методом ИКСИ [10]. В 2024 г. C.F.S. Jensen и соавт. опубликовали отчет об успешной аутотрансплантации фрагментов ткани яичка под кожу мошонки у мужчины 31 года с необструктивной азооспермией после проведенной ранее попытки получения сперматозидов методом микродиссекции (mTESE — *microdissection testicular sperm extraction*) [17]. Гистологический и иммуногистохимический анализ фрагментов ткани, извлеченных через 6 мес., продемонстрировал выживаемость трансплантата с неповрежденными прозрачными канальцами и нормальной организацией клеток. Клетки Сертоли и сперматоциты с нормальной морфологией располагались вблизи базальной мембраны, но восстановления продукции сперматозоидов не наблюдалось, что, по предположению авторов, было связано с уже существующей сперматогенной недостаточностью [17].

Реализация данного метода для детей требует решения этических, юридических, клинических и экспериментальных проблем: согласие ребенка и родителей на экспериментальную процедуру; отсутствие клинических результатов; неопределенный риск потери/утраты еще не реализованной фертильности; оптимизация сбора, транспортировки и криоконсервации биологических образцов; стандартизация протоколов; потенциальный риск контаминации опухолевыми клетками; определение параметров показаний, противопоказаний к реализации методов, режимов интервальной оценки гормонального статуса ребенка; методов выделения, культивации и аутотрансплантации сперматогонических стволовых клеток, аутотрансплантации ткани яичек, *in vitro* сперматогенез и многих других [18].

Целью является сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста. Задачи исследования:

- разработка алгоритма консультирования детей (мальчиков и юношей) и их родителей (опекунов) о рисках потери фертильности в результате противоопухолевой терапии и их маршрутизации;

- оценка востребованности и эффективности методов сохранения фертильности мальчиков препубертатного и пубертатного периода;

- оценка осложнений в результате реализации предлагаемых методов сохранения фертильности у мальчиков;

- гистологическая оценка биологического материала на предмет контаминации опухолевыми клетками;

- гистологическая оценка жизнеспособности ткани для криоконсервации спермы;

- создание криобанка репродуктивного биологического материала мальчиков.

Материалы и методы

Протокол клинического исследования «Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрен локальным комитетом по этике № 18 от 23.03.2023.

Настоящая работа представляет собой одноцентровое исследование по сохранению фертильности у мальчиков препубертатного и пубертатного возраста с планируемым проведением высоконадотоксичной противоопухолевой терапии. Общая продолжительность исследования и длительность активного участия пациента в исследовании составит около 12 мес.

Сюда планируется включить примерно 50 пациентов, способных к мастурбации с целью криоконсервации спермы, и 25 пациентов в препубертатном и в пубертатном возрасте, не способных к мастурбации, с целью криоконсервации ткани тестикул. Учитывая риск потери фертильности около 50 % [20] и необходимость достижения более 90 % фертильности с помощью репродуктивных технологий, мультикогортный нерандомизированный характер исследования при уровне альфа-ошибки 0,05 и мощности исследования 80 %, в каждую когорту необходимо включать не менее 25 человек. С учетом постановки задачи отработки алгоритма консультирования пациентов и применения различных технологий, для пациентов пубертатного возраста запланировано две когорты.

Популяция исследования — мальчики и юноши до 17 лет с онкологическими заболеваниями.

При включении в исследование пациенты должны соответствовать всем из перечисленных ниже критериев:

1. Подписанная письменная форма информированного согласия обоих родителей (опекунов).

2. Подписанная письменная форма информированного согласия ребенка, если ему от 15 до 17 лет.

3. Возраст мальчика — от 0 до 17 лет.

4. Возраст мальчика — от 15 до 17 лет, в случае невозможности забора эякулята (анэякуляция) или отсутствия сперматозоидов в эякуляте.

5. Наличие гистологически подтвержденной первичной злокачественной опухоли, необходимость проведения гонадотоксичной терапии.

6. Общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Лански — 80–100 % (дети до 16 лет), по шкале Карновского — 80–100 % (дети старше 16 лет). ECOG — 0-1), для пациентов с опухолями центральной нервной системы допустимо снижение активности по шкалам Карновского/Лански до 30–40 %.

7. Достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ — в пределах нормы, объем форсированного выдоха (ОФВ)₁ > 75 % верхней границы нормы (ВГН);

8. Адекватная функция печени (АЛТ ≤ 2,5 * ВГН, АСТ ≤ 2,5 * ВГН), почек (креатинин < 1,5 * ВГН), красного костного мозга (гранулоциты > 2,0 * 10⁹/л, тромбоциты > 150 * 10⁹/л).

Критериями невключения являются:

1. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания.

2. Наличие острого инфекционного заболевания.

3. Острые психические расстройства.

4. Неудовлетворительные показатели клинического анализа крови (кроме случаев, когда это отклонение связано с поражением костного мозга при основном процессе):

1) уровень гемоглобина < 8,0 г/дл (5,6 ммоль/л);

2) абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < 1,0 x 10⁹/л (1000/мкл);

3) количество тромбоцитов < 100 x 10⁹/л (100 000/мкл); допустимо снижение количества тромбоцитов (не ниже 50 x 10⁹/л).

5. Пациенты с тяжелыми (по оценке врача) аутоиммунными цитопениями.

Примечание: пациенты с положительным результатом реакции Кумбса, не имеющие клинических признаков аутоиммунной гемолитической анемии, подходят для включения в исследование.

6. Установленная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

7. Другие серьезные фоновые медицинские состояния, которые, по мнению исследователя, могут негативно влиять на способность пациента принимать участие в исследовании (например, неконтролируемый сахарный диабет, активное аутоиммунное заболевание).

Пациент подлежит исключению из исследования, если он удовлетворяет любому из представленных ниже критериев.

Любые серьезные медицинские состояния или отклонения от нормы результатов лабораторных исследований, которые, по мнению исследователя, препятствуют безопасному участию пациента в исследовании и его завершению.

Пациенты/родители (опекуны) имеют право прекратить участие в исследовании в любое время и по любой причине. Основную причину прекращения участия в исследовании необходимо зарегистрировать в электронной индивидуальной регистрационной карте.

Исследователь может исключить пациента из исследования по следующим причинам:

– сопутствующее заболевание яичек;

– развитие угрожающих жизни или тяжелых реакций;

– развитие любого клинически значимого нежелательного явления (НЯ), которое ставит под угрозу возможность пациента принимать участие в исследовании;

– необходимость применения запрещенных препаратов или методов лечения;

– несоблюдение требований протокола исследования и/или невыполнение предусмотренных исследованием процедур;

– любой случай, когда исследователь считает, что прекращение участия в исследовании соответствует наилучшим интересам пациента.

После того как будет установлено, что пациент соответствует критериям отбора в исследование, ему будет присвоен идентификационный код.

Визуализационные исследования для оценки состояния яичек будут выполняться на скрининге (УЗИ мошонки).

Методы исследования

УЗИ мошонки является обязательным методом исследования. Цель — исключение образования яичек или других структур мошонки.

Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография с контрастным усилением относятся к числу необязательных методов обследования у пациентов. Цель — оценка анатомо-функциональных взаимодействий, размеров и объема яичек и их регионарных лимфатических узлов. Исследование будет назначено на усмотрение лечащего врача.

Образцы для указанных ниже лабораторных тестов будут отправлены в лабораторию НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для анализа.

– Общий анализ крови: количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, лейкоцитарная формула (количество нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и лимфоцитов).

– Биохимические анализы (сыворотки или плазмы): натрий, калий, магний, хлориды, глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, фосфор, кальций, общий билирубин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа.

– Анализ крови для определения уровня гонадотропных и половых гормонов в крови: лютеинизирующий гормон (ЛГ, МЕ\л), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, МЕ\л), антимюллеровский гормон (АМГ, нг\мл), тестостерон общий (нмоль\л).

– Коагуляционные тесты: международное нормализованное отношение или активированное частичное тромбопластиновое время.

– Серологический тест на вирус Эпштейна — Барр (IgM к EBV, IgG к EBV и/или ядерный антиген вируса Эпштейна — Барр) и/или полимеразная цепная реакция на вирус Эпштейна — Барр.

– Серологический анализ на ВИЧ.

– Серологический анализ на вирус гепатита В (ВГВ): HBsAg, общие HbcAb и (если имеется отрицательный результат теста на HBsAg и положительный результат теста на общие HbcAb) тест на ДНК ВГВ.

– Серологический анализ на вирус гепатита С (ВГС): антитела на ВГС и (в случае положительного результата теста на антитела к ВГС) РНК ВГС.

– Общий анализ мочи: рН, относительная плотность, содержание глюкозы, белка, кетоновых тел и эритроцитов.

Все пациенты и/или их родители (опекуны) обязаны будут подписать и датировать одобренную локальным этическим комитетом действующую форму информированного согласия до выполнения любых оценок и процедур в рамках исследования. Все нижеперечисленные оценки должны быть выполнены в течение 28 дней до запланированного вмешательства:

– письменное информированное согласие;

– предварительный анализ критериев включения и исключения;

– регистрация демографических данных (дата рождения, пол и расовая/этническая принадлежность);

– регистрация полного медицинского анамнеза;

– подтверждение отсутствия в анамнезе сведений о ВИЧ, гепатите В или С;

– ЭКГ в 12 отведениях;

– подтверждение/документальная регистрация точного диагноза в соответствии с медицинским анамнезом и медицинской документацией;

– стадия заболевания по классификации, принятой для данной нозологической формы.

Дизайн исследования

Подготовка к сдаче спермы:

1. За 3–5 дней подросткам необходимо соблюдать половой покой.

2. Исключить из пищевого рациона жирное, жареное, маринады и кофе.

3. Исключить тяжелые физические и эмоциональные нагрузки.

4. Отменить тепловые процедуры: баню, сауну, УВЧ, солярий и солнечные ванны.

Перед мастурбацией следует опорожнить мочевой пузырь и кишечник. Следует собрать весь эякулят в контейнер, не касаясь стенок. Эякулят в течение 40–60 мин. в термоконтейнере должен быть доставлен в лабораторию. Далее проводится анализ качества биологического материала (объем эякулята, концентрация сперматозоидов, их подвижность). Сперма помещается в особый резервуар до разжижения и проходит обработку на центрифуге для выделения очищенных сперматозоидов, затем она обрабатывается криопротекторными препаратами в течение 10–15 мин. Подготовленный материал помещается в криовials. После этого осуществляется витрификация спермы в жидком азоте при температуре -79°C в течение 120 мин. Пробирки с замороженным биоматериалом помещают в сосуд Дьюара, в котором они хранятся в банке спермы при температуре -196°C .

Подготовка к операции биопсии яичка:

1. За 3–5 дней подросткам необходимо соблюдать половой покой.

2. Побрить волосы на мошонке за 2–3 ч до операции.

3. Накануне операции необходимо пройти осмотр анестезиолога.

Из полученного разреза будет забран небольшой фрагмент ткани, разрез зашит, а полученный материал будет исследован на наличие половых клеток. Будет использована как монофокальная (из одного участка), так и мультифокальная (из 2–3 разрезов) биопсия (аспирация). Небольшой участок ткани яичка будет направлен на гистологическое исследование. Другие фрагменты яичек будут извлечены во время операции и помещены в

транспортную среду при комнатной температуре. При больших расстояниях между операционной и лабораторией ткань яичка может транспортироваться при температуре +4 °С в специализированной среде в течение 3 дней. Участок ткани яичка будет измельчен на мелкие фрагменты, инкубирован в растворе криопротекторов, после чего помещен в криобирки и подвергнут криоконсервации путем медленного замораживания.

Целью криоконсервации ткани яичка является сохранение сперматогонимальных стволовых клеток для последующего восстановления репродуктивной функции.

Возможные осложнения:

- кровотечение из биопсированного участка под кожу мошонки с образованием обширной гематомы или наружное кровотечение;

- гнойное воспаление придатка яичка, яичка или мошонки.

Признаки осложнений:

- появление болезненной опухоли синюшно-багрового цвета в оперированной области;

- яркие кровянистые выделения из послеоперационной раны, продолжающиеся более 10–15 мин.;

- подъем температуры тела выше 37 °С, общее недомогание, слабость, озноб, возможны гнойные выделения из послеоперационной раны.

Анализ гистологических препаратов будет включать в себя следующие аспекты:

- гистологические изменения в каждом отдельно взятом семенном канальце путем оценки наличия клеток (сперматогоний, сперматоцитов, округлых и вытянутых сперматид, клеток Сертоли);

- состояние собственной пластинки (базальной мембраны);

- состояние и состав интерстициальной ткани.

Первичной конечной точкой будет создание криобанка биологического материала.

Статистическая обработка результатов исследования

Вся собранная информация будет внесена в базу данных в программе Excel. Статистическая обработка будет проводиться с использованием программного обеспечения Statistica.

В ходе анализа будут использоваться следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, а также минимальные и максимальные значения для непрерывных переменных и частотные и процентные значения для категориальных переменных.

Наблюдение в динамике

Оценка репродуктивной функции будет проводиться после окончания специализированного лечения в период предполагаемого наступления полового созревания (с 12 лет) и включать стадию полового созревания, оценку объема яичек (с помощью орхидометра или УЗИ) и, при необходимости, определение сывороточных гонадотропинов. Также может быть рассмотрена оценка базовой функции клеток Сертоли (анти-мюллеровский гормон, тестостерон, ФСГ, ЛГ).

Задержка полового созревания может быть результатом гипергонадотропного гипогонадизма (высокий уровень гонадотропинов и низкий объем яичек), что указывает на первичную недостаточность гонад. Альтернативно половое созревание может быть задержано в результате гипогонадотропного гипогонадизма, что указывает на центральную причину. У мальчиков с задержкой полового созревания (объем яичек < 3 мл в 14 лет) пубертатная индукция тестостероном должна быть направлена на инициирование и поддержание развития вторичных половых признаков на уровне сверстников.

Оценка фертильности во взрослом возрасте будет включать измерение объема яичек, уровней сывороточных гонадотропинов и тестостерона и анализ спермы.

Обсуждение

Процесс созревания сперматозоидов состоит из нескольких этапов (гоноциты → сперматогонии → сперматоциты → сперматиды → сперматозоиды) и происходит в герминативном эпителии яичка [19]. Клетки Сертоли располагаются на базальной мембране семенных канальцев и являются микроокружением для сперматогониев. Между семенными канальцами находятся клетки Лейдига, являющиеся продуцентами тестостерона. На сперматогенез влияют ЛГ, ФСГ [19].

Оценка риска проводится согласно табл. 1, при этом учитываются как опции лечебной программы, так и сама нозология онкологического заболевания (табл. 2). В случае стратификации пациента в группы среднего, низкого и неопределенного риска гипогонадизма необходим учет таких дополнительных факторов, как прогноз заболевания, возраст и клиническое состояние, а также риск метастазирования опухоли в гонады [20].

Такие химиопрепараты, как алкилирующие агенты (циклофосфамид, мустарген, ифосфамид, прокарбазин, бусульфан, мелфалан, производные нитрозомочевины, производные платины), негативно влияют на сперматогенез, повреждают ДНК клеток, находящихся в активной фазе деления [21]. При этом клетки, находящиеся в фазе митоза G0, не разрушаются [22].

Таблица 1. Риск возникновения бесплодия у детей после химиорадиотерапии

Степень риска	Метод лечения
Высокий риск (> 80 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Тотальное облучение тела - Лучевая терапия >2,5 Гр на яички - Бусульфан (> 600 мг/кг) - Хлорамбуцил (> 1,4 г/м²) - Циклофосфамид (> 19 г/м²) - Ифосфамид (> 52 г/м²) - Прокарбазин (> 4 г/м²) - Мелфалан (> 140 мг/м²) - Цисплатин (> 600 мг/м²) - BCNU (> 1 г/м²) и CCNU (> 500 мг/м²)
Средний риск (40–60 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Краниоспинальное или краниальное облучение ≥ 25 Гр - Локальная лучевая терапия ≥ 40 Гр - Облучение органов брюшной полости или малого таза ≥ 1 Гр - Карбоплатин (> 2 г/м²) - Цисплатин (400–600 мг/м²) - Циклофосфамид (7,5–19 г/м²) - Цитозин-арабинозид (1 г/м²) - Дакарбазин* - Даунорубин* - Гемцитабин* - Ифосфамид (42–52 г/м²) - Митоксантрон* - Оксалиплатин* - Тиотепа (400 мг/м²) - BCNU (300–1000 мг/м²) - Хлорметин* - Актиномицин Д* - Доксорубин (> 770 мг/м²)
Низкий риск (< 20 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Азатиоприн* - Блеомицин* - Цитозин-арабинозид (< 1 г/м²) - Этопозид* - Флударабин* - Фторурацил* - Винбластон (50 г/м²) - Винкристин (8 г/м²) - 6-меркаптопурин* - Метотрексат*
Очень низкий риск или отсутствие риска (но могут быть аддитивные эффекты)	<ul style="list-style-type: none"> - Амсакрин - Даунорубин - Эпирубин - Тиогуанин - Преднизолон - Интерферон-α
Неизвестный риск	<ul style="list-style-type: none"> - Иринотекан - Моноклональные антитела - Ингибиторы тирозинкиназы - Таксаны

* — нет данных о дозе препарата.

Table 1. Risk of infertility in children following chemoradiotherapy

Risk Level	Treatment Method
High risk (>80%)	<ul style="list-style-type: none"> Total body irradiation Testicular radiation >2.5 Gy Busulfan (>600 mg/kg) Chlorambucil (>1.4 g/m²) Cyclophosphamide (>19 g/m²) Ifosfamide (>52 g/m²) Procarbazine (>4 g/m²) Melphalan (>140 mg/m²) Cisplatin (>600 mg/m²) BCNU (>1 g/m²) and CCNU (>500 mg/m²)
Moderate risk (40–60%)	<ul style="list-style-type: none"> Craniospinal or cranial radiation ≥25 Gy Local radiation therapy ≥40 Gy Abdominal/pelvic radiation ≥1 Gy Carboplatin (>2 g/m²) Cisplatin (400–600 mg/m²) Cyclophosphamide (7.5–19 g/m²) Cytarabine (1 g/m²) Dacarbazine* Daunorubicin*

Risk Level	Treatment Method
	Gemcitabine* Ifosfamide (42–52 g/m ²) Mitoxantrone* Oxaliplatin* Thiotepa (400 mg/m ²) BCNU (300–1000 mg/m ²) Chlormethine* Actinomycin D* Doxorubicin (>770 mg/m ²)
Low risk (<20%)	Azathioprine* Bleomycin* Cytarabine (<1 g/m ²) Etoposide* Fludarabine* Fluorouracil* Vinblastine (50 g/m ²) Vincristine (8 g/m ²) 6-Mercaptopurine* Methotrexate*
Minimal/No risk (potential additive effects)	Amsacrine Daunorubicin Epirubicin Thioguanine Prednisolone Interferon- α
Unknown risk	Irinotecan Monoclonal antibodies Tyrosine kinase inhibitors Taxanes

*No available dose-dependent data

Таблица 2. Стратификация риска нарушения фертильности в зависимости от диагноза

Степень риска	%	Нозология
Высокий риск	> 80 %	Лимфома Ходжкина Неходжкинская лимфома Саркома мягких тканей 4-й стадии Метастатическая саркома Юинга
Промежуточный риск	40–80 %	Острый миелобластный лейкоз Нейробластома Саркома мягких тканей 2–3-й стадии Остеосаркома Неметастатическая саркома Юинга Гепатобластома Опухоль ЦНС с дозой облучения > 24 Гр
Низкий риск	< 40 %	Опухоль Вильмса Острый лимфобластный лейкоз Саркома мягких тканей 1-й стадии Ретинобластома Опухоль ЦНС с дозой облучения < 24 Гр Герминогенные опухоли ЦНС

Table 2. Fertility impairment risk stratification by diagnosis

Risk degree	%	Disease
High risk	> 80 %	Hodgkin lymphoma Non-Hodgkin lymphoma Soft tissue sarcoma, stage 4 Ewing's sarcoma, metastatic stage
Intermediate risk	40–80 %	Acute myeloid leukemia Neuroblastoma Soft tissue sarcoma, stage 2–3 Osteosarcoma Non-metastatic Ewing sarcoma Hepatoblastoma CNS tumor with radiation dose > 24 Gy
Low risk	< 40 %	Wilms tumor Acute lymphoblastic leukemia Soft tissue sarcoma, stage 1 Retinoblastoma CNS tumor with radiation dose < 24 Gy CNS germ cell tumors

Кумулятивная доза цитостатика — еще один фактор отрицательного влияния становления/сохранения фертильности у мальчиков. Например, азооспермию вызывают дозы циклофосфида ≥ 6 г/м², прокарбазина — ≥ 4 мг/м², мелфалана — > 140 мг/м², бусульфана — > 600 мг/м², цисплатина — > 500 мг/м² [22]. К стойкой азооспермии приводит высокодозная ПХТ с включенными в режимы кондиционирования препаратами бусульфана, циклофосфамида и мелфалана с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [21, 22].

Не менее важную роль в снижении фертильности играет лучевая терапия, при этом степень повреждения детородной функции напрямую зависит от дозы облучения: разовая доза в 2 Гр, подведенная непосредственно на ткань яичка, приводит к снижению количества сперматозоидов и сперматид, доза в 6 Гр — уже к необратимым повреждениям сперматогенеза. Тотальная доза облучения, применяемая в качестве режима кондиционирования, также может влиять на фертильность: безопасной считается доза в 15,75 Гр [22].

Современные программы лечения злокачественных опухолей у детей нацелены на снижение кумулятивных доз наиболее опасных гонадотоксичных препаратов — алкилирующих средств, а также на сокращение полей и доз облучения, то есть используются риск-адаптированные режимы противоопухолевой терапии [23, 24].

Опции системного гормонального подавления функции яичек с использованием аналогов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, проводимые на взрослой популяции пациентов, не доказали своей эффективности и не нашли применения в клинической практике [25].

Заключение

Препубертатный период мальчиков является самым сложным для создания методов сохранения репродуктивной функции. Единственной экспериментальной методикой можно назвать криоконсервацию ткани яичек. Трансплантация сперматогониальных стволовых клеток, сперматогенез *in vitro* и трансплантация тестикулярной ткани являются тремя разрабатываемыми методами восстановления фертильности криоконсервированной тестикулярной ткани. Ауто-трансплантация клеток в попытке увеличить количество сперматогониальных стволовых клеток — единственная методика, позволяющая осуществить естественное зачатие. Кроме того, криоконсервацию ткани яичка рассматривают с перспективой сперматогенеза *in vitro*. Это метод, который можно использовать у пациентов

со злокачественными гематологическими заболеваниями, при диссеминация опухолевого процесса с вовлечением обоих яичек, для снижения вероятности повторного введения злокачественных клеток обратно в организм. Он может быть применен для сохранения фертильности с учетом отсроченности восстановления фертильности детей.

Эффективность данных процедур пока подтверждена на мышах, и остается открытым вопрос этической приемлемости этого метода в отношении репродукции человека.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 18 от 21.03.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol received ethical approval from the Institutional Biomedical Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 18, March 21, 2023).

Финансирование

Исследование будет проведено при поддержке Благотворительного фонда Константина Хабенского.

Funding

The study will be performed with the support of the Konstantin Khabensky Charitable Foundation.

Участие авторов

Карицкий А.П. — идея публикации, написание статьи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Лавринович О.Е. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Татищева Ю.А. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Кулева С.А. — обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' Contributions

Karytsky A.P. conceived the study, drafted the manuscript, approved the final version, and agreed to be accountable for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

Lavrinovich O.E. conducted literature review, performed technical editing, approved the final manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

Tatishcheva Yu.A. reviewed relevant publications, contributed to technical editing, approved the final version, and agreed to be accountable for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

Kulyova S.A. performed literature review, provided scientific editing, approved the final manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Meadows A.T., Silber J. Delayed consequences of therapy for childhood cancer. *CA*. 1985; 35(5): 271–286.
- Meadows A.T. Pediatric cancer survivors: Past history and future challenges. *Curr Probl Cancer*. 2003; 27(3): 112–126.-DOI: 10.1016/s0147-0272(03)00025-4.
- Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1215–1223.
- Skinner R., Mulder R.L., Kremer L.C., et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol*. 2017; 18: e75–e90.
- Abofoul-Azab M., AbuMadighem A., Lunenfeld E., et al. Development of postmeiotic cells in vitro from spermatogonial cells of prepubertal cancer patients. *Stem Cells Dev*. 2018; 27: 1007–1020.
- Wilhelmsson M., Vatanen A., Borgstrom B., et al. Adult testicular volume predicts spermatogenetic recovery after allogeneic HSCT in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1094–1100.
- Valli-Pulaski H., Peters K.A., Gassei K., et al. Testicular tissue cryopreservation: 8 years of experience from a coordinated network of academic centers. *Hum Reprod*. 2019; 34: 966–977.
- Ho W.L.C., Bourne H., Gook D., et al. A short report on current fertility preservation strategies for boys. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87: 279–285.
- Wyns C., Collienne C., Shenfield F., et al. Fertility preservation in the male pediatric population: factors influencing the decision of parents and children. *Hum Reprod*. 2015; 30: 2022–2030.
- Fayomi A.P., Peters K., Sukhwani M., et al. Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. *Science*. 2019; 363 (6433): 1314–1319.
- Bahadur G., Ling K.L.E., Hart R., et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Human Reproduction*. 2002; 17 (12): 3157–3161.
- Faes K., Lahoutte T., Hoorens A., et al. In search of an improved injection technique for the clinical application of spermatogonial stem cell transplantation. *Reprod Biomed Online*. 2017; 34: 291–297.
- Rives N., Courbière B., Almont T., et al. What should be done in terms of fertility preservation for patients with cancer? The French 2021 guidelines. *Eur J Cancer*. 2022; 173: 146–166.
- Braye A., Tournaye H., Goossens E. Setting up a cryopreservation programme for immature testicular tissue: lessons learned after more than 15 years of experience. *Clin Med Insights: Reprod Health*. 2019.-DOI: 10.1177/1179558119886342.
- Mulder R.L., Font-Gonzalez A., Green D.M., et al. PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021; 22: e57–e67.
- Duffin K., Neuhaus N., Andersen C.Y., et al. A 20-year overview of fertility preservation in boys: new insights gained through a comprehensive international survey. *Hum Reprod Open*. 2024; 16(2): hoae010.
- Jensen C.F.S., Mamsen L.S., Wang D., et al. Results from the first autologous grafting of adult human testis tissue: a case report. *Hum Reprod*. 2024; 39(2): 303–309.
- Kilcoyne K., Mitchell R. Testicular transplantation for fertility preservation — clinical potential and current challenges. *Reproduction*. 2019; 158: F1–F14.
- Medrano J.V., Vilanova-Perez T., Fornes-Ferrer V., et al. Influence of temperature, serum, and gonadotropin supplementation in short- and long-term organotypic culture of human immature testicular tissue. *Fertil Steril*. 2018; 110: 1045, e1043–1057.
- Кулева С.А., Карицкий А.П., Лавринович О.Ю., Татищева Ю.А. Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями. *Вопросы онкологии*. 2024; 6: 1017–1026.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1017-1026. [Kuleva S.A., Karitskiy A.P., Lavrinovich O.Yu., Tatishcheva Yu.A. Prerequisites for the creation of a program to preserve fertility in children with cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 6: 1017-26 (In Rus)].
- Panasiuk A., Nussey S., Veys P., et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. *Br J Haematol*. 2015; 170: 719–726.
- Poganitsch-Korhonen M., Masliukaite I., Nurmio M., et al. Decreased spermatogonial quantity in prepubertal boys with leukaemia treated with alkylating agents. *Leukemia*. 2017; 31: 1460–1463.
- Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Иванова С.В. Факторный анализ прекоцептивных переменных у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Евразийский Союз Ученых*. 2019; 4 (61): 31–37. [Kuleva S.A., Kurochkina D.N., Ivanova S.V. Factor analysis of preconceptive variables in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Eurasian Union of Scientists*. 2019; 4(61): 31-7 (In Rus)].
- Колыгин Б.А., Кулева С.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. СПб.: Гиппократ. 2009; 208. [Kolygin B.A., Kuleva S.A. Diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma. Saint Petersburg: Hippocrates. 2009; 208 (In Rus)].
- Kelsey T.W., McConville L., Edgar A.B., et al. Follicle stimulating hormone is an accurate predictor of azoospermia in childhood cancer survivors. *PLoS One*. 2017; 12: e0181377.

Поступила в редакцию / Received / 07.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.05.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Андрей Петрович Карицкий / Andrey P. Karitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>; eLibrary AuthorID: 338551.

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>; SPIN-code: 7239-5933.

Юлия Александровна Татищева / Julia A. Tatischeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>.

Светлана Александровна Кулева / Svetlana A. Kulyova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>; SPIN-code: 3441-4820.





© К.В. Орлова¹, И.В. Самойленко¹, Н.Н. Петенко¹, В.В. Назарова¹,
А.М. Мудунов², Т.Ю. Семиглазова³, З.А. Раджабова³, Г.В. Зиновьев³, А.А. Феденко⁴,
А.П. Поляков⁴, Л.Г. Жукова⁵, И.А. Покатаев⁶, И.А. Утяшев⁷, Е.А. Гайсина⁸, В.В. Петкау⁹,
Р.А. Терян¹⁰, Л.В. Демидов¹

Резолюция по итогам экспертного совета «Возможности терапии местнораспространенного базальноклеточного рака кожи препаратом “Сонидегиб”»

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

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», Москва, Российская Федерация

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

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁶Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

⁷Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал ЛТД», Москва, Российская Федерация

⁸Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», г. Тюмень, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁰Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

*Kristina V. Orlova¹, Igor V. Samoylenko¹, Natalia N. Petenko¹, Valeria V. Nazarova¹, Ali M. Mudunov²,
Tatiana Yu. Semiglazova³, Zamira A. Radzhabova³, Grigory V. Zinovev³, Aleksandr A. Fedenko⁴,
Andrey P. Polyakov⁴, Lyudmila G. Zhukova⁵, Ilya A. Pokataev⁶, Igor A. Utyashev⁷, Elena A. Gaisina⁸,
Vladislav V. Petkau⁹, Rosie A. Terian¹⁰, Lev V. Demidov¹*

Expert Consensus Statement: Sonidegib for the Treatment of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma

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

²Lapino Clinical Hospital of the MD Medical Group, Moscow, the Russian Federation

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

⁴P.A. Herzen Moscow State Research Institute – a branch of FSBI National Medical Research Radiological Centre, Moscow, the Russian Federation

⁵A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, the Russian Federation

⁶S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

⁷Branch Office of Hadassah Medical Ltd, Moscow, the Russian Federation

⁸Medical City Multidisciplinary Clinical Medical Centre, Tyumen, the Russian Federation

⁹Ural State Medical University, Ekaterinburg, the Russian Federation

¹⁰Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, the Russian Federation

15 мая 2025 г. состоялся экспертный совет «Возможности терапии местнораспространенного базальноклеточного рака препаратом “Сонидегиб”», по итогам которого эксперты подготовили резолюцию. В ней обозначены основные положения, касающиеся современных подходов к системной терапии местнораспространенных форм базальноклеточного рака кожи.

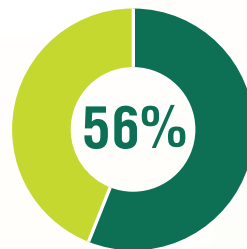
On May 15, 2025, an Expert Council convened to discuss *Therapeutic Options for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma with Sonidegib*, culminating in a consensus resolution. The resolution outlined key recommendations regarding contemporary systemic therapy approaches for locally advanced basal cell carcinoma.



ОДОМЗО
(сонидегиб)
лечит мрБКРК,
чтобы Ваши
пациенты могли
сфокусироваться
на жизни¹⁻⁴

>2 ЛЕТ
МЕДИАНА
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ
ОТВЕТА³
(n=26/37; 95% CI: 10.1, NE)

Медиана
ПрО 26,1
месяцев⁴



Окончательная
частота
объективных
ответов³
(95% ДИ: 43; 68)

82%

У (31/38) ответ сохранялся
на момент последнего
наблюдения (1,9-18,6 месяцев)³

90%

Наиболее частых нежелательных
реакций были легкой или средней
степени (1 или 2 степени тяжести)³



1. ОХЛП по применению лекарственного препарата Одомзо ЛП-№(006795)-(РГ-РУ) от 05.09.2024
2. Lear JT et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 doi:10.1111/jdv.14542.
3. Dummer R et al. Br J Dermatol. 2020;182(6):1369-1378. doi:10.1111/bjd.18552.
4. Dummer R et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):1944-1956. doi: https://doi.org/10.1111/jdv.16230

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) просим информировать об этом нашего регионального представителя, а также обращаться к специалисту по фармаконадзору по телефону: +7 (495) 234-51-70 (доб.4) или по электронной почте: pv.eaeu@sunpharma.com
За дополнительной информацией обращаться в АО «РАНБАКСИ» (группа компаний SUN PHARMA), Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, пом. 14/1, тел. +7 (495) 234-51-70, <https://sunpharma.com/russia/>, E-mail: drugsafety.russia@sunpharma.com.
ODO-HCP-01-10/2024



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи; хирургическое лечение; таргетная терапия; ингибиторы сигнального пути Hedgehog; сонидегиб; висмодегиб

Для цитирования: Орлова К.В., Самойленко И.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Мудунов А.М., Семиглазова Т.Ю., Раджабова З.А., Зиновьев Г.В., Феденко А.А., Поляков А.П., Жукова Л.Г., Покатаев И.А., Утяшев И.А., Гайсина Е.А., Петкау В.В., Терян Р.А., Демидов Л.В. Резолюция по итогам экспертного совета «Возможности терапии местнораспространенного базальноклеточного рака кожи препаратом “Сонидегиб”». *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 874-879.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2413

✉ Контакты: Орлова Кристина Вячеславовна, krisman03@gmail.com

Keywords: basal cell carcinoma; surgical treatment; targeted therapy; Hedgehog pathway inhibitors; sonidegib; vismodegib

For Citation: Kristina V. Orlova, Igor V. Samoylenko, Natalia N. Petenko, Valeria V. Nazarova, Ali M. Mudunov, Tatiana Yu. Semiglazova, Zamira A. Radzhabova, Grigory V. Zinovev, Aleksandr A. Fedenko, Andrey P. Polyakov, Lyudmila G. Zhukova, Ilya A. Pokataev, Igor A. Utyashev, Elena A. Gaisina, Vladislav V. Petkau, Rosie A. Terian, Lev V. Demidov. Expert consensus statement: Sonidegib for the treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 874-879.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2413

Эпидемиология местнораспространенных форм базальноклеточного рака кожи

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) представляет собой наиболее распространенную форму злокачественных новообразований, на которую приходится около 80 % от всех случаев немеланомного рака кожи, характеризующуюся медленным ростом и редким метастазированием [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости БКРК в России и во всем мире, что обусловлено увеличением продолжительности жизни, старением населения и повышением воздействия ультрафиолетового излучения [2, 3]. Прогноз при своевременном выявлении и адекватном лечении в большинстве случаев — благоприятный, однако местнораспространенные формы БКРК представляют значительную клиническую проблему [2]. Представления о количестве местнораспространенных и/или метастатических форм БКРК основываются на опыте отдельных центров или анализе отдельно взятых баз данных с учетом того, что кодирование и учет числа случаев рака кожи в целом осуществляется как С44 без подсчета отдельно нозологических форм и данных распространенности болезни. За 2023 г. было зарегистрировано 91 867 новых случаев немеланомных опухолей кожи (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра — МКБ-10 — С44). Средний возраст на момент установления диагноза составил 70,2 года. Стандартизованные показатели заболеваемости (оба пола) в 2023 г. составили 29,82 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) мужского населения России в 2023 г. БКРК занимал 3-е место (11,2 %), у женщин — 2-е место (15,6 %). Абсолютное число умерших от рака кожи в 2023 г. составило 993 человека. Стандартизованные показатели смертности по обоим полам в 2023 г. достигали 0,34 на 100 тыс. населения. Удельный вес БКРК, выявленного в запущенной стадии (III–IV) из числа впервые выявленных злокачественных новообразований, в России составил 16,2 % [3]. Анализ обратившихся пациентов (n = 3801) с немеланомными опухолями кожи

в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2019 по июль 2024 г. с кодом диагноза С44 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — МКБ-10, показал, что БКРК выявлялся в 73,6 % (n = 2796), плоскоклеточный рак кожи (n = 857) — в 22,5 %, карцинома Меркеля (n = 100) — 2,6 и 1,3 % случаев (n = 48) приходилось на другие различные опухоли кожи и новообразования, происходящие из придатков кожи. Среди всех случаев БКРК у 78 (2,8 %) пациентов были выявлены местнораспространенные и у 16 (0,6 %) — метастатические формы заболевания [4].

Актуальная тактика лечения пациентов с местнораспространенным базальноклеточным раком кожи

Современные подходы в терапии местнораспространенных форм БКРК включают в себя мультидисциплинарный подход: хирургическое лечение, лучевую и лекарственную терапию. Тактика лечения всегда разрабатывается индивидуально в рамках тесного взаимодействия мультидисциплинарного консилиума (врача-хирурга, врача-онколога и врача-радиотерапевта) с учетом локализации, распространенности, факторов риска, общего состояния пациента (тяжести сопутствующей патологии); при этом целью лечебного вмешательства является не только излечение, но и сохранение функции вовлеченного органа при минимальном косметическом дефекте [5, 6]. Таргетная терапия ингибиторами сигнального пути Hedgehog (Hh), такими как сонидегиб и висмодегиб, показана при неоперабельных местнораспространенных и метастатических формах базальноклеточного рака кожи [7, 8]. Данные препараты блокируют патологически активный путь Sonic Hedgehog, который играет ведущую роль в развитии и прогрессировании БКРК [9].

Ключевые исследования сонидегиба. BOLT (II фаза)

Клиническое исследование II фазы BOLT стало ключевым для оценки эффективности и безопасности сонидегиба при лечении неопера-

бельного местнораспространенного (мрБКРК) и метастатического базальноклеточного рака кожи (мБКРК). В исследование было включено 230 пациентов с мрБКРК ($n = 194$) и мБКРК ($n = 36$), получавших сонидегиб в одной из дозировок внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности: 200 ($n = 79$) и 800 мг ($n = 151$) соответственно, с последующим наблюдением в течение 42 мес. Первичной конечной точкой была оценка частоты объективных ответов (ЧОО) по результатам централизованной оценки с использованием модифицированных критериев RECIST для пациентов с мрБКРК и RECIST 1.1 для пациентов с мБКРК. По результатам централизованной оценки частота объективных ответов в группе пациентов, получавших сонидегиб в дозе 200 мг, составила 56 % при мрБКРК (95 % доверительный интервал (ДИ): 43–68) и 8 % (95 % ДИ: 0,2–36) при мБКРК ($n = 18$); в группе пациентов, получавших сонидегиб в дозе 800 мг, ЧОО составила 46,1 % (95 % ДИ: 37,2–55,1) при мрБКРК и 17 % (95 % ДИ: 5–39) при мБКРК. Увеличение дозы сонидегиба не привело к повышению эффективности, поэтому дозировка сонидегиба 200 мг была выбрана как эффективная. У пациентов с мрБКРК, получавших сонидегиб 200 мг, медиана продолжительности ответа составила 26,1 мес. (95 % ДИ: не оценен), выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 22,1 мес. (95 % ДИ: не оценен), а медиана времени до развития ответа опухоли на терапию — 4 мес. (95 % ДИ: 3,8–5,6). Нежелательные явления на фоне терапии сонидегибом 200 мг ($n = 79$) включали мышечные спазмы (54 %), алопецию (53 %), дисгевзию (46 %), утомляемость (41 %), тошноту (39 %), боли в костях и мышцах (32 %), диарею (32 %), снижение массы тела (30 %) и аппетита (23 %). Более 90 % из них были легкой или средней степени (1-й или 2-й соответственно) тяжести [10]. В сентябре 2024 г. на основании результатов исследования VOLT в России был зарегистрирован лекарственный препарат «Одомзо» (международное непатентованное наименование — сонидегиб) ЛП-№(006795)-(РГ-RU) для лечения пациентов с мрБКРК, не подлежащих оперативному вмешательству или лучевой терапии [7].

Исследование реальной клинической практики. NISSO

Исследование NISSO — неинтервенционное международное, пострегистрационное исследование безопасности длительного применения сонидегиба у пациентов с мрБКРК (NCT04066504). Взрослые пациенты с мрБКРК получали терапию препаратом «Сонидегиб» в дозе 200 мг ежедневно в течение трех лет в условиях реаль-

ной клинической практики. В период с мая 2019 по март 2022 г. в исследование был включен 321 пациент с мрБКРК из 46 европейских центров. По данным промежуточного анализа, показано, что медиана продолжительности терапии препаратом «Сонидегиб» составила 8,8 мес. (95 % ДИ: 4,4–13,7). Большинство связанных с лечением нежелательных явлений (НЯ) были \leq 2-й степени тяжести, наиболее распространенными среди них были мышечные спазмы ($n = 141$; 43,9 %), дисгевзия ($n = 119$; 37,1 %) и алопеция ($n = 97$; 30,2 %). После трех месяцев терапии совокупная частота развития мышечных спазмов, дисгевзии и алопеции составила 21,8, 16,2 и 3,7 % соответственно. Интересно отметить, что только у 59 (18,4 %) пациентов НЯ приводили к прекращению лечения, в то время как снижение дозы или перерыв в терапии потребовались у 149 (46,4 %) пациентов. Частота развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с приемом препарата, была невысокой, СНЯ развились у 13 (4,1 %) человек [11].

Опыт применения сонидегиба в России

В рамках программы расширенного доступа с мая 2024 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводилась оценка эффективности и безопасности терапии препаратом сонидегиб у пяти пациентов с мрБКРК. Впоследствии они были включены в наблюдательное исследование. Частота объективных ответов составила 60 %, средняя продолжительность терапии — 5,1 мес., 60 % всех НЯ были 1–2-й степени и 20 % — 3–4-й степени. Программа расширенного доступа продемонстрировала обнадеживающие результаты по эффективности терапии, удовлетворительную переносимость в реальной клинической практике и требует продолженного анализа результатов после включения большего числа пациентов и окончания наблюдательного исследования.

Фармакокинетика и фармакодинамика сонидегиба

Профили фармакокинетики и фармакодинамики сонидегиба отличаются от висмодегиба, что может влиять на его эффективность и безопасность [12].

По данным популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов, принимавших сонидегиб перорально, в диапазоне доз от 100 до 3000 мг, кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}/F) составил 9170 л. При этом концентрация сонидегиба в коже была в шесть раз выше, чем в плазме крови. Сонидегиб в высокой степени связывался с белками

плазмы крови человека (человеческий сывороточный альбумин и альфа-1 кислый гликопротеин) *in vitro* (> 97 %), и связывание не зависело от концентрации сонидегиба в диапазоне концентраций от 1 до 2500 нг/мл [7]. В то время как объем распределения висмодегиба был невысоким: от 16,4 до 26,6 л. Висмодегиб в клинически значимых концентрациях обладал высокой степенью связывания с белками плазмы крови человека (97 %) *in vitro*. Висмодегиб связывается как с альбумином плазмы, так и с альфа1-кислым гликопротеином. Процесс связывания с альфа1-кислым гликопротеином *in vitro* насыщаем в клинически значимых концентрациях [8]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что сонидегиб более широко распределяется в коже по сравнению с висмодегибом, что может объяснять потенциальные различия в эффективности и переносимости между ними [12]. Так, ретроспективный анализ безопасности в регистрационных исследованиях препаратов «Сонидегиб» (BOLT) и «Висмодегиб» (ERIVANCE) показал, что у пациентов с мрБКРК, получавших сонидегиб, частота развития мышечных спазмов и дисгевзии всех степеней тяжести была ниже и развивалась медленнее по сравнению со схожей когортой пациентов, получавших терапию висмодегибом [13].

Сонидегиб обладает более длительным периодом полувыведения, составляющим ~ 28 дней, постоянная концентрация достигается примерно через 4 мес. после начала приема [7]. Висмодегиб имеет период полувыведения 12 дней, и его равновесная концентрация достигается у пациентов быстрее, в течение примерно семи дней ежедневной терапии [8]. В целом, более длительный период полувыведения обеспечивает более длительное ингибирование мишени, при этом больше времени требуется для достижения стабильного состояния и максимального эффекта и тем дольше сохраняется эффект терапии и нежелательные реакции после прекращения лечения. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию режимов дозирования обоих препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациентов и фармакокинетических особенностей.

Таким образом, пока остаются открытыми вопросы о влиянии различия фармакокинетических и фармакодинамических профилей на эффективность и безопасность ингибиторов сигнального пути Hh в клинической практике. Для ответа на эти вопросы необходимо более широкое применение таргетных препаратов в лечении неоперабельного местнораспространенного БКРК. Внедрение новых таргетных препаратов в клинические рекомендации, стандарты, а также перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) повысит доступность таргетной терапии для пациентов с мрБКРК.

Заключение

В связи с вышеизложенным, участниками совещания экспертов были сделаны следующие выводы:

1. В Российской Федерации базальноклеточный рак кожи не учитывается отдельно от других немеланомных опухолей кожи и на него приходится до 80 % всех случаев немеланомных опухолей кожи; при этом точные показатели заболеваемости неизвестны вследствие недостаточной регистрации всех случаев заболевания.

2. Анализ обращаемости пациентов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2019 по июль 2024 г. с кодом диагноза С44 по МКБ-10 показал, что местнораспространенные формы БКРК выявлялись у 2,8 % пациентов, а метастатические формы БКРК — у 0,6 %.

3. Целью всех методов лечения местнораспространенного БКРК является удаление опухоли с минимальным повреждением прилегающих тканей, достижение хорошего косметического эффекта, снижение послеоперационных осложнений и числа возможных рецидивов заболевания.

4. Для максимальной эффективности и наилучших косметических результатов лечения пациентов с неоперабельным мрБКРК особенно важно тесное взаимодействие специалистов мультидисциплинарного консилиума.

5. Сонидегиб — это ингибитор сигнального пути Hedgehog, зарегистрированный в РФ 05.09.2024, эффективность и безопасность которого продемонстрирована в рандомизированном клиническом исследовании II фазы BOLT и подтверждена в условиях реальной клинической практики. ЧОО на фоне терапии сонидегибом у пациентов с мрБКРК, по данным централизованной оценки, составила 56 % (95 % ДИ: 43–68), медиана продолжительности ответа — 26,1 мес. (95 % ДИ: не подлежит оценке), ВВП — 22,1 мес. (95 % ДИ: не подлежит оценке), время до ответа опухоли на терапию — 4 мес. (95 % ДИ: 3,8–5,6), и более 90 % всех НЯ были легкой или средней степени тяжести. Продолжительность наблюдения составила 42 мес.

6. По данным ретроспективного анализа, терапия сонидегибом у пациентов с мрБКРК характеризуется более низкой частотой развития НЯ и более медленным их возникновением (а именно мышечные спазмы, дисгевзия) по сравнению с висмодегибом, что может объясняться различиями в фармакокинетических/фармакодинамических профилях обоих препаратов.

7. Российский опыт применения сонидегиба у пяти пациентов с мрБКРК продемонстрировал обнадеживающие результаты по эффективности

и безопасности; тем не менее, для формирования более четкого профиля пациента, которому подходит данный вид терапии, критически важно расширение опыта применения препарата «Сонидегиб» в России.

8. Клинические рекомендации не являются нормативными актами, и отсутствие лекарственных препаратов в действующих на сегодняшний момент рекомендациях не может являться барьером по внедрению в клиническую практику новых противоопухолевых препаратов и персонализации терапии в определенных клинических ситуациях. Клинические рекомендации основаны на тщательном анализе доступных научных данных на момент их подготовки. Назначение новых онкологических препаратов, не включенных в клинические рекомендации, возможно по решению врачебной комиссии и/или онкологического консилиума.

9. Для расширения возможностей терапии пациентов с местнораспространенными формами базальноклеточного рака кожи эксперты пришли к единогласному мнению о необходимости направления предложений разработчикам клинической рекомендации по включению сонидегиба в дополнение к другим ингибиторам сигнального пути Hedgehog в обновленные клинические рекомендации по базальноклеточному раку кожи (C44) в установленном порядке для расширения возможностей терапии пациентов с местнораспространенными формами базальноклеточного рака кожи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Сан Фарма, однако компания не имела влияния на мнение экспертов.

Funding

This study was supported by research grant from Sun Pharma. The funder had no influence on the conclusions drawn by the investigators.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Gutzmer R., Robert C., Loquai C., et al. Assessment of various efficacy outcomes using ERIVANCE-like criteria in patients with locally advanced basal cell carcinoma receiving sonidegib: results from a preplanned sensitivity analysis. *BMC Cancer*. 2021; 21(1):1244.-DOI: 10.1186/s12885-021-08968-1.
- 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; ил. 276 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin [et al]. Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute — Branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2024; 276 (ill) (In Rus)].
- Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., et al. Basal cell carcinoma: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(2): 303–317.-DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.060.
- Орлова К.В., Мартынова М.В., Петенко Н.Н., et al. Базальноклеточный рак кожи. Эпидемиология местно-распространенных и метастатических форм по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Современная Онкология. 2025; 27(1): 14–18.-DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203188. [Orlova K.V., Martynova M.V., Petenko N.N., et al. Basal cell skin carcinoma: Epidemiology of locally advanced and metastatic forms based on the data of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2025; 27(1): 14–8.-DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203188 (In Rus)].
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению Базальноклеточного рака кожи МЗ РФ, 2024 г.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/467_3 (04.06.2025). [Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma of the Skin (Ministry of Health of the Russian Federation, 2024).-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/467_3 (04.06.2025) (In Rus)].
- Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., et al. Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля). Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2): 330–366.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-13. [Utyashev I.A., Orlova K.V., Zinoviev G.V., et al. Malignant non-melanocytic skin tumors (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, merkel cell carcinoma). RUSSCO practical guidelines, part 1.2. *Malignant Tumoursis*. 2024; 14(3s2): 330–366.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-13 (In Rus)].
- Регистр лекарственных средств России. ОХЛП Одомзо (сонидегиб): ЛП-№(006795)-(РГ-РУ).-URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/odomzo-90772>. [State Register of Medicinal Products. Odomzo® (sonidegib): LP-No. (006795)-(RG-RU).-URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/odomzo-90772> (In Rus)].
- Государственный реестр лекарственных средств. ОХЛП Эриведж®(висмодегиб): ЛП-№(001355)-(РГ-РУ).-URL: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/e7ac6ace-be7d-415d-bdfb-8ff66a74c7f9#summary>. [Erivedge® (vismodegib): LP-No. (001355)-(RG-RU).-URL: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/e7ac6ace-be7d-415d-bdfb-8ff66a74c7f9#summary> (In Rus)].
- Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Лечение базальноклеточного рака. Опыт применения висмодегиба. Медицинский Совет. 2018; (10): 42–48.-DOI: 10.21518/2079-701X-2018-

- 10-42-48. [Petenko N.N., Demidov L.V. Basal cell cancer treatment. Therapeutic experience with vismodegib therapy. *Medical Council*. 2018; (10): 42-8.-DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-42-48 (In Rus)].
10. Dummer R., Guminski A., Gutzmer R., et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol*. 2020; 182(6): 1369-1378.-DOI: 10.1111/bjd.18552.
 11. Gutzmer R., Leiter U., Mohr P., et al. Interim analysis of the multinational, post-authorization safety study (NISSO) to assess the long-term safety of sonidegib in patients with locally advanced basal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 1401.-DOI: 10.1186/s12885-024-13101-z.
 12. Dummer R., Ascierto P.A., Basset-Seguín N., et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(9): 1944-1956.-DOI: 10.1111/jdv.16230.
 13. Gutzmer R., Loquai C., Robert C., et al. Key clinical adverse events in patients with advanced basal cell carcinoma treated with sonidegib or vismodegib: A post hoc analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11(5): 1839-1849.-DOI: 10.1007/s13555-021-00588-8.
- Поступила в редакцию / Received / 18.06.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 07.07.2025
Принята в печать / Accepted for publication / 04.09.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

- Кристина Вячеславовна Орлова / Kristina V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>.
Игорь Вячеславович Самойленко / Igor V. Samoilenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>.
Наталья Николаевна Петенко / Natalia N. Petenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5692-0223>.
Валерия Витальевна Назарова / Valeria V. Nazarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>.
Али Мурадович Мудунов / Ali M. Mudunov / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>.
Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; SPIN: 9773-3759.
Замира Ахмедовна Раджабова / Zamira A. Radzhabova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>; SPIN: 5137-6393.
Григорий Владимирович Зиновьев / Grigory V. Zinovev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1639-2443>, SPIN: 3883-1380.
Александр Александрович Феденко / Aleksandr A. Fedenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; SPIN: 9847-7668.
Андрей Павлович Поляков / Andrey P. Polyakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>; SPIN: 6145-1424.
Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.
Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>.
Игорь Аглымович Утяшев / Igor A. Utyashev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0002-4814>; SPIN-код: 3661-0769.
Елена Александровна Гайсина / Elena A. Gaisina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1223-5790>.
Владислав Владимирович Петкау / Vladislav V. Petkau / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; SPIN: 6811-8136.
Рози Артемовна Терян / Rosie A. Terian / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2411-9378>.
Лев Вадимович Демидов / Lev V. Demidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>.





© Т.В. Кекеева¹, Е.Н. Имянитов², И.А. Демидова³, А.Е. Друй⁴,
 М.Л. Филипенко⁵, Г.А. Цаур^{6,7}, А.С. Цуканов⁸

Диагностика молекулярных нарушений при раке яичников. Позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁶Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁷Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Tatiana V. Kekeeva¹, Evgeny N. Imyanitov², Irina A. Demidova³, Alexander E. Druy⁴,
 Maxim L. Filipenko⁵, Grigory A. Tsaur^{6,7}, Alexey S. Tsukanov⁸

Molecular Diagnostics in Ovarian Cancer: Position Statement of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology

¹N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center, Moscow, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, the Russian Federation

⁵Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, the Russian Federation

⁶Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁷Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁸Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, the Russian Federation

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников — это гетерогенная группа новообразований, которая включает в себя пять гистологических подтипов: серозный рак высокой степени злокачественности, серозный рак низкой степени злокачественности, эндометриодный, светлоклеточный и муцинозный рак. Перечисленные подтипы имеют существенные различия профилей молекулярных нарушений, происхождения, вклада наследственной предрасположенности, характера инвазии и метастазирования, чувствительности к химиотерапии и прогноза. В этом обзоре суммируются текущие знания о каждом гистотипе, освещаются последние достижения в области изучения этих заболеваний и излагаются приоритеты молекулярно-генетических исследований для улучшения результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: рак яичника; молекулярно-генетическая диагностика; таргетная терапия

Malignant epithelial ovarian tumors represent a heterogeneous group of neoplasms encompassing five principal histological subtypes: high-grade serous carcinoma, low-grade serous carcinoma, endometrioid carcinoma, clear cell carcinoma, and mucinous carcinoma. These distinct subtypes exhibit significant differences in their molecular profiles, cellular origins, hereditary predisposition patterns, invasive and metastatic behaviors, chemosensitivity, and clinical outcomes. This comprehensive review consolidates current knowledge about each histotype, discusses recent breakthroughs in disease understanding, and establishes priorities for molecular genetic investigations aimed at enhancing therapeutic strategies and patient prognosis.

Keywords: ovarian cancer; molecular diagnostic; targeted therapy

Для цитирования: Кекеева Т.В., Имянитов Е.Н., Демидова И.А., Друй А.Е., Филипенко М.Л., Цаур Г.А., Цуканов А.С. Диагностика молекулярных нарушений при раке яичников. Позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 880-888.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2259

For Citation: Tatiana V. Kekeeva, Evgeny N. Imyanitov, Irina A. Demidova, Alexander E. Druy, Maxim L. Filipenko, Grigory A. Tsaur, Alexey S. Tsukanov. Molecular diagnostic in ovarian cancer: position statement of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 880-888.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2259

✉ Контакты: Кекеева Татьяна Владимировна, kekeeva@mail.ru

Введение

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников — это гетерогенная группа новообразований, которая включает в себя пять основных гистологических подтипов: серозный рак высокой степени злокачественности (70 %), серозный рак низкой степени злокачественности (5 %), а также эндометриоидный (10 %), светлоклеточный (10 %) и муцинозный рак (3 %) [1, 2]. Перечисленные подтипы имеют существенные различия профилей молекулярных нарушений, происхождения, вклада наследственной предрасположенности, характера инвазии и метастазирования, чувствительности к химиотерапии и прогноза (табл. 1). В некоторых случаях достаточно сложно провести дифференциальный диагноз между подтипами, не используя иммуногистохимические маркеры [3–5]. Результаты пересмотров патологоанатомического диагноза демонстрируют, что процент совпадений между экспертами варьирует от 62 до 89 %. Наибольшая

дискордантность описана для диагностики серозного гистотипа [6–8]. Несмотря на эту проблему, обязательное применение иммуногистохимических маркеров в рутинной диагностике рака яичников (РЯ) в настоящее время не практикуется, что в некоторых случаях приводит к несоответствию молекулярного профиля и патологоанатомического диагноза.

Серозный рак яичников высокой степени злокачественности

Серозный РЯ высокой степени злокачественности (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) является самым распространенным подтипом и составляет около 70 % всего РЯ [1]. Считается, что предшественником HGSOC является серозная трубная интраэпителиальная карцинома (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC), которая ассоциирована с HGSOC в 48–61 % случаев, часто обнаруживается в материале профилактических сальпингоофорэктомий,

Таблица. Характеристики морфологических подтипов рака яичников

	Серозный HG	Серозный LG	Эндометриоидный	Светлоклеточный	Муцинозный
Наследственность	<i>BRCA1/2, RAD51C, RAD51D</i>	неизвестно	<i>MLH1, MSH2, PMS2, EPCAM</i>	неизвестно	неизвестно
Предшествующие состояния	STIC	пограничная опухоль	атипичный эндометриоз	атипичный эндометриоз	пограничная опухоль
Распространение	трансцеломически	трансцеломически	обычно в пределах малого таза	обычно в пределах малого таза	обычно в пределах малого таза
Молекулярные нарушения	<i>TP53, BRCA1/2, HRD</i>	<i>BRAF, KRAS, NRAS, USP9X</i>	<i>dMMR, POLE, POLD1, CTNBNB1, PIK3CA, ARID1A</i>	<i>ARID1A, PIK3CA, TERT</i>	<i>CDKN2A, KRAS, TP53, ERBB2</i>
Чувствительность к химиотерапии	Высокая	Средняя	Высокая	Низкая	Низкая
Прогноз	Неблагоприятный	Умеренный	Благоприятный	Умеренный	Благоприятный

Table. Features of the histopathological ovarian cancer subtypes

	HGSOC	LGSOC	Endometrioid	Clear cell	Mucinous
Hereditary predisposition	<i>BRCA1/2, RAD51C, RAD51D</i>	unknown	<i>MLH1, MSH2, PMS2, EPCAM</i>	unknown	unknown
Precursor lesions	STIC	serous borderline tumor	atypical endometriosis	atypical endometriosis	borderline tumor
Pattern of spread	transcoelomic spread	transcoelomic spread	Usually confined to pelvis	Usually confined to pelvis	Usually confined to pelvis
Molecular alterations	<i>TP53, BRCA1/2, HRD</i>	<i>BRAF, KRAS, NRAS, USP9X</i>	<i>dMMR, POLE, POLD1, CTNBNB1, PIK3CA, ARID1A</i>	<i>ARID1A, PIK3CA, TERT</i>	<i>CDKN2A, KRAS, TP53, ERBB2</i>
Chemosensitivity	High	Intermediate	High	Low	Low
Prognosis	Poor	Intermediate	Favorable	Intermediate	Favorable

выполняемых женщинам-носителницам патогенных вариантов генов *BRCA1/2*, и не встречается при других подтипах РЯ [9, 10]. Согласно литературным данным, при HGSOС самыми частыми нарушениями являются онкогенные варианты генов *TP53* (96 %) и *BRCA1/2* (22–35 %) [11, 12]. Соматические мутации *TP53* возникают на ранних стадиях эволюции опухоли и являются необходимым компонентом молекулярного патогенеза HGSOС [13]. 80 % всех мутаций *BRCA1/2* являются герминальными — они являются причиной развития наследственного синдрома рака молочной железы (PMЖ) и/или яичников; еще 20 % представлены соматическими вариантами. Остальные рекуррентные соматические абберации затрагивают гены *RBI*, *NFI*, *FAT3*, *CSMD3*, *GABRA6* и *CDK12* — их встречаемость находится в пределах 2–6 % [11].

Всем пациенткам с серозным РЯ высокой степени злокачественности рекомендуется выполнять исследование на предмет носительства наследственных патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2*. Существенно, что, в отличие от женщин с PMЖ, представляется неправильным отбирать пациенток на основе таких клинических критериев, как наличие семейного онкологического анамнеза или молодой возраст на момент диагноза — сам по себе гистологический диагноз, обозначенный выше, является достаточным условием для *BRCA1/2*-тестирования. Относительно доступные *BRCA1/2*-тесты, основанные на ПЦР и получившие популярность 10–15 лет назад, позволяют выявлять только несколько из возможных мутаций в генах *BRCA1/2*, характерных для пациенток славянского происхождения. Авторы настоящей статьи полагают, использование ПЦР-тестирования генов *BRCA1/2* нецелесообразным вследствие низкой чувствительности. Современный подход к тестированию *BRCA1/2* основывается на использовании секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing). Следует учитывать, что большинство NGS-сервисов не гарантирует достоверную детекцию крупных делеций и дупликаций в упомянутых генах, для поиска которых рекомендован метод мультиплексной амплификации лигированных зондов MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification).

Наиболее частым комплексным соматическим нарушением при HGSOС является геномная нестабильность, характеризующаяся значительным количеством протяженных делеций и дупликаций, возникающая вследствие дефицита системы гомологичной рекомбинации ДНК (HRD, homologous recombination deficiency). Для данного понятия в настоящее время существует ряд синонимов: геномная нестабильность, показатель геномной стабильности, геномная поте-

ря гетерозиготности, BRCA-подобный фенотип. Следует отметить, что отсутствие единообразия в терминологии геномных нарушений, характерных для HRD, может вызывать среди онкологов сложности интерпретации генетических заключений. Авторы считают наиболее подходящим для описания таких изменений термин «геномная потеря гетерозиготности».

HRD-положительные опухоли встречаются с частотой от 57 до 69 % среди всех HGSOС [12, 14, 15]. Основными причинами, приводящими к HRD, является потеря функциональной активности белков гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair, HRR), таких как *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, в результате герминальных и соматических мутаций. Так, примерно в 50 % случаев причиной возникновения дефицита гомологичной рекомбинации становятся мутации в генах *BRCA1/2* [12, 14, 15]. Другой механизм инактивации генов HRR — эпигенетические изменения, такие как гиперметилирование промоторных областей генов *BRCA1* или *RAD51C* (24 и 10 % HRD-положительных опухолей соответственно) [16, 17]. Вторым инактивационным событием в генах HRR чаще всего является утрата интактного аллеля за счет делеции [14]. Из-за нарушений в гомологичной рекомбинации в клетке активируется альтернативный механизм репарации (негомологичное соединение концов, non-homologous end joining, NHEJ), склонный к ошибкам в значительно большей степени, чем HRR [18]. NHEJ задействует фермент поли(АДФ-рибоза) полимеразу (PARP) и позволяет клетке сохранять жизнеспособность в условиях накопления двунитевых разрывов ДНК на фоне HRD. Это приводит к накоплению геномных аббераций, протяженных инсерций, делеций, нарушению копияности или хромосомным перестройкам, что в совокупности выражается в геномной потере гетерозиготности с характерным для HGSOС профилем. Фармакологическое ингибирование PARP делает невозможным репарацию двунитевых разрывов ДНК в клетках с дефицитом гомологичной рекомбинации и приводит к их гибели при использовании алкилирующих химиотерапевтических препаратов [19]. Результаты многочисленных клинических испытаний показывают, что опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации, в особенности опухоли с мутациями *BRCA1/2*, чувствительны к ингибиторам PARP [12, 20–22].

Разработка достоверных методов определения статуса HRD — важная задача для оценки чувствительности опухоли к ингибиторам PARP. Существующие методики оценки HRD можно разделить на четыре категории, в зависимости

от анализируемых характеристик: функциональные тесты, мутационные профили, экспрессионные профили и анализ копииности.

Функциональные тесты измеряют активность белков гомологичной рекомбинации. Наиболее известный вариант такого теста, основанный на иммунофлуоресцентном анализе белка RAD51 в клетках опухолей, был предложен в 2009 г. для РМЖ [23]. RAD51 является ключевым белком HR-пути, он опосредует поиск гомологии в одноцепочечной ДНК и инициирует процесс инвазии в гомологичную хромосому. Кастровиго-Бермехо и соавт. продемонстрировали, что оценка очагов RAD51 в опухолях, не подвергавшихся лечению, предсказывает эффективность PARP-ингибиторов у пациентов с РМЖ. Исследование возможно на ксенотрансплантатах и в парафиновых блоках [24].

Анализ мутационного профиля может быть использован для выявления феномена HRD. Эта методика, как правило, требует большого количества данных полноэкзомного, полногеномного секвенирования для точного и достоверного подсчета количества мутационных событий, хотя некоторые биоинформационные инструменты позволяют рассчитать сигнатуру, используя мультигенные таргетные панели [25, 26]. Повреждения генома клетки вследствие различных эндогенных и экзогенных причин и его последующая репарация происходят в опухолевой клетке в течение всей жизни. Например, для спонтанного мутагенеза в результате старения клетки характерно постепенное дезаминирование метилированных остатков цитозина, что приводит к заменам типа C>T. Свой паттерн мутаций вносит ультрафиолетовое излучение или дефекты корректирующей активности репликативных ДНК-полимераз. Эти процессы приводят к нескольким характерным паттернам изменений, которые можно классифицировать по комбинации и частоте повторяющихся нуклеотидных триплетов (измененный нуклеотид и 2 соседних нуклеотида) и детектировать по всему геному опухолевой клетки. В настоящее время для опухолей описано 49 мутационных профилей или сигнатур, многие из которых ассоциированы с определенным типом мутационного процесса [27]. Профиль 3 связан с потерей функциональной активности BRCA1 или BRCA2 и ассоциирован с положительным статусом HRD.

Также для оценки HRD возможно применение анализа экспрессии генов, который позволяет выявлять специфический профиль, характерный для клеток с дефицитом BRCA1/2. Исследование экспрессии генов может выполняться как посредством транскриптомного секвенирования, так и с использованием экспрессионных чипов

или технологии молекулярных штрих-кодов NanoString [28, 29].

Перечисленные выше подходы пока не используются в повседневной клинической практике. Единственным способом анализа HRD, нашедшим медицинское применение, является оценка профиля геномной потери гетерозиготности. В основе этого подхода лежит изменение копииности областей генома. Изменения числа копий генов, затрагивающие протяженные участки хромосом, являются частыми геномными нарушениями при дефиците гомологичной рекомбинации. Количественная оценка таких изменений используется в качестве показателя HRD, при подсчете учитывается также их расположение (теломера, центромера), протяженность и количество точек разрывов. Следует подчеркнуть, что именно анализ паттерна хромосомной нестабильности, посредством тестов Myriad MyChoice® CDx и FoundationOne® CDx, лёг в основу регистрационных испытаний ингибиторов PARP. Использование этих сервисов сталкивается с ограничениями в связи с необходимостью трансграничной пересылки биологического материала и высокой стоимостью упомянутых сервисов. Существует целый ряд коммерческих наборов и академических тестов, позволяющих оценивать статус HRD, — некоторые из них уже прошли лабораторную и клиническую валидацию [30]. Следует прокомментировать, что HRD-тесты на основе геномной копииности дают достоверные результаты только в том случае, если содержание опухолевых клеток в образце превышает 40 % [14, 15].

Правильный выбор опухолевого материала является критичным для тестов HRD. Так, архивный материал не является репрезентативным у пролеченных пациентов вследствие того, что не отражает текущего статуса гомологичной рекомбинации, изменившегося в результате терапии [14].

В настоящее время международные и российские клинические руководства рекомендуют HRD-тестирование (без уточнения метода) для оценки степени эффективности PARP-ингибиторов при выборе терапии для лечения впервые выявленного рака яичников.

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности

Серозный РЯ низкой степени злокачественности (low-grade serous ovarian carcinoma, LGSOC) составляет 5 % случаев РЯ и значительно отличается по своей клинической картине, гистогенезу, ответу на терапию и отдаленным результатам от серозного рака высокой степени злокачественности (табл. 1). Для LGSOC характерен молодой

возраст пациенток (20–50 лет) [7]. Он митотически менее активен и характеризуется низкой экспрессией Ki-67, обычно определяемой с помощью ИГХ, и отсутствием мутаций в гене *TP53* («дикий тип» *TP53*), что помогает отличить LGSOC от HGSOC. Предшественником LGSOC, предположительно, является серозная пограничная опухоль микропапиллярного типа — на это указывает схожая морфология, смежное существование как пограничных, так и LGSOC структур, а также мутационный профиль [31, 32]. Несмотря на молодой возраст пациенток, генов-кандидатов, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к LGSOC, в настоящий момент не обнаружено.

Наиболее распространенными соматическими изменениями являются мутации в генах *KRAS* (27–33 %), *NRAS* (9–11 %) и *BRAF* (11–13 %). В совокупности, нарушения генов сигнального каскада MAPK обнаруживаются у 58–60 % пациенток с LGSOC [7, 33]. Мутации в генах MAPK-пути являются независимыми предиктивными маркерами чувствительности к препаратам платины и благоприятными прогностическими маркерами общей выживаемости [7, 34]. Также для LGSOC характерны биаллельные инактивирующие мутации в гене *USP9X* (12–27 %) и активирующие мутации в гене *EIF1AX* (6–13 %) [33, 35].

LGSOC имеют невысокую чувствительность к традиционной химиотерапии препаратами платины. Однако недавние исследования показали эффективность ингибиторов MEK при лечении рецидивов серозной карциномы низкой степени злокачественности. Хотя NCCN рекомендует ингибиторы MEK для всех пациентов с рецидивирующей серозной карциномой низкой степени злокачественности, наибольшую пользу от назначения имеют пациенты с мутациями в генах *KRAS* и *NRAS* [36, 37]. Для пациентов с мутацией *BRAF* p.V600E одобрена комбинация дабрафениба и траметиниба, как вариант терапии рецидивов заболевания [38].

Таким образом, определение мутаций в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* полезно для оценки прогноза и подбора таргетной терапии. Также, учитывая частоту неправильной диагностики серозных гистотипов РЯ, целесообразным является тестирование мутаций *BRCA1/2*.

Эндометриоидный рак яичников

На эндометриоидный РЯ (Endometrioid ovarian carcinoma, ЕОС) приходится примерно 10 % всех эпителиальных опухолей данного органа. Значительная часть случаев ЕОС представлены высокодифференцированными карциномами с благоприятным прогнозом, диагностированными

на ранней стадии. ЕОС обычно ассоциированы с эндометриозом, а по гистологической картине и по молекулярному профилю эндометриоидные карциномы яичников похожи на эндометриоидную карциному эндометрия [5, 39]. Повышенный риск развития ЕОС наблюдаются у людей с синдромом Линча, особенно у носительниц патогенных вариантов гена *MSH2* [40].

Для ЕОС характерны мутации в генах *CTNNB1* (43 %), *PIK3CA* (43 %), *ARID1A* (36 %), *PTEN* (29 %), *KRAS* (26 %), *TP53* (26 %) и *SOX8* (19 %). Мутации в генах *TP53* и *CTNNB1* являются взаимоисключающими друг для друга, предполагая различный патогенез, при этом опухоли с вариантами *CTNNB1* имеют достоверно лучший прогноз, по сравнению с опухолями с мутациями в *TP53*. От 3 до 12 % ЕОС связаны с мутациями в генах *BRCA1/2* [5, 39, 41], однако до 80 % случаев при последующем патологоанатомическом пересмотре могут быть переклассифицированы в HGSOC [42].

В 15 % случаев ЕОС демонстрируют гипермутированный фенотип, характеризующийся большим количеством однонуклеотидных замен и коротких инсерций и делеций по всему геному опухолевой клетки. Этот фенотип обусловлен либо дефектами репарации неспаренных оснований ДНК (Mismatch repair deficiency, dMMR статус), либо мутацией в генах ДНК полимераз *POLE* и *POLD1*, что приводит к высокой мутационной нагрузке от 10 до 100 мутаций на мегабазу ДНК для dMMR и более 100 мутаций на мегабазу для мутаций *POLE/POLD1* [43]. Соматические мутации в генах MMR чаще всего встречаются в гене *MSH6* (7 %), реже — в гене *MSH2* (2 %) и *MLH1* (2 %) [5]. Герминальные же мутации, ассоциированные с синдромом Линча, чаще встречаются в гене *MSH2* [40]. Следует отметить, что по мнению авторов, для РЯ приоритетным методом оценки дефектов репарации неспаренных оснований является ИГХ, возможно использование массового параллельного секвенирования на больших панелях, при этом известный метод ПЦР с использованием 5 маркеров является неэффективным. Мутации в гене *POLE* наблюдаются в 5–6 % случаев, при этом до 80 % из них расположено в 286 и V411 кодонах упомянутого гена [39, 44].

Для опухолей с гипермутабельным фенотипом эффективно назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, что делает целесообразным тестирование статуса MMR и мутаций *POLE* у пациенток с эндометриоидным РЯ. Также, учитывая сложности дифференциальной диагностики между низкодифференцированными серозными и эндометриоидными карциномами яичников, представляется рациональным тестирование генов *BRCA1/2*.

Светлоклеточный рак яичников

Светлоклеточный РЯ (clear cell ovarian carcinoma, ССОС) составляет приблизительно 10 % всех карцином этого органа, с частотой от 5 до 25 % в зависимости от географических, этнических и/или расовых факторов. Самая высокая частота ССОС наблюдается среди азиатских женщин [45, 46]. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет от 50 до 56 лет. Фактором риска развития данной патологии является эндометриоз, сопутствующий ССОС в более чем 50 % случаев. Пациенты с ССОС часто находятся на ранней стадии заболевания и имеют хороший прогноз; напротив, у пациентов с запущенным заболеванием прогноз хуже, по сравнению с пациентами с серозной карциномой высокой степени злокачественности [47].

Наиболее частые соматические изменения при светлоклеточной карциноме происходят в генах комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF: *ARID1A* (50 %), *ARID1B* (6–18 %), *SMARCA4* (5–18 %) и в генах сигнального пути PI3K-АКТ-MTOR: *PIK3CA* (50 %), *PIK3R1* (7–10 %), *AKT2* (8–26 %), *PTEN* (2–13 %) [8, 48–50]. Также описаны мутации в гене *TP53* (9–15 %) и промоторе гена *TERT* (20 %) [8]. Согласно исследованиям, в 82 % ССОС мутации генов сигнального пути PI3K/АКТ встречаются совместно с мутациями в генах субъединиц SWI/SNF [48]. Опухоли с мутациями в генах *ARID1* ассоциированы с мутациями *PIK3CA*, и благоприятным прогнозом, в то время как опухоли с мутациями *TP53* имеют худший прогноз [8].

Резистентность ССОС к традиционной химиотерапии является основной причиной плохого прогноза пациентов с запущенными стадиями заболевания. Клинические испытания ингибиторов контрольных точек иммунного ответа свидетельствует об их эффективности у некоторых пациентов с ССОС [51–53]. Обнадешивающие результаты показаны у пациентов с потерей *ARID1A* в исследовании 2 фазы с применением ингибитора АTR [54]. На настоящий момент в связи с отсутствием эффективной терапии клинически значимых прогностических и предиктивных генетических маркеров, специфичных для ССОС, нет.

Муцинозный рак яичников

На долю муцинозного рака (mucinous ovarian cancer, МОС) приходится менее 3 % всего РЯ. Муцинозные опухоли представлены большими кистозными массами, которые могут заполнять брюшную полость и таз; эта картина часто предполагает муцинозную гистологию. Учи-

тывая редкость этого типа опухоли, пациенты с диагнозом МОС должны пройти тщательное обследование, чтобы исключить муцинозные опухоли желудочно-кишечного происхождения. Так, в рамках клинических исследований при пересмотре патологоанатомических препаратов в центральных лабораториях от 55 до 63 % МОС были переклассифицированы в муцинозные опухоли ЖКТ [55, 56]. Гены-кандидаты, ассоциированные с наследственной предрасположенности к МОС, в настоящий момент не известны.

Существует 2 гистологических подтипа МОС: экспансивный, для которого характерен благоприятный прогноз, и инфильтративный, с высоким риском рецидивов и неблагоприятным прогнозом. Самое частое генетическое событие в МОС — инактивация *CDKN2A* в результате потери гетерозиготности или патогенных вариантов (76 %), за которым следуют мутации в гене *KRAS* (54 %), *TP53* (27–40 %), амплификация гена *ERBB2* (26 %) и мутации *BRAF* (5–12 %) [57, 58]. Уровень мутационной нагрузки выше в инфильтративном подтипе, по сравнению с экспансивным, при этом статистических различий в частоте мутаций *KRAS* и *TP53* не обнаружено [58].

МОС демонстрирует низкую чувствительность к химиотерапии препаратами платины. Клинические испытания препаратов для муцинозной карциномы яичников невозможны из-за сложности набора пациентов вследствие низкой частоты встречаемости, поэтому доказательная база эффективности таргетных препаратов и химиотерапевтических схем невысока. Например, единичные примеры клинической эффективности описаны для трастузумаба у пациентов с амплификацией гена *ERBB2* и адаграсиба у пациентов с мутацией *KRAS* p.G12C [59, 60].

Заключение

Таким образом, рак яичников — гетерогенная группа опухолей с существенными различиями по профилю молекулярных нарушений. Целью тестирования опухолей яичников является идентификация маркеров, которые могут информировать о возможном использовании терапии с продемонстрированной пользой и вероятном прогнозе заболевания. Молекулярные изменения, с которых следует начать тестирование, включают статус *BRCAl/2* и HRD. Молекулярный анализ опухоли также может включать MMR-тест (особенно для эндометриоидного рака яичников), определение мутаций в генах *KRAS*, *BRAF*. Тестирование желательно проводить на материале опухолевой ткани, полученном недавно. В случае подозрения на наличие наследственного опухолевого синдрома, целесообразно про-

ведение герминального тестирования, в первую очередь генов *BRCA1/2*, *PALB2*, *RAD51C/D* и генов синдрома Линча.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

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 substantial contributions to study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation, drafting or critically revising the manuscript, and final approval of the published version.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kurman R., Carcangiu M., Harrington C., et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. 2014; 6. Lyon: IARC Publications.
- Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol.* 2012; 23(10): x111-117.-DOI: 10.1093/annonc/mds300.
- Jung H., Lee S., Hong J., Chun Y. Interobserver diagnostic reproducibility in advanced-stage endometrial carcinoma. *J Pathol Transl Med.* 2021; 55(1): 43-52.-DOI: 10.4132/jptm.2020.10.04.
- Kobel M., Luo L., Grevers X., et al. Ovarian carcinoma histotype: strengths and limitations of integrating morphology with immunohistochemical predictions. *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38(4): 353-362.-DOI: 10.1097/PGP.0000000000000530.
- Hollis R., Thomson J., Stanley B., et al. Molecular stratification of endometrioid ovarian carcinoma predicts clinical outcome. *Nat Commun.* 2020; 11: 4995.-DOI: 10.1038/s41467-020-18819-5.
- Alwafai Z., Heinz M., Fazeli S., et al. Accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of endometrial cancer: a multicenter retrospective analysis of the JAGO-NOGGO. *BMC Cancer.* 2024; 24: 380.-DOI: 10.1186/s12885-024-12127-7.
- Manning-Geist B., Gordhandas S., Liu Y., et al. MAPK pathway genetic alterations are associated with prolonged overall survival in low-grade serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(20): 4456-4465.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4183.
- Bolton K., Chen D., Fuente R., et al. Molecular Subclasses of Clear Cell Ovarian Carcinoma and Their Impact on Disease Behavior and Outcomes. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(22): 4947-4956.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3817.
- Kindelberger D., Lee Y., Miron A., et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(2): 161-169.-DOI: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47.
- Данилова Н., Андреева Ю., Королев А., et al. Роль диспластических изменений эпителия маточной трубы в гистогенезе рака яичников. Архив патологии. 2014; 4: 9-14.- URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/4/1000419552014041009>. [Danilova N., Andreeva Y., Korolev A., et al. Role of dysplastic changes in the uterine tubal epithelium in the histogenesis of ovarian cancer. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2014; 76(4): 9-14.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/4/1000419552014041009> (In Rus)].
- Bell D., Berchuck A., Birrer M., et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature.* 2011; 474(7353): 609-615.-DOI: 10.1038/nature10166.
- Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2416-2428.-DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.
- Silwal-Pandit L., Langerod A., Borresen-Dale A. TP53 mutations in breast and ovarian cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7(1): a026252.-DOI: 10.1101/cshperspect.a026252.
- Rempel E., Kluck K., Beck S., et al. Pan-cancer analysis of genomic scar patterns caused by homologous repair deficiency (HRD). *NPJ Precis Oncol.* 2022; 6: 36.-DOI: 10.1038/s41698-022-00276-6.
- Kekeeva T., Andreeva Y., Tanas A., et al. HRD testing of ovarian cancer in routine practice: what are we dealing with? *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 10497.-DOI: 10.3390/ijms241310497.
- Gonzalez D., Stenzinger A. Homologous recombination repair deficiency (HRD): From biology to clinical exploitation. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021; 60: 299-302.-DOI: 10.1002/gcc.22939.
- Takaya H., Nakai H., Takamatsu S., et al. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep.* 2020; 10: 2757.-DOI: 10.1038/s41598-020-59671-3.
- Chang H., Pannunzio N., Adachi N., Lieber M. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(8): 495-506.-DOI: 10.1038/nrm.2017.48.
- Du W., Amarachintha S., Wilson A., et al. Hyper-active non-homologous end joining selects for synthetic lethality resistant and pathological Fanconi anemia hematopoietic stem and progenitor cells. *Sci Rep.* 2016; 6: 22167.-DOI: 10.1038/srep22167.
- Coleman R., Oza A., Lorusso D., et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390: 1949-1961.-DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
- Coleman R., Fleming G., Brady M., et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2403-2415.-DOI: 10.1056/NEJMoa1909707.
- Gonzalez-Martin A., Pothuri B., Vergote I., et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2391-2402.-DOI: 10.1056/NEJMoa1910962.
- Willers H., Taghian A., Luo C., et al. Utility of DNA repair protein foci for the detection of putative BRCA1 pathway defects in breast cancer biopsies. *Mol Cancer Res.* 2009; 7: 1304-1309.-DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0149.
- Castroviejo-Bermejo M., Cruz C., Llop-Guevara A., et al. A RAD51 assay feasible in routine tumor samples calls PARP inhibitor response beyond BRCA mutation. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(12): e9172.-DOI: 10.15252/emmm.201809172.

25. Batalini F., Gulhan D., Mao V., et al. Mutational signature 3 detected from clinical panel sequencing is associated with responses to olaparib in breast and ovarian cancers. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(21): 4714-4723.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0749.
26. Davies H., Glodzik D., Morganella S., et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nat Med.* 2017; 23(4): 517-525.-DOI: 10.1038/nm.4292.
27. Alexandrov L., Kim J., Haradhvala N., et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature.* 2020; 578(7793): 94-101.-DOI: 10.1038/s41586-020-1943-3.
28. Leibowitz B., Dougherty B., Bell J., et al. Validation of genomic and transcriptomic models of homologous recombination deficiency in a real-world pan-cancer cohort. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 587.-DOI: 10.1186/s12885-022-09669-z.
29. Peng G., Lin C., Mo W., et al. Genome-wide transcriptome profiling of homologous recombination DNA repair. *Nat Commun.* 2014; 5: 3361.-DOI: 10.1038/ncomms4361.
30. Guffanti F., Mengoli I., Damia G. Current HRD assays in ovarian cancer: differences, pitfalls, limitations, and novel approaches. *Front Oncol.* 2024; 14: 1405361.-DOI: 10.3389/fonc.2024.1405361.
31. Russell H., McCluggage G. A multistep model for ovarian tumorigenesis: the value of mutation analysis in the KRAS and BRAF genes. *J Pathol.* 2004; 203(2): 617-619.-DOI: 10.1002/path.1563.
32. Jang J., Yanaihara N., Pujade-Lauraine E., et al. Update on rare epithelial ovarian cancers: based on the Rare Ovarian Tumors Young Investigator Conference. *J Gynecol Oncol.* 2017; 28(4): e54.-DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e54.
33. Cheasley D., Nigam A., Zethoven M., et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol.* 2021; 253(1): 41-54.-DOI: 10.1002/path.5545.
34. Grisham R., Slomovitz B., Andrews N., et al. Low-grade serous ovarian cancer: expert consensus report on the state of the science. *Int J Gynecol Cancer.* 2023; 33(9): 1331-1344.-DOI: 10.1136/ijgc-2023-004610.
35. Etemadmoghadam D., Azar W., Lei Y., et al. EIF1AX and NRAS Mutations Co-occur and Cooperate in Low-Grade Serous Ovarian Carcinomas. *Cancer Res.* 2017; 77: 4268-4278.
36. Monk B., Grisham R., Banerjee S., et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol.* 2020; 38(32): 3753-3762.-DOI: 10.1200/JCO.20.01164.
37. Gershenson D., Miller A., Brady W., et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2022; 399(10324): 541-553.-DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02175-9.
38. Salama A., Li S., Macrae E., et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 3895-3904.-DOI: 10.1200/JCO.20.00762.
39. Pierson W., Peters P., Chang M., et al. An integrated molecular profile of endometrioid ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2020; 157(1): 55-61.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.011.
40. Ryan N., Evans D., Green K., Crosbie E. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017; 144(3): 491-495.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.005.
41. Hanley G., McAlpine J., Miller D., et al. A population-based analysis of germline BRCA1 and BRCA2 testing among ovarian cancer patients in an era of histotype-specific approaches to ovarian cancer prevention. *BMC Cancer.* 2018; 18: 254.-DOI: 10.1186/s12885-018-4153-8.
42. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in brca mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21): 2654-2663.-DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
43. Ma X., Dong L., Liu X., et al. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 216.-DOI: 10.1186/s13046-022-02422-1.
44. Hoang L., McConechy M., Kobel M., et al. Polymerase epsilon exonuclease domain mutations in ovarian endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2015; 25(7): 1187-1193.-DOI: 10.1097/IGC.0000000000000492.
45. Gadducci A., Multinu F., Cosio S., et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2021; 162(3): 741-750.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.033.
46. Iida Y., Okamoto A., Hollis R., et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31: 605-616.-DOI: 10.1136/ijgc-2020-001656.
47. Okamoto A., Glasspool R., Mabuchi S., et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24: S20-25.-DOI: 10.1097/IGC.0000000000000289.
48. Itamochi H., Oishi T., Oumi N., et al. Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2017; 117: 717-724.-DOI: 10.1038/bjc.2017.228.
49. Shibuya Y., Tokunaga H., Saito S., et al. Identification of somatic genetic alterations in ovarian clear cell carcinoma with next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018; 57: 51-60.-DOI: 10.1002/gcc.22507.
50. Caumanns J., Wisman G., Berns K., et al. ARID1A mutant ovarian clear cell carcinoma: a clear target for synthetic lethal strategies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2018; 1870: 176-184.-DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.07.005.
51. Matulonis U., Shapira-Frommer R., Santin A., et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1080-1087.-DOI: 10.1093/annonc/mdz135.
52. Ngoi N., Heong V., Ow S., et al. A multicenter phase II randomized trial of durvalumab (MEDI-4736) versus physician's choice chemotherapy in recurrent ovarian clear cell adenocarcinoma (MOCCA). *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(8): 1239-1242.-DOI: 10.1136/ijgc-2020-001604.
53. Kristeleit R., Clamp A., Gourley C., et al. Efficacy of pembrolizumab monotherapy (PM) for advanced clear cell gynaecological cancer (CCGC): Phase II PEACOC trial. *Ann Oncol.* 2022; 33: S783.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.649.
54. Banerjee S., Leary A., Stewart J., et al. ATR inhibitor alone (ceralaseritib) or in combination with olaparib in gynaecological cancers with ARID1A loss or no loss: Results from the ENGOT/GYN1/NCRI ATARI trial. *ESMO Open.* 2023; 8(1): 1100814.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100814.
55. Gore M., Hackshaw A., Brady W., et al. An international, phase III randomized trial in patients with mucinous epithelial ovarian cancer (mEOC/GOG 0241) with long-term follow-up: and experience of conducting a clinical trial in a rare gynecological tumor. *Gynecol Oncol.* 2019; 153: 541-548.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.256.

56. Zaino R., Brady M., Lele S., et al. Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly lethal: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2011; 117: 554-562.-DOI: 10.1002/cncr.25460.
57. Ryland G., Hunter S., Doyle M., et al. Mutational landscape of mucinous ovarian carcinoma and its neoplastic precursors. *Genome Med*. 2015; 7(1): 87.-DOI: 10.1186/s13073-015-0210-y.
58. Hada T., Miyamoto M., Ohtsuka Y., et al. Genetic analysis for mucinous ovarian carcinoma with infiltrative and expansive invasion and mucinous borderline tumor: a retrospective analysis. *Diagn Pathol*. 2023; 18(1): 49.-DOI: 10.1186/s13000-023-01340-w.
59. Bekaii-Saab T., Yaeger R., Spira A., et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *J Clin Oncol*. 2023; 41: 4097-4106.-DOI: 10.1200/JCO.23.00434.
60. Nugawela D., Gorringer K. Targeted therapy for mucinous ovarian carcinoma: evidence from clinical trials. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 33(1): 102-108.-DOI: 10.1136/ijgc-2022-003658.

Поступила в редакцию / Received / 24.01.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 06.02.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Владимировна Кекеева / Tatyana V. Kekeeva / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6759-2598>, eLibrary SPIN: 9995-8470, Researcher ID (WOS): D-1647-2012, Author ID (Scopus): 6504697033.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, eLibrary SPIN: 1909-7323, Researcher ID (WOS): ABG-8619-2021, Author ID (Scopus): 7003644486.

Ирина Анатольевна Демидова / Irina A. Demidova / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4971-9852>, eLibrary SPIN: 6946-2190, Researcher ID (WOS): ABF-9785-2021, Author ID (Scopus): 59491011000.

Александр Евгеньевич Друй / Alexander E. Druy / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, eLibrary SPIN: 9072-9427, Researcher ID (WOS): AAK-2783-2020, Author ID (Scopus): 57196440638.

Максим Леонидович Филипенко / Maxim L. Filipenko / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8950-5368>, eLibrary SPIN: 4025-0533, Researcher ID (WOS): AAU-9552-2020, Author ID (Scopus): 8714462300.

Григорий Анатольевич Цаур / Grigory A. Tsaur / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9881-6221>, eLibrary SPIN: 2690-4892, Researcher ID (WOS): AAD-1991-2019, Author ID (Scopus): 35077826200.

Алексей Сергеевич Цуканов / Tsukanov Alexey Sergeevich / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-7462>, eLibrary SPIN: 4005-0998, Researcher ID (WOS): I-9729-2014, Author ID (Scopus): 56108852700.





© Г.В. Зиновьев¹, М.А. Эберт¹, А.В. Бородулин², Г.И. Гафтон¹,
И.Г. Гафтон¹, М.С. Синячкин¹, А.А. Салимова¹, Е.Г. Гнеева¹

Реконструкция сосудистого русла у пациентов с саркомами мягких тканей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

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

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Grigoriy V. Zinovev¹, Mariia A. Ebert¹, Andrey V. Borodulin², Georgiy I. Gafton¹, Ivan G. Gafton¹,
Mikhail S. Sinyachkin¹, Anzhelika A. Salimova¹, Ekaterina G. Gneeva¹

Vascular Reconstruction in Patients with Soft Tissue Sarcomas: Experience of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

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

²City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Саркомы мягких тканей — редкая и гетерогенная группа опухолей. Инвазия в кровеносные сосуды описана в 5 % случаев сарком мягких тканей, что ранее было показанием к проведению калечащих операций. Благодаря внедрению различных методов пластической и реконструктивной хирургии, показания к конечность-сохраняющим операциям возрастают.

Материалы и методы. 12 пациентов в период с 1 июня 2020 г. по 1 декабря 2024 г. получили лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с саркомами мягких тканей в объеме: удаление опухоли мягких тканей конечности с резекцией магистральных сосудов с реконструкцией артерии.

Результаты. Операции выполнены на верхней конечности в 4 (33,3 %) случаях, на нижней конечности — в 8. В 6 случаях выполнена резекция только артерии, в 6 случаях — резекция артерии и вены, при этом восстановление целостности венозного русла не производилось. В 11 случаях для реконструкции сосудистого русла использовалась аутовена пораженной конечности, в 1 случае использована большая подкожная вена с контралатеральной конечности. Случаев тромбоза протезированной артерии, как в раннем послеоперационном периоде, так и при дальнейшем наблюдении за пациентами, не зафиксировано. Средний показатель по этой шкале составил 80 %, что соответствует хорошим результатам.

Выводы. Вовлечение сосудистых структур не является абсолютным показанием для проведения калечащей операции при саркомах мягких тканей, но для оптимизации результатов лечения необходимо соответствующее планирование и определение тактики в условиях референсного центра.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей; аутоотрансплантат; реконструкция сосудистого русла

Для цитирования: Зиновьев Г.В., Эберт М.А., Бородулин А.В., Гафтон Г.И., Гафтон И.Г., Синячкин М.С., Салимова А.А., Гнеева Е.Г. Реконструкция сосудистого русла у пациентов с саркомами мягких тканей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздра-

Introduction. Soft tissue sarcomas (STS) are a rare and heterogeneous group of tumors. Blood vessel invasion has been described in 5 % of cases, which was previously an indication for amputation. Thanks to the various methods of plastic and reconstructive surgery, indications for limb-salvage surgery are increasing.

Materials and Methods. 12 patients from June 1, 2020 until December 1, 2024 underwent surgical treatment at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology: wide excision of a soft tissue sarcoma of the extremity with vascular resection and the reconstruction of the artery.

Results. Surgery was performed on the upper limb in 4 (33.3 %) cases, on the lower limb – in 8 cases. Artery resection was performed in 6 cases; in another 6 cases the artery and vein were resected, with no reconstruction of the venous vein. In 11 cases we grafted the autologous vein of the ipsilateral limb; in 1 case the saphenous vein from the contralateral limb was used. There were no cases of thrombosis of the artery neither in the early postoperative period nor during further observation. The average MSTSS was 80 %, which is a good result.

Conclusion. Vascular invasion is not an absolute indication for amputation in patients with STS. However, appropriate planning and tactics under the conditions of the reference center are necessary to optimize treatment results.

Keywords: soft tissue sarcomas; autograft; vascular reconstruction

For Citation: Grigoriy V. Zinovev, Maria A. Ebert, Andrey V. Borodulin, Georgiy I. Gafton, Ivan G. Gafton, Mikhail S. Sinyachkin, Anzhelika A. Salimova, Ekaterina G. Gneeva. Vascular reconstruction in patients with soft tissue sarcomas: experience of N.N. Petrov National Medical Research Center of

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — редкая и гетерогенная группа опухолей мезенхимально-клеточного происхождения, составляющая всего 1 % среди всех злокачественных новообразований [1]. В России ежегодно регистрируется около 3 200 новых случаев СМТ, при этом ежегодный темп прироста заболеваемости составил 1,45 % за 2023 г. [2]. Инвазия в кровеносные сосуды описана в 5 % случаев СМТ, что ранее было показанием к проведению калечащих операций [3]. Благодаря внедрению различных методов пластической и реконструктивной хирургии, показания к конечность-сохраняющим операциям возрастают [3]. В настоящее время в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации и рекомендациями Европейского общества онкологов (ESMO), стандартом оперативного лечения СМТ конечностей является широкое иссечение опухоли с отрицательными краями резекции (R0), что подразумевает собой удаление опухоли со слоем неизмененных окружающих опухоль тканей. При этом резекция и последующая реконструкция сосудистого русла с онкологической точки зрения абсолютно безопасна и не повышает риск локального рецидива [5, 6].

В текущем исследовании мы изучаем характеристики наших пациентов, а также результаты их лечения, сопоставляем с мировыми данными, чтобы применить новые парадигмы лечения СМТ для нашего центра.

Материалы и методы

В данном исследовании приведен опыт конечность-сохраняющего хирургического лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова 12 пациентов в период с 1 июня 2020 г. по 1 декабря 2024 г. с СМТ в объеме: удаление опухоли мягких тканей конечности с резекцией магистральных сосудов с реконструкцией артерии.

В исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с СМТ I–IV клинических стадий в соответствии с классификацией AJCC 2017 г. 8-го издания, 9 женщин (75 %) и 3 мужчин (25 %). Средний возраст на момент операции — 48,25 лет (от 20 лет до 71 года). Статус пациентов по шкале ECOG составил 0 или 1 балл на момент оперативного вмешательства. Наиболее частными гистологическими подтипами опухоли в данном исследовании были лейомиосаркома — 4 случая (33,3 %) и синовиальная

саркома — 4 случая (33,3 %). Также встречались недифференцированная плеоморфная саркома (2 случая, 16,6 %), рабдомиосаркома (1 случай, 8,4 %) и ангиосаркома (1 случай, 8,4 %) мягких тканей. Первичная опухоль локализовалась на верхней конечности в 4 (33,3 %) случаях, на нижней конечности — в 8 (66,7 %). В 7 (58,3 %) случаях операция проведена по поводу первичной опухоли, в 5 (41,7 %) — рецидивной.

Тактику лечения и объем оперативного вмешательства определяли на основании гистологического подтипа опухоли и степени распространенности опухолевого процесса. Для этого перед оперативным вмешательством всем пациентам выполнены лучевые методы диагностики, включавшие в себя: компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и конечности с внутривенным контрастированием (сканирование пораженной конечности осуществлялось в артериальную и венозные фазы в ангиорежиме с целью оценки вовлечения сосудистого пучка и планирования зоны резекции), магнитно-резонансную томографию конечности с внутривенным контрастированием, дополненную ультразвуковым доплеровским исследованием вен обеих конечностей для оценки кровотока и выбора зоны предполагаемого трансплантата.

В исследуемой группе неoadьювантную терапию получили 8 пациентов (66,6 %): 3 — курс дистанционной лучевой терапии на область исключительно опухолевой массы в режиме гипофракционирования СОД 35 Гр, 4 — химиотерапию, 1 — курс химиолучевой терапии.

Удаление опухолевого конгломерата выполнялось единым блоком в пределах визуально непораженных тканей хирургического бригадой, состоящей из ведущего хирурга-онколога, хирурга-онколога-ассистента и сосудистого хирурга. Перевязка и пересечение сосудов производилось на последнем этапе удаления препарата после выбора и забора аутовены для реконструкции (рис. 1).

В послеоперационном периоде и на этапе наблюдения функциональный статус оценивали по 5-балльной шкале MSTSS, предполагающей анализ 6 параметров: боли, функции конечности, необходимости использования дополнительных устройств, мышечной силы, изменения походки (при верхней конечности — объем движений) и эмоционального восприятия результатов лечения. Полученная сумма баллов переводится в проценты: 81–99 % — «отлично»; 61–80 % — «хорошо»; 41–60 % — «удовлетворительно»; 0–40 % — «плохо».

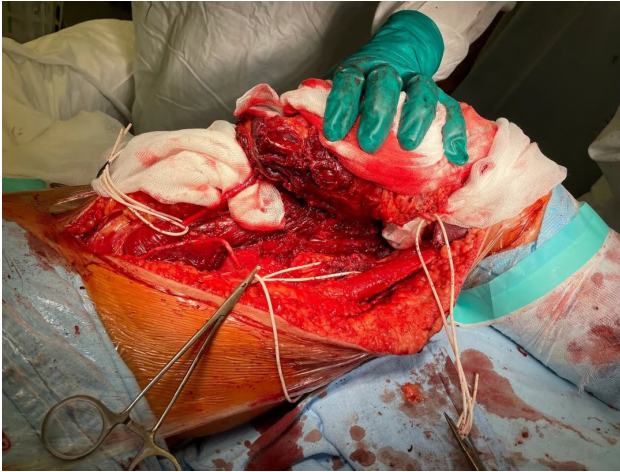


Рис. 1. Интраоперационное фото перед пересечением сосудов
Fig. 1. Intraoperative photo before vascular intersection

Результаты

12 пациентам выполнено конечность-сохраняющее оперативное пособие в объеме: удаление опухоли мягких тканей конечности с резекцией магистральных сосудов и реконструкцией артерии. Всем пациентам перед операцией проводили антибиотикопрофилактику цефалоспоридами II поколения (цефуроксим натрия 1,5 гр).

Операции выполнены на верхней конечности в 4 (33,3 %) случаях (во всех случаях выполнена резекция и реконструкция плечевой артерии), на нижней конечности — в 8 (66,7 %, в 7 случаях — бедренная артерия, в 1 случае — подколенная). В 6 случаях выполнена резекция только артерии, в 6 случаях — резекция артерии и вены (все случаи на нижней конечности, при этом в 2 случаях выявлен опухолевый тромб, а в 4 — истинное врастание опухоли в стенку вены), при этом восстановление целостности венозного русла не производилось. В 11 случаях для реконструкции сосудистого русла использовалась аутовена пораженной конечности, в 1 случае использована большая подкожная вена с контралатеральной конечности (рис. 2). Средняя протяженность дефекта сосудистого русла — 12 см (от 5 до 30 см) (рис. 3).

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 225 мин. (от 120 до 300 мин.), средний объем кровопотери — 140 мл (от 100 до 500 мл). Морфологически подтвержденного отрицательного края резекции удалость достичь в 8 (66,6 %) случаях. Во всех случаях пациенты оставлены под динамическое наблюдение.

После реконструкции мышечных групп и сухожилий через контрапертуры в углах раны выводили силиконовые дренажи. Средняя продолжительность дренирования послеоперационной раны составила 15 дней (от 6 до 30 дней).

В условиях стационара выполняли реабилитационные мероприятия: дыхательную гимнастику и сеансы лечебной физической культуры (с 1-го дня после операции), вертикализацию пациента (на 2–3-и сутки после операции). Дальнейшее расширение двигательного режима осуществлялось индивидуально. Средний срок пребывания в стационаре — 17 дней (от 8 до 44 дней).

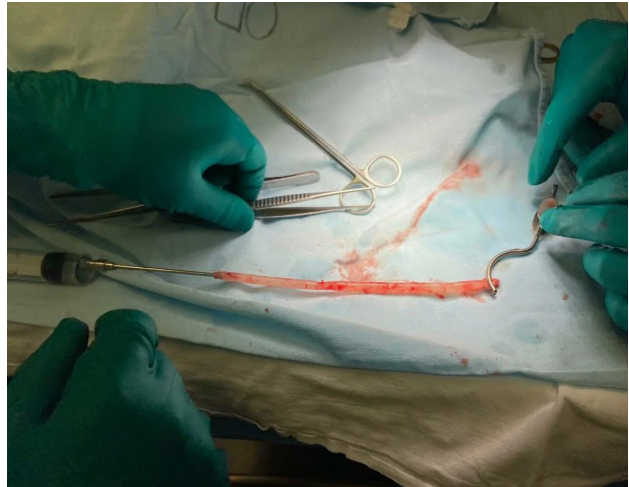


Рис. 2. Интраоперационное фото аутовены (большая подкожная вена бедра)
Fig. 2. Intraoperative photo of the autovena (large subcutaneous vein of the thigh)

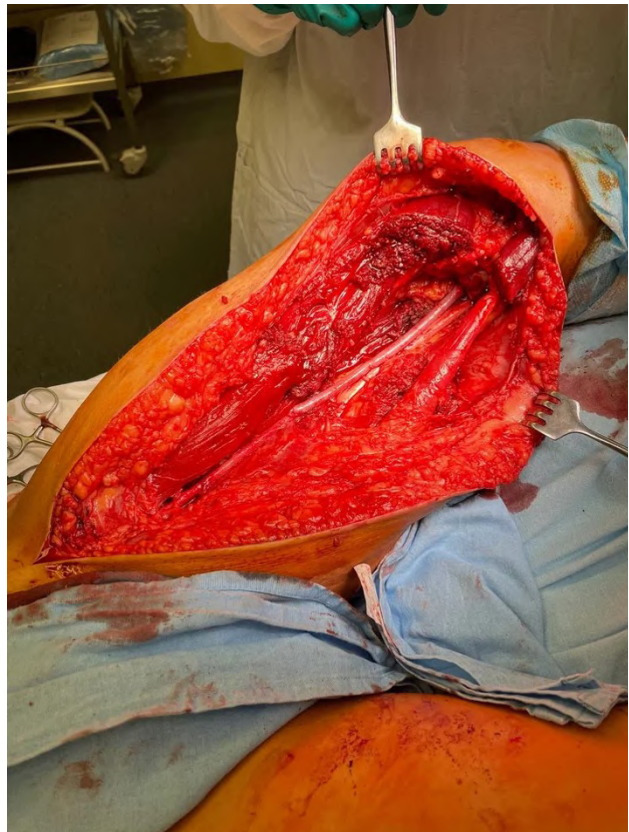


Рис. 3. Интраоперационное фото после восстановления целостности артериального русла
Fig. 3. Intraoperative photo after restoration of the integrity of the arterial bed

Всем пациентам произведена профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений низкомолекулярным гепарином (надропарин кальция — 38 МЕ на 1 кг массы тела за 12 ч до операции), далее введено 5 000 ед. гепарина натрия внутривенно перед перевязкой и пересечением магистральной артерии. Тактика проведения антикоагулянтной терапии отличалась в зависимости от коморбидности пациента, объема проведенной операции и определялась сердечно-сосудистым хирургом индивидуально: в первые сут. после операции 8 пациентам (66,6 %) проведена 24-часовая инфузия гепарина натрия 12 ЕД/кг в час, 2 пациентам (16,7 %) — подкожные инъекции надропарина кальция 0,6 мл (5 700 МЕ) 2 раза в сут., 2 пациентам (16,7 %) — подкожные инъекции надропарина кальция 0,3 мл (2 850 МЕ) 2 раза в сут. Указанные выше назначения проводились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии под наблюдением врача анестезиолога-реаниматолога и контролем витальных показателей, данных физикального осмотра, а также показателей свертывающей системы крови. Далее при переводе пациента в профильное отделение антитромботическая терапия распределялась следующим образом: пациенты, получавшие гепарин натрия в условиях ОАРИТ, переведены на подкожные инъекции надропарина кальция 0,6 мл 2 раза в сут.; пациенты, получавшие низкомолекулярные гепарины в 1-е сут. после операции, продолжили назначенную терапию в прежнем режиме. При выписке из стационара всем пациентам рекомендовано проведение комбинированной таблетированной антитромботической терапии: антикоагулянт (ривароксабан — 2,5 мг внутрь 2 раза в сут. в течение 3-х мес.) в сочетании в антиагрегантом (ацетилсалициловая кислота — 100 мг внутрь 1 раз в сут. пожизненно). При опросе пациентов все подтвердили 100 % выполнение указанных выше рекомендаций врача.

При анализе осложнений со стороны сосудистого русла мы отметили, что случаев тромбоза протезированной артерии, как в раннем послеоперационном периоде, так и при дальнейшем наблюдении за пациентами, не зафиксировано. Проприодимость артериального русла — 100 %, что подтверждено данными контрольных УЗ-доплерографии. В 3 случаях (25 %) в 1-е сут. после операции зафиксирована гематома области операции, что потребовало проведения срочного оперативного вмешательства. Во всех случаях зоны артериовенозных анастомозов были состоятельны, явных источников кровотечения не было выявлено, что расценено нами как проявления гипокоагуляции, в связи с чем

объем срочного оперативного вмешательства заключался в ревизии послеоперационной раны, эвакуации гематомы и повторном дренировании с последующей коррекцией антикоагулянтной терапии и лекарственной терапией в условиях ОАРИТ. В 2 случаях пациенты получали инфузию гепарина натрия по указанной схеме, в 1 случае — подкожные инъекции надропарина кальция 0,6 мл по указанной схеме.

Случаев некроза кожных лоскутов за период госпитализации не отмечено. У 1 пациента (8 %) послеоперационный период осложнился инфицированием (*Staphylococcus aureus*) поверхностных слоев раны, что потребовало назначения антибактериальной терапии (ванкомицин — 1 гр внутривенно 2 раза в сут.) и привело к вторичному заживлению раны.

При контрольном осмотре у хирурга по месту жительства через 7–10 дней после выписки из стационара у 5 пациентов (41,6 %) отмечено появление лимфокисты, потребовавшей длительного дренирования (от 8 до 12 нед.), а в последующем привело к развитию лимфостазу оперированной конечности.

Включенные в исследование пациенты находятся под динамическим наблюдением, регулярно выполняют контрольные исследования в соответствии с клиническими рекомендациями. Сроки наблюдения составили от 3 до 54 мес., медиана — 26 мес. У 1 пациента на момент операции зафиксирована стабилизация метастатических очагов в легких на фоне проводимой системной терапии, в связи с чем данному пациенту было предложено конечность-сохраняющее хирургическое лечение, однако данный пациент скончался от дальнейшего прогрессирования заболевания через 6 мес. после операции. У 2 (16,6 %) пациентов зафиксирован локальный рецидив, возникший через 24 мес. операции. У 1 из указанных пациентов выполнено удаление рецидива, второй пациент получает системное лечение, в связи с одномоментным метастатическим поражением поджелудочной железы. Также отмечено 2 случая прогрессирования заболевания в виде метастатического поражения легких (1), легких и костей (1) через 12 мес. после операции. Данные пациенты получили 6 циклов первой линии системной терапии и, после достигнутой стабилизации процесса, находятся на динамическом наблюдении без признаков прогрессирования в настоящее время. У 7 пациентов (58 %) не зафиксировано признаков локального рецидива и прогрессирования процесса.

Функциональные результаты оценивались по шкале MSTSS при опросе пациентов. Средний показатель по этой шкале составил 80 %, что соответствует хорошим результатам.

Обсуждение

Еще 25 лет назад ампутация была единственным разумным методом хирургического лечения СМТ при поражении сосудистого русла [7]. Однако с развитием медицинских технологий в диагностике и лечении опухолей мягких тканей, а также совершенствованием хирургических техник, стало возможным удаление опухоли единым блоком с пораженными сосудистыми структурами [3].

Необходимость артериальной реконструкции после резекции очевидна вследствие развития ишемии конечности, в то же время рекомендации по венозной реконструкции представлены в литературе менее убедительно. Tsukushi и соавт. [8] не сообщили о существенных различиях в отношении лимфедемы, осложнений или функции конечности между группой, получавшей только артериальную реконструкцию и группой, в которой была восстановлена целостность как артериального, так и венозного русла. Umezawa и соавт. [9] в своем исследовании показали, что средняя продолжительность отека конечности была больше у пациентов, перенесших только артериальную реконструкцию (117 дней), чем у пациентов, перенесших артериовенозную реконструкцию (58,8 дней). Если коснуться вопроса отдаленных результатах венозного протезирования, то группа исследователей из Индии показала проходимость артериальных реконструкций 78,5 % и венозных — лишь в 50 % соответственно ($p = 0,143$) [10]. В нашем центре мы предпочитаем не восстанавливать венозное русло, руководствуясь высоким риском развития тромбоза, и в последующем венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в виду низкой скорости кровотока в венах конечностей. Факт возможности развития коллатералей в долгосрочной перспективе, а также назначение двойной антитромботической терапии в позднем послеоперационном периоде, могут снизить отек оперированной конечности. Помимо медикаментозной терапии пациентам, у которых развился отек конечности, было рекомендовано ношение компрессионного трикотажа, а также лимфодренажные методики лечебной физической культуры под контролем врача-реабилитолога. Возможно, эти факторы повлияли на то, что мы не отметили тяжелых симптомов венозной недостаточности, таких как хромота, неконтролируемые отеки, гиперпигментация и экзема, которые ограничивают качество жизни, описанные Matsushita [19].

Анализируя количество послеоперационных осложнений, мы столкнулись с фактом ранних гипокоагуляционных кровотечений. В исследовании Nishinari [11] описано применение

5 000 ЕД гепарина натрия непосредственно перед клипированием артерии, однако дальнейшая терапия не представлена. В работе Shah [10] антитромботическая терапия начинается в день операции, но при этом не описано, применяются ли антикоагулянты во время операции. Всем пациентам из данного исследования были назначены инъекции низкомолекулярного гепарина (дозы не приведены) до выписки из стационара. Далее были назначены антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) в комбинации с антикоагулянтами непрямого действия (аценокумарол) в течение 3 мес. Вероятно, нам следует пересмотреть тактику проведения антитромботической терапии, проводя терапию низкомолекулярными гепаринами в профилактической дозе двукратно с момента операции.

В исследовании Park и соавт. [11] сообщили о проходимости артериального и венозного русла в 78,6 % и 61,5 % соответственно без существенной разницы в частоте окклюзии ($p = 0,37$). Nishinari с соавт. [12] в своей статье описали эти же показатели на уровне как 93,1 % и 79,3 % соответственно ($p = 0,63$). В нашей выборке пациентов не было случаев артериального тромбоза, и при медиане наблюдения в 26 мес. проходимость артериального русла составляет 100 %, что подтверждено данными контрольных исследований. На наш взгляд, это может быть объяснено активным участием сосудистого хирурга не только на этапе планирования операции, но и непосредственно в операционной бригаде с момента начала операции и на этапе формирования сосудистого анастомоза.

Для реконструкции артериального русла при хирургическом лечении СМТ конечностей мы используем аутовены, поскольку проходимость артериально-венозного кондукта выше, чем при использовании синтетического сосудистого трансплантата [3, 14]. В исследовании Leggon и соавт. [15] проходимость аутологических венозных трансплантатов для артериальной и венозной реконструкции составляет 88 % и 75 % соответственно, а для синтетических трансплантатов — 83 % и 56 %. Park и соавт. [10] указали показатели проходимости 85,7 % и 16,7 % для аутологических вен и синтетических трансплантатов при реконструкции артерии соответственно ($p < 0,001$). В работе исследователей из Индии [10] сообщалось о показателях проходимости 83,3 % для аутологических вен и 50 % для синтетических трансплантатов ($p = 0,083$). Указанные выше данные подтверждают выбор аутовены как наиболее предпочтительного трансплантата.

Удаление СМТ в едином блоке с сосудистой резекцией и реконструкцией позволяет сохранить конечность пациенту, что обеспечивает хорошие функциональные показатели и качество

жизни. Средний балл MSTS в этом исследовании составил 80 %, что сопоставимо с другими публикациями, результат в которых варьируется от 70 % до 81 % [8, 15, 16].

Не стоит забывать, что СМТ представляют собой агрессивные опухоли с частыми местными рецидивами, которые могут достигать 65 % [16, 17]. А. Stojadinovic, D.R. Leung и соавт. в исследовании 2 123 больных, перенесших оперативное лечение по поводу СМТ конечностей, показал, что наличие микроскопически положительного края резекции значительно увеличивает риск не только локального рецидива, но и отдаленных метастазов, а также снижает общую выживаемость [18]. Таким образом, резекция единым блоком с пораженными кровеносными сосудами для достижения отрицательного края и уменьшения местных рецидивов не противоречит основным принципам хирургии СМТ — абластичности и фулярности. В нашем исследовании локальный рецидив зафиксирован в 16,6 % случаев, что сопоставимо с мировыми данными [5, 10].

Это исследование имеет несколько ограничений: ретроспективный характер исследования и небольшой размер выборки. Однако полученные данные предопределяют возможность и необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и поиска путей решения.

Заключение

Вовлечение сосудистых структур не является абсолютным показанием для проведения калечащей операции при СМТ, но для оптимизации результатов лечения необходимо соответствующее планирование и определение тактики в условиях референсного центра, в распоряжении которого есть не только обширные возможности диагностики (лучевой, патоморфологической), но и мультидисциплинарная команда специалистов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining informed consent for the therapy. Personal patients' data were not used in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

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

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(1): 12-49.-DOI: 10.3322/caac.21820.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38230766>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024. 276 с.-ISBN: 978-5-85502-298-8. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M: P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
3. Lawrence W. Concepts in limb-sparing treatment of adult soft tissue sarcomas. *Semin Surg Oncol.* 1988; 4(1): 73-77.-DOI: 10.1002/ssu.2980040114.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3281215>.
4. Гафтон Г.И., Тришкина Е.В. Сравнительная клиническая оценка факторов, определяющих объем оперативного вмешательства при саркомах мягких тканей конечностей. СПб.: *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2006; 4: 593-596.-URL: <https://elibrary.ru/kvmbtb>. [Gafton G.I., Trishkina E.V. Comparative clinical assessment of factors determining the volume of surgical intervention in soft tissue sarcomas of the extremities. *St. Petersburg: Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov.* 2006; 4: 593-596.-URL: <https://elibrary.ru/kvmbtb> (In Rus)].
5. Schwarzbach M.H., Hormann Y., Hinz U., et al. Results of limb-sparing surgery with vascular replacement for soft tissue sarcoma in the lower extremity. *J Vasc Surg.* 2005; 42(1): 88-97.-DOI: 10.1016/j.jvs.2005.03.017.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16012457>.
6. Nagarajan R., Neglia J.P., Clohisy D.R., et al. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol.* 2002; 20(22): 4493-4501.-DOI: 10.1200/JCO.2002.09.006.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431974>.

7. Bonardelli S., Nodari F., Maffei R., et al. Limb salvage in lower-extremity sarcomas and technical details about vascular reconstruction. *J Orthop Sci.* 2000; 5(6): 555-560.-DOI: 10.1007/s007760070005.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180918>.
8. Tsukushi S., Nishida Y., Sugiura H., et al. Results of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma in the lower extremity: comparison between only arterial and arterovenous reconstruction. *J Surg Oncol.* 2008; 97(3): 216-220.-DOI: 10.1002/jso.20945.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18161869>.
9. Umezawa H., Sakuraba M., Miyamoto S., et al. Analysis of immediate vascular reconstruction for lower-limb salvage in patients with lower-limb bone and soft-tissue sarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013; 66(5): 608-616.-DOI: 10.1016/j.bjps.2013.01.001.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391538>.
10. Shah A., Ramanujan V., Muralidharan K., et al. Outcomes of vascular resection and reconstruction in extremity soft tissue sarcoma and bone tumors. *Vasc Specialist Int.* 2021; 37(1): 22-28.-DOI: 10.5758/vsi.200064.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33795550>.
11. Park D., Cho S., Han A., et al. Outcomes after arterial or venous reconstructions in limb salvage surgery for extremity soft tissue sarcoma. *J Korean Med Sci.* 2018; 33(40): 265.-DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e265.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275808>.
12. Nishinari K., Krutman M., Aguiar Junior S., et al. Surgical outcomes of vascular reconstruction in soft tissue sarcomas of the lower extremities. *J Vasc Surg.* 2015; 62(1): 143-149.-DOI: 10.1016/j.jvs.2015.02.004.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115921>.
13. Fortner J.G., Kim D.K., Shiu M.H. Limb-preserving vascular surgery for malignant tumors of the lower extremity. *Arch Surg.* 1977; 112(4): 391-394.-DOI: 10.1001/archsurg.1977.01370040043007.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/849146>.
14. Leggon R.E., Huber T.S., Scarborough M.T. Limb salvage surgery with vascular reconstruction. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; (387): 207-216.-DOI: 10.1097/00003086-200106000-00028.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11400886>.
15. Muramatsu K., Ihara K., Miyoshi T., et al. Clinical outcome of limb-salvage surgery after wide resection of sarcoma and femoral vessel reconstruction. *Ann Vasc Surg.* 2011; 25(8): 1070-1077.-DOI: 10.1016/j.avsg.2011.05.009.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21831587>.
16. Ferrari A., Dirksen U., Bielack S. Sarcomas of soft tissue and bone. *Prog Tumor Res.* 2016; 43: 128-141.-DOI: 10.1159/000447083.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595362>.
17. Эберт М.А., Гафтон Г.И., Зиновьев Г.В., et al. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии. *Вопросы онкологии.* 2021; 68(3): 421-422.-DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-338-343.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46258222>. [Ebert M.A., Gafton G.I., Zinoviev G.V., et al. Combined treatment of soft tissue sarcomas using stereotactic radiation therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2021; 68(3): 421-422.-DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-338-343.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46258222> (In Rus)].
18. Stojadinovic A., Leung D.H., Allen P., et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol.* 2002; 20(21): 4344-4352.-DOI: 10.1200/JCO.2002.07.154.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409334>.
19. Matsushita M., Kuzuya A., Mano N., et al. Sequelae after limb-sparing surgery with major vascular resection for tumor of the lower extremity. *J Vasc Surg.* 2001; 33(4): 694-699.-DOI: 10.1067/mva.2001.112799.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296319>.

Поступила в редакцию / Received / 10.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Григорий Владимирович Зиновьев / Grigoriy V. Zinovev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1639-2443>, eLibrary SPIN-code: 3883-1380, AuthorID: 968136.

Мария Альбертовна Эберт / Mariia A. Ebert / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7304-8214>, eLibrary SPIN-code: 7830-1339, AuthorID: 1009756.

Андрей Владимирович Бородулин / Andrey V. Borodulin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4944-2593>, eLibrary SPIN-code: 1522-0450, AuthorID: 1027783.

Георгий Иванович Гафтон / Georgiy I. Gafton / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3172-2201>, eLibrary SPIN-code: 6795-2956, AuthorID: 295867.

Иван Георгиевич Гафтон / Ivan G. Gafton / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6694-1258>, eLibrary SPIN-code: 1130-4331, AuthorID: 1035995.

Михаил Сергеевич Синячкин / Mikhail S. Sinyachkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0809-7495>

Анжелика Александровна Салимова / Anzhelika A. Salimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5786-8756>

Екатерина Григорьевна Гнеева / Ekaterina G. Gneeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7088-1666>, Author ID: 58117598600.





© О.М. Романцова¹, Е.Е. Зеленова^{1,2}, Х.А. Алескерова¹, А.А. Ловенгер¹,
 Д.Б. Хестанов¹, Е.В. Шаропова¹, Т.С. Бельшева¹, Е.В. Михайлова¹, С.Р. Варфоломеева¹

Агрессивная дерматофиброма с метастатическим поражением лимфатических узлов, легких, костей. Описание клинического случая. Литературный обзор*

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

© Olga M. Romantsova¹, Ekaterina E. Zelenova^{1,2}, Khayale A. Aleskerova¹, Anastasiya A. Lovenger¹,
 Denis B. Khestanov¹, Elena V. Sharapova¹, Tatyana S. Belysheva¹, Elena V. Mikhaylova¹,
 Svetlana R. Varfolomeeva¹

Aggressive Dermatofibroma with Metastatic Lesions of the Lymph Nodes, Lungs, and Bones. Description of the Clinical Case. Literature Review

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

²Engelhardt Institute of Molecular Biology Russian Academy of Sciences, Moscow, the Russian Federation

Дерматофиброма (доброкачественная фиброзная гистиоцитома) относится к доброкачественным новообразованиям кожи, характеризующимся медленным ростом и способностью к метастазированию. Патогенез этой неоплазии неизвестен, но ряд авторов описывают связь с гистогенетическими прекапиллярными изменениями. Зачастую опухоль характеризуется доброкачественным поведением, хотя для нее типично частое рецидивирование, даже при радикальном хирургическом лечении. Случаи метастазирования этих опухолей впервые описаны в 1979 г. Ф. Энцингером в журнале «Cancer». С тех пор в мире зарегистрировано 10 случаев с похожим агрессивным течением у детей. Ввиду редкости патологии, стандарты лечения отсутствуют, а прогноз является неопределенным. Нами представлен клинический случай метастазирующей дерматофибромы у девочки 13 лет с крайне агрессивным течением. При первичной диагностике выявлен узел в области бедра с деструкцией прилежащих костных структур, прорастанием в регионарные лимфатические узлы и наличием мультифокального метастатического поражения легких.

Ключевые слова: дерматофиброма; морфология; малигнизация; метастатическое поражение; дети

Для цитирования: Романцова О.М., Зеленова Е.Е., Алескерова Х.А., Ловенгер А.А., Хестанов Д.Б., Шаропова Е.В., Бельшева Т.С., Михайлова Е.В., Варфоломеева С.Р. Агрессивная дерматофиброма с метастатическим поражением лимфатических узлов, легких, костей. Описание клинического случая. Литературный обзор. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 896-903.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2256

Dermatofibroma (benign fibrous histiocytoma) is classified among benign skin neoplasms that typically demonstrate slow growth but retain metastatic potential. While the precise pathogenesis of this tumor remains unclear, some researchers have proposed an association with histogenetic precapillary changes. These neoplasms generally exhibit benign biological behavior, though they are notably prone to frequent recurrence even following radical surgical excision. The first documented cases of metastatic dermatofibroma were reported by F.M. Enzinger in 1979 in the journal *Cancer*. Since this initial description, only 10 additional cases demonstrating similarly aggressive clinical behavior have been recorded worldwide. The exceptional rarity of this condition has precluded the establishment of standardized treatment protocols, and prognostic predictions remain uncertain. We present a particularly aggressive clinical case of metastatic dermatofibroma in a 13-year-old female patient. Initial diagnostic evaluation revealed a primary tumor nodule in the thigh region accompanied by destruction of adjacent bony structures, invasion into regional lymph nodes, and multifocal metastatic lesions in the lungs.

Keywords: dermatofibroma; morphology; malignancy; metastatic lesion; children

For Citation: Olga M. Romantsova, Ekaterina E. Zelenova, Khayale A. Aleskerova, Denis B. Khestanov, Elena V. Sharapova, Tatyana S. Belysheva, Anastasiya A. Lovenger, Elena V. Mikhaylova, Svetlana R. Varfolomeeva. Aggressive dermatofibroma with metastatic lesions of the lymph nodes, lungs, and bones. Description of the clinical case. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 896-903.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2256

✉ Контакты: Романцова Ольга Михайловна, o.romantsova@ronc.ru

* Часть иллюстративного материала статьи размещена на сайте в онлайн-приложении <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-Aggressive-Dermatofibroma>

Введение

Дерматофиброма (ДФ) — доброкачественная опухоль мезенхимальной природы, характеризующаяся возможностью поражения подкожных структур и глубоких мягких тканей. Наиболее часто данная патология встречается у женщин, а преимущественная локализация процесса — нижние конечности. Типичным проявлением дерматофибромы являются медленно растущие одиночные папулы. Клинические варианты включают гигантские, атрофированные и полиповидные опухоли. Биология дерматофибром пока не ясна. В 1979 г. Ф. Энциндер описал «ангиоматозную злокачественную фиброзную гистиоцитому» как новую нозологическую единицу со способностью к метастазированию [1]. Некоторые авторы утверждают, что это реактивные опухоли, окруженные коллагеновыми волокнами и воспалительными компонентами. Другие считают их злокачественными новообразованиями, поскольку опухоли при морфологическом исследовании демонстрируют высокую клеточность, ядерный полиморфизм и иногда высокий митотический индекс [2]. В нашей работе представлен клинический случай, подтверждающий, что дерматофиброма обладает клинико-патоморфологическим разнообразием, в т. ч. метастатическим потенциалом. Постановка диагноза вызывает сложности, в связи с чем диагностика также должна включать в себя изучение генетического профиля с целью выявления потенциальных хромосомных aberrаций злокачественной дерматофибромы. Несмотря на имеющиеся в литературе работы, стандартизированного подхода к терапии все еще не существует. Первично-диссеминированный процесс и прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения лимфатических уз-

лов и легких характеризуется неблагоприятным прогнозом и невозможностью контроля над основным заболеванием ввиду низкой чувствительности этой опухоли к химиотерапии.

Клинический случай

Пациентка, 13 лет, направлена в клинику Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова в июне 2024 г. При поступлении обращает на себя внимание резкое увеличение в объеме левой нижней конечности. При осмотре (рис. 1) процесс носит несимметричный характер. На передней поверхности левого бедра с переходом на паховую область слева визуализируются множественные узлы, впаянные в кожу в виде несмещаемого конгломерата деревянистой плотности. Большинство элементов не выделяются над поверхностью кожи, отдельные образования выступают в виде сферы и полусферы. Узлы округлых очертаний, плотной консистенции, с гладкой поверхностью. Некоторые элементы с изъязвлением на поверхности, покрыты геморрагической коркой. Цвет узлов варьирует от розового до бордово-фиолетового, размеры — от 0,5 до 1,5 см в диаметре. При пальпации узлы безболезненные. Левая нижняя конечность увеличена в объеме (окружность левого бедра и голени — 64 и 43 см соответственно; окружность правого бедра и голени — 46 и 37 см соответственно) за счет лимфостаза и объемного образования мягких тканей левого бедра. Определяется полная контрактура сгибания коленного сустава слева. При движении, а также при длительном нахождении в одном положении отмечалось присоединение болевого синдрома, из-за чего пациентка находится в вынужденном сидячем положении.



Рис. 1. Первичный очаг при поступлении
Fig. 1. Primary tumor foci at presentation

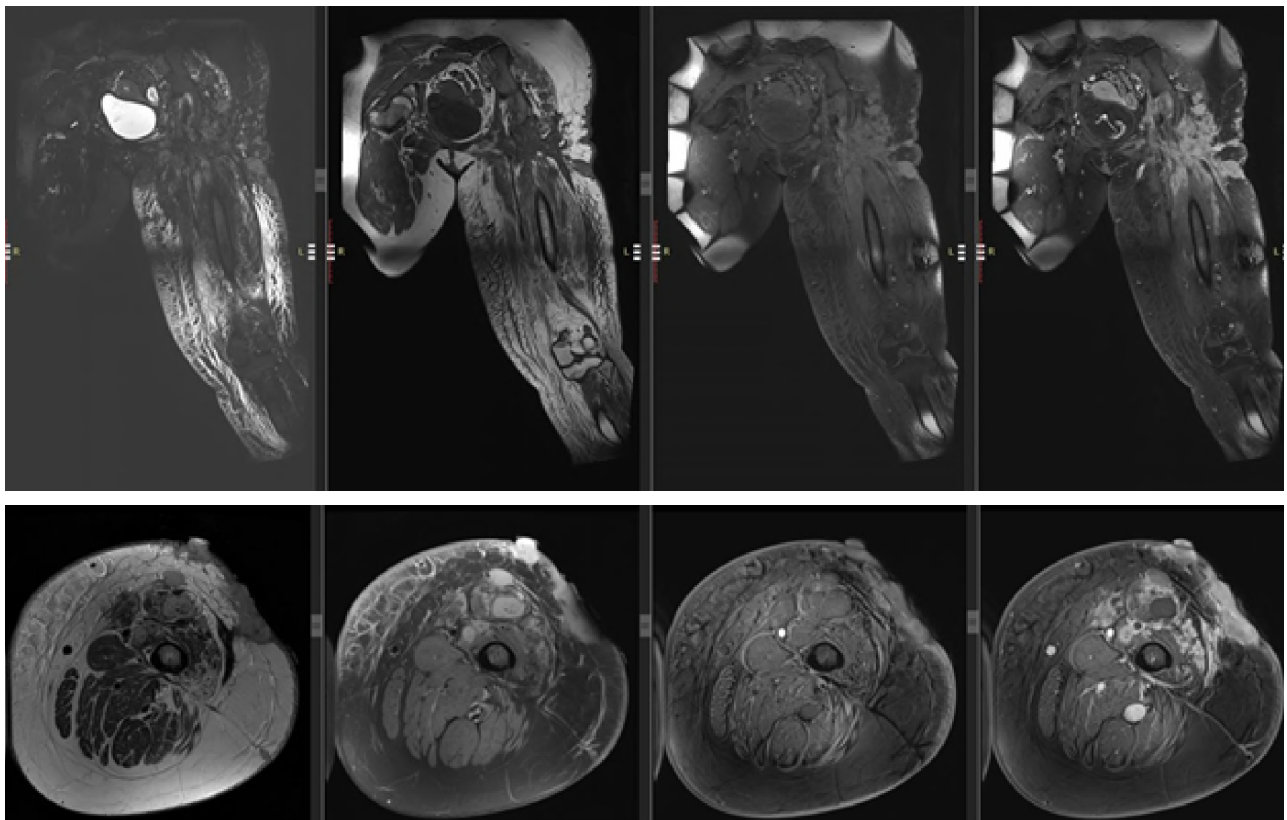


Рис. 2. МРТ первичного очага: в мягких тканях левого бедра определяются множественные узловые образования и дополнительные ткани без четких контуров с диффузным характером роста; максимальные размеры узловых образований — $6,2 \times 2,8 \times 5,3$ см (в коже и подкожно-жировой клетчатке левого бедра по переднелатеральной поверхности), определяется инфильтрация близлежащих мышц

Fig. 2. MRI of primary lesion: The soft tissues of the left thigh demonstrate multiple nodular masses and additional diffuse tissue growth with ill-defined margins. The largest nodular mass measures $6.2 \times 2.8 \times 5.3$ cm (located in the skin and subcutaneous fat of the left thigh's anterolateral surface), with evident infiltration of adjacent muscles

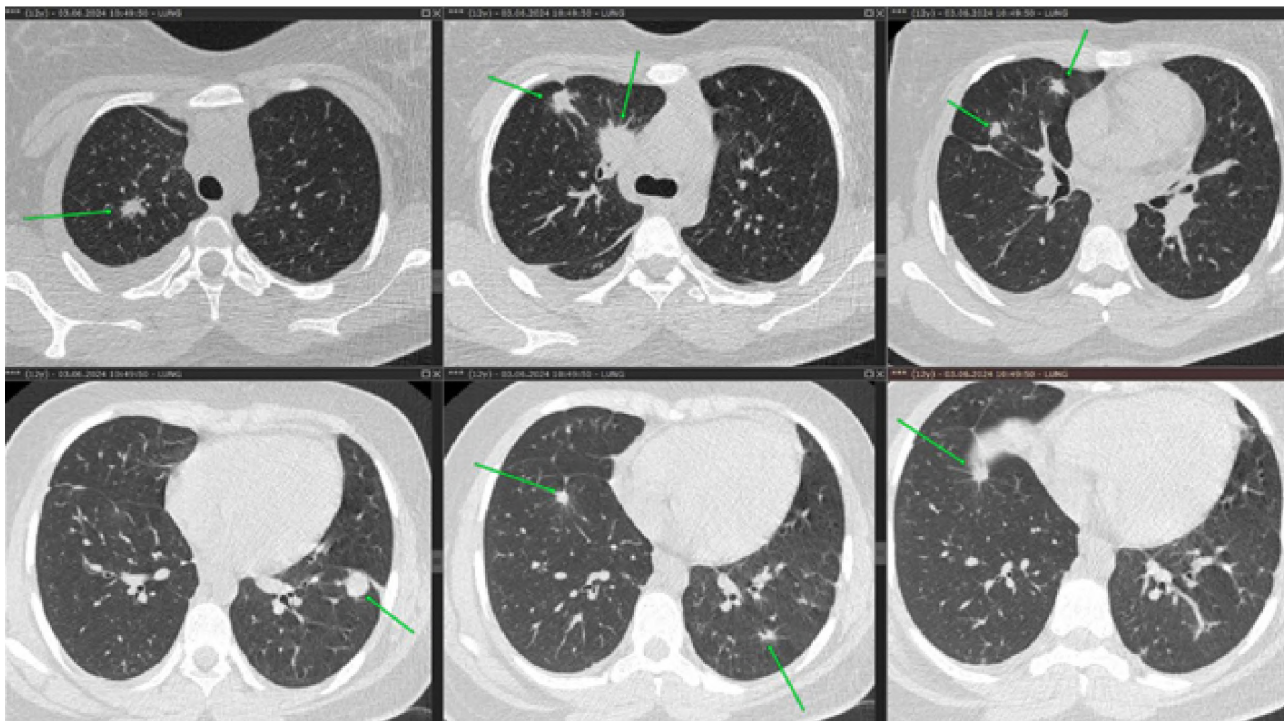


Рис. 3. КТ ОГК: в обоих легких определяются очаги и фокусы уплотнения легочной ткани округлой формы с нечеткими лучистыми контурами размерами от 3 мм до 3,4 см

Fig. 3. Chest CT: Both lungs show multiple round pulmonary nodules with irregular, spiculated margins, ranging in size from 3 mm to 3.4 cm



а

Рис. 4, а. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — дерматофиброма левого бедра с вовлечением мягких тканей и левой подвздошной кости. Метастатическое поражение пахово-бедренных лимфатических узлов, легких, мягких тканей правой голени

Fig. 4, а. ^{18}F -FDG PET/CT: Left thigh dermatofibroma with soft tissue involvement and left iliac bone infiltration. Metastatic involvement is noted in the inguinal-femoral lymph nodes, lungs, and soft tissues of the right shin

Также отмечается когнитивный дефицит, нарушение эмоционально-поведенческих реакций и избыточная масса тела 80 кг при росте 165 см.

Из анамнеза известно, что манифестация заболевания возникла в 2021 г., когда появились периодические боли в левой нижней конечности, небольшая припухлость и локальная гиперемия, которые были расценены как укусы насекомого. С сентября 2022 г. отмечалось увеличение объема бедра и появление объемных образований в мягких тканях левого бедра. В апреле 2023 г. пациентка находилась на обследовании в хирургическом отделении в ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, где была заподозрена фиброзно-жировая сосудистая аномалия (FAVA) передней группы мышц бедра. Для уточнения диагноза была проведена открытая биопсия новообразований кожи с последующим молекулярно-генетическим исследованием — соматических патогенных вариантов в гене *PIK3CA* не выявлено.

Пациентка была направлена на консультацию в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова (далее — НИИ ДОГ). По результатам комплексного обследования (рис. 2–4) у пациентки были выявлены: очаги литической деструкции в подвздошной кости слева, а также множественные очаги округлой формы размерами от 3 мм до 3,4 см в обоих легких. Учитывая данные комплексного обследования на первый план в дифференциально-диагностическом ряду выступал большой спектр высокоагрессивных сарком мягких тканей с высоким метастатическим потенциалом.

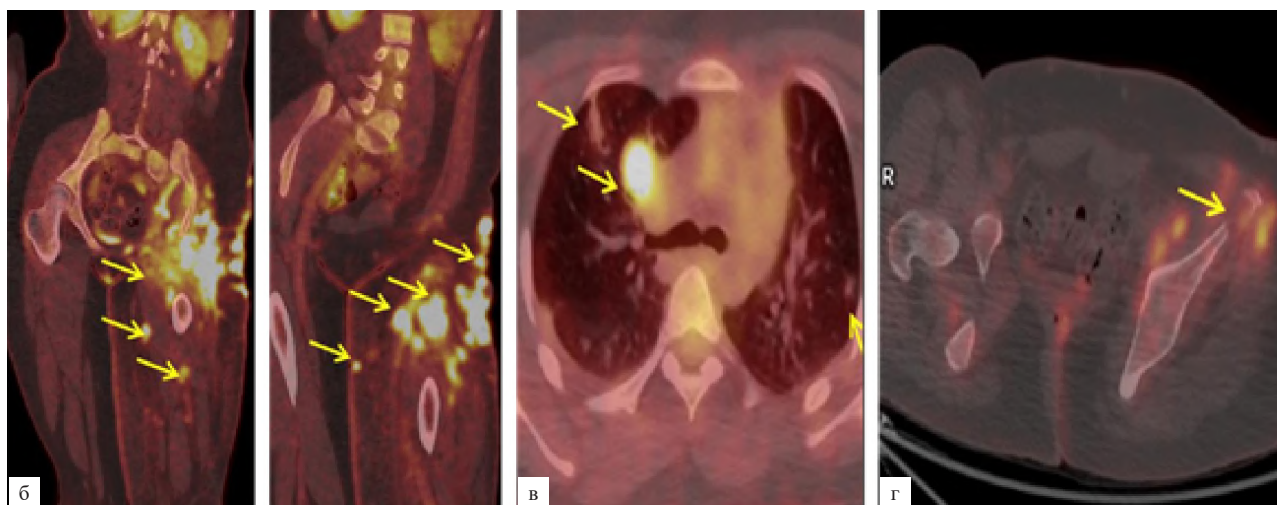


Рис. 4, б. MIP (проекция максимальной интенсивности) ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ
Fig. 4, б. ^{18}F -FDG PET/CT MIP (maximum intensity projection)

Рис. 4, в. Совмещенный аксиальный срез ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (желтые стрелки отмечают опухолевые очаги с гетерогенной активностью в легких).

Fig. 4, в. Combined axial ^{18}F -FDG PET/CT section: Yellow arrows mark tumor foci with heterogeneous activity in the lungs.

Рис. 4, г. Совмещенный аксиальный срез ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (желтые стрелки указывают на деструктивный опухолевый очаг в левой подвздошной кости).

Fig. 4, г. Combined axial ^{18}F -FDG PET/CT section: Yellow arrows indicate a destructive tumor focus in the left iliac bone.

С диагностической целью в условиях НИИ ДОГ 11.06.2024 г. была выполнена биопсия объёмного образования мягких тканей левого бедра. При макроскопии удаленных тканей (множественные фрагменты кожи с максимальным размером — 2,5 × 2 × 1,5 см) на серийных разрезах определяются узловые образования белесовато-серого цвета (рис. 5 — онлайн-приложение).

При микроскопии определяется опухоль пучкового строения, располагающаяся преимущественно в дерме. Клеточный состав (рис. 6, а–е — онлайн-приложение) представлен мноморфными клетками веретенообразной формы с обильной эозинофильной цитоплазмой и вытянутыми ядрами с мелкозернистым хроматином без признаков некроза. Определяется до 4 фигур митоза в 10 полях зрения. Край резекции проходит по ткани опухоли.

Для уточнения диагноза было также проведено иммуногистохимическое исследование. В клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия CD163 (рис. 7, а — онлайн-приложение), фокальная экспрессия CD34 (рис. 7, б — онлайн-приложение). При этом экспрессия S100, SOX10, MITF, HMB45 не обнаружена.

Таким образом, новообразование мягких тканей у пациентки было расценено как клеточная дерматофиброма. При дальнейшем наблюдении, по данным КТ органов грудной клетки, в обоих легких определяются очаги и фокусы уплотнения легочной ткани округлой формы с нечеткими, лучистыми контурами размерами от 3 мм до 3,4 см. С целью поиска молекулярных мишеней для возможного назначения таргетной терапии, 25.06.2024 г. пациентке была выполнена торакоскопическая резекция S6 левого лёгкого с последующим генетическим исследованием полученных образцов.

На первом этапе проводилось определение транслокаций генов *ALK* и *ROS1*, методом FISH с использованием проб *ALK Gene Fusion Detection Kit* и *ROS1(6q22) Gene Fusion Detection Kit*. Также было выполнено иммуногистохимическое исследование транслокаций *NTRK* с использованием клон антител ERP17341 на платформе Ventana GX. По данным молекулярно-генетического тестирования, в опухолевых клетках исследуемого материала транслокации генов *ALK* и *ROS1* не обнаружены, в клетках также отсутствует экспрессия *rapTRK* (рис. 8 — онлайн-приложение).

На втором этапе диагностики биоматериал пациентки был направлен на комплексное геномное профилирование (FMI) — патогенных клинически значимых вариантов в исследуемых генах не обнаружено, микросателлитной нестабильности не выявлено (MSS-статус), низкая

мутационная нагрузка (TMB — 2 мутации/Мб), PD-L1–негативная опухоль (CPS — 30, TPS score — 5 %).

Было выявлено несколько вариантов с неопределённым клиническим значением (табл. 1 — онлайн-приложение). Ни один из перечисленных вариантов не описан в ткани дерматофибром и/или дерматофибросарком.

Обсуждение

ДФ — одно из наиболее часто встречающихся доброкачественных образований кожи. Морфологические варианты дерматофибром разнообразны: гемосидерическая, эпителиодная, атрофическая, келоидная, лихеноидная, аневризмоподобная, миксоидная, клеточная, атипичная. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дерматофиброма относится к группе фиброзных, фиброгистиоцитарных и гистиоцитарных опухолей. Синонимов дерматофибромы множество: «плотная фиброма кожи», «гистиоцитомы», «склерозирующая гемангиома», «фиброксантома», «узелковый субэпидермальный фиброз». Ранее считалось, что дерматофиброма является неопухолевым, а точнее реактивным кожным заболеванием, однако тот факт, что некоторые случаи дерматофибромы (особенно клеточный, аневризмоподобный и атипичный варианты) являются потенциально рецидивирующими новообразованиями, которые могут достигать значительных размеров и демонстрировать характер злокачественных опухолей, подтвердил мнение морфологов и онкологов о различных, как морфологических, так и клинических особенностях данного заболевания. В мировой литературе описано несколько сотен случаев агрессивной метастазирующей дерматофибромы, однако преимущественно возникающей у взрослых людей [3]. В работе L.A. Doyle [4] среди 16 пациентов с агрессивной дерматофибромой только 1 пациент — ребенок 3 лет с первичным очагом в мягких тканях нижней конечности и с метастатическим поражением паховых лимфатических узлов.

Нами проведен анализ литературных данных. В настоящее время зарегистрировано 10 случаев агрессивной дерматофибромы с метастазами различных локализаций, но наиболее часто — в лимфатические узлы и легкие (табл. 2 — онлайн-приложение). Эти случаи демонстрируют определенное клиническое сходство: первоначальная опухоль кожи развивалась у пациентов в молодом возрасте, а вторичные изменения в легких были распознаны только после длительного латентного периода.

Группа исследователей под руководством D. Li предлагает классифицировать ДФ на группы высокого и низкого риска, на основании данных высокочастотного ультразвукового исследования с целью планирования лечения и наблюдения. К показателям ДФ высокого риска, по мнению авторов, относится глубина поражения, вовлечение подкожных тканей и гетерогенный сигнал экзогенности [5]. В нашем наблюдении у пациентки в гиперэхогенных хорошо васкуляризированных мягких тканях левого бедра определяются участки пониженной экзогенности с нечеткими контурами размерами 33 × 23 мм – 30 × 30 мм. При этом в патологической процесс вовлечены не только подкожные ткани, но и кожа. Всё вышеперечисленное позволяет отнести пациентку к группе ДФ высокого метастатического риска.

По данным В.С. Gleason, наиболее распространенной анатомической локализацией ДФ являются конечности (58 %), голова и шея (22 %), значительно реже ДФ встречались в области туловища (11 %), глубоких мягких тканях забрюшинного пространства, средостения или таза (9 %) [6]. При этом в 41 % случаев в гистологической картине наблюдались мономорфные веретенообразные клетки, как и в нашем клиническом наблюдении. Медиана количества митозов составила 3 в 10 полях зрения, что коррелирует с нашими результатами (4/10 полях зрения), некроз выявлен лишь у двух из 69 пациентов. При иммуногистохимическом исследовании у 40 % пациентов отмечена экспрессия CD34. У нашей пациентки также наблюдалась диффузная экспрессия данного маркера как в первичной, так и в метастатической опухоли.

Mankertz и соавт. [7] предлагают 3 критерия, которые могут указывать на развитие агрессивной дерматофибромы (фиброзной гистиоцитомы): (А) — внезапное изъязвление и кровоизлияние в эпидермис; (Б) — ускоренный рост после периода стабилизации или медленного роста; (В) — наличие слияния или перестройки хромосом при молекулярно-генетическом исследовании.

Метастазы при ДФ встречаются редко, но отличаются агрессивным течением. В 1996 г. Colome-Grimmer и Evans [8] сообщили о первых двух случаях метастазирования клеточной фиброзной гистиоцитомы в регионарные лимфатические узлы и в легкие. В исследовании L.A. Doyle [4], было включено 16 пациентов с ДФ и локорегиональными или отдаленными метастазами, которые возникли через 17 мес. (0–180 мес.) после постановки диагноза. Аналогично и в нашем случае у пациентки сателлитные узелки в области первичной опухоли возникли через 7 мес., а отдаленные метастазы

были выявлены в обоих легких через 21 мес. после появления первых симптомов. Иммуногистохимическое и гистологическое исследование первичной опухоли и метастаза были идентичными.

При генетическом исследовании ткани дерматофибром могут быть обнаружены слияния генов, кодирующих мембраноассоциированные белки (подопланин, *CD63* и *LAMTOR1*) с генами, кодирующими изоформы протеинкиназы C — *PRKCB* и *PRKCD* [17]. Так, например, N. Takeda и соавт. описывают слияние *CD63* и *PRKCD* в ткани метастазирующей анапластической ДФ [9]. В других работах приводится описание слияния генов *CARS-ALK* [10], *LAMTOR1-PRKCD* и *NUMA1-SFMBT1* [11]. G. Bohelay и соавт. описывают слияние генов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* у детей с ангиоматозной фиброзной гистиоцитомой [12]. Однако в нашем наблюдении у пациентки не было выявлено подобных генетических аномалий.

Выводы

Метастазирующая дерматофиброма — злокачественное новообразование, крайне редко возникающее в детском возрасте. Из-за низкой частоты встречаемости метастатических форм дерматофибромы их часто неправильно диагностируют, и общепризнанных рекомендаций по их диагностике и лечению не существует. Необходимы обширные клинические исследования, включающие в себя анализ базы данных с подробным описанием патоморфологических особенностей и терапевтических рекомендаций, с целью дальнейшей разработки стандартизированных протоколов лечения метастазирующей дерматофибромы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The patient gave written informed consent to the publication of their data. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Романцова О.М. — написание статьи и разработка дизайна, обзор публикаций на тему статьи, сбор данных, анализ научного материала;

Зеленова Е.Е., Алескерова Х.А. — рецензия дизайна статьи, акцентируя внимание на генетических характеристиках групп пациентов, опухолевого материала и анализа научного материала;

Хестанов Д.Б., Шарапова Е.В., Бельшева Т.С. — участие в концепции лечения.

Ловенгер А.А., Михайлова Е.В. — коллекция иллюстративного материала с комментариями;

Варфоломеева С.Р. — научное и литературное 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

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Romantsova O.M. contributed to the manuscript by writing the article, developing the study design, conducting a literature review on the article's topic, acquiring data, and analyzing scientific material.

Zelenova E.E. and Aleskerova Kh.A. participated in reviewing the article's design with particular focus on genetic characteristics of patient groups and tumor material, as well as analyzing scientific material.

Khestanov D.B., Sharapova E.V., and Belysheva T.S. contributed to developing the treatment concept.

Lovenger A.A. and Mikhaylova E.V. were responsible for collecting illustrative material and providing accompanying comments.

Varfolomeeva S.R. performed scientific and literary editing of the article.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Enzinger F.M. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: a distinct fibrohistiocytic tumor of children and young adults simulating a vascular neoplasm. *Cancer*. 1979; 44: 2147-2157.-DOI: 10.1002/1097-0142(197912)44:6<2147::aid-cncr2820440627>3.0.co;2-8.
- Carlson E. Is cutaneous benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma) a reactive inflammatory process or a neoplasm? *Histopathology*. 2000; 37: 278-80.-DOI: 10.1046/j.1365-2559.2000.00986.x.
- Mentzel T., Wiesner T., Cerroni L., et al. Malignant dermatofibroma: clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of seven cases. *Modern Pathology*. 2012; 26(2): 256-267.-DOI: 10.1038/modpathol.2012.157.
- Doyle L.A., Fletcher C.D. Metastasizing «benign» cutaneous fibrous histiocytoma: A clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37: 484-495.-DOI: 10.1097/PAS.0b013e31827070d4.
- Li D., Yang F., Zhao Y., et al. High-frequency ultrasound imaging to distinguish high-risk and low-risk dermatofibromas. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(21): 3305.-DOI: 10.3390/diagnostics13213305.
- Gleason B.C., Fletcher C.D. Deep «benign» fibrous histiocytoma: Clinicopathologic analysis of 69 cases of a rare tumor indicating occasional metastatic potential. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 354-362.-DOI: 10.1097/PAS.0b013e31813c6b85.
- Mankertz F., Keßler R., Rau A., et al. Pulmonary metastasizing aneurysmal fibrous histiocytoma: A case report, literature review and proposal of standardised diagnostic criteria. *Diseases*. 2023; 11(3): 108.-DOI: 10.3390/diseases11030108.
- Colome-Grimmer M.I., Evans H.L. Metastasizing cellular dermatofibroma. A report of two cases. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 1361-1367.-DOI: 10.1097/00000478-199611000-00007.
- Takeda N., Makise N., Lin J., et al. Metastasizing aneurysmal dermatofibroma initially diagnosed as angiosarcoma confirmed by CD63: PRKCD fusion gene detection with nanopore sequencing. *Genes Chromosomes Cancer*. 2024; 63(5): e23246.-DOI: 10.1002/gcc.23246.
- Secco L.P., Libbrecht L., Seijnhaeve E., et al. Epithelioid fibrous histiocytoma with *CARS-ALK* fusion: First case report. *Dermatopathology (Basel)*. 2023; 10(1): 25-29.-DOI: 10.3390/dermatopathology10010003.
- Panagopoulos I., Gorunova L., Bjerkehagen B., et al. LAMTOR1-PRKCD and NUMA1-SFMBT1 fusion genes identified by RNA sequencing in aneurysmal benign fibrous histiocytoma with t(3;11) (p21;q13). *Cancer Genet*. 2015; 208(11): 545-51.-DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.07.007.
- Bohelay G., Kluger N., Battistella M., et al. Histiocytome fibreux angiomatoïde de l'enfant: 6 cas [Angiomatoid fibrous histiocytoma in children: 6 cases]. *Ann Dermatol Venereol*. 2015; 142(10): 541-8.-DOI: 10.1016/j.annder.2015.07.007.
- Pettinato G., Manivel J.C., De Rosa G., et al. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: cytologic, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study of 20 cases. *Mod Pathol*. 1990; 3: 479-487.
- Fletcher C.D.M. Angiomatoid «malignant fibrous histiocytoma»: An immunohistochemical study indicative of myoid differentiation. *Human Pathology*. 1991; 22(6): 563-568.-DOI: 10.1016/0046-8177(91)90233-f.
- Costa M.J., McGlothlen L., Pierce M., et al. Angiomatoid features in fibrohistiocytic sarcomas. Immunohistochemical, ultrastructural, and clinical distinction from vascular neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119: 1065-1071.
- Matsumura T., Yamaguchi T., Tochigi N., et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma including cases with pleomorphic features analysed by fluorescence in situ hybridisation. *J Clin Pathol*. 2010; 63: 124-128.-DOI: 10.1136/jcp.2009.072256.
- Maher O.M., Prieto V.G., Stewart J., Herzog C.E. Characterization of metastatic angiomatoid fibrous histiocytoma. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2015; 37: e268-e271.-DOI: 10.1097/MPH.0000000000000313.
- Saito K., Kobayashi E., Yoshida A., et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: A series of seven cases including genetically confirmed aggressive cases and a literature review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18: 31.-DOI: 10.1186/s12891-017-1390-y.

Поступила в редакцию / Received / 22.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Михайловна Романцова / Olga M. Romantsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-code: 4629-6784.

Екатерина Евгеньевна Зеленова / Ekaterina E. Zelenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353, AuthorID: 57223395012, Researcher ID: CAJ-5310-2022.

Хаяле Асиф кызы Алескерова / Khayale A. Aleskerova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>.

Анастасия Алексеевна Ловенгер / Anastasiya A. Lovenger / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3317-9543>.

Денис Борисович Хестанов / Denis B. Khestanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-code: 9756-1732.

Елена Вячеславовна Шарапова / Elena V. Sharapova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-code: 5236-8312.

Татьяна Сергеевна Бельшева / Tatyana S. Belysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-code: 2645-4049, Author ID: 57210744855, Researcher ID: AAC-7459-2022.

Елена Владимировна Михайлова / Elena V. Mikhaylova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263.

Светлана Рафаэлевна Варфоломеева / Svetlana R. Varfolomeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>.





© Ю.Н. Виноградова¹, Д.В. Козлова^{1,2}, Д.В. Заславский², А.В. Таганов³,
 Н.В. Ильин¹

Методы оценки кожных проявлений грибовидного микоза

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» 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

³Общероссийская общественная организация «Российская академия естественных наук», Москва, Российская Федерация

© Yuliya N. Vinogradova¹, Daria V. Kozlova^{1,2}, Denis V. Zaslavsky², Alexey V. Taganov³,
 Nikolay V. Ilyin¹

Assessment Methods for Cutaneous Manifestations in Mycosis Fungoides

¹Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Saint-Petersburg, the Russian Federation

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

³Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, the Russian Federation

Грибовидный микоз — лимфопролиферативное заболевание, основным и обязательным клиническим проявлением которого является поражение кожи. Пациентам с данной патологией зачастую необходим длительный курс лечения и постоянный медицинский мониторинг, в рамках которого важно корректно и своевременно осуществлять оценку эффективности проводимой терапии, основанную на определении состояния кожи. Это сопровождается рядом трудностей, потому как в настоящее время не представлено стандартизированных руководящих принципов и алгоритмов для детальной оценки поражения кожи пациентов, рекомендованных для применения в клинической практике. Корректная и точная оценка поражений кожи при грибовидном микозе призвана помочь в определении опухолевой нагрузки кожи на момент первичного осмотра, а также в динамике. Задача затрагивает врачей различных специальностей: дерматовенерологов, онкологов, гематологов, радиотерапевтов и химиотерапевтов. В данном обзоре представлены характеристики очагов поражения и клинических форм грибовидного микоза, а также методы оценки площади и морфологии поражения кожи, которые могут найти применение в рутинной практике специалистов.

Ключевые слова: грибовидный микоз; поражения кожи при грибовидном микозе; шкала; индекс

Для цитирования: Виноградова Ю.Н., Козлова Д.В., Заславский Д.В., Таганов А.В., Ильин Н.В. Методы оценки кожных проявлений грибовидного микоза. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 904-913.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2254

✉ Контакты: Козлова Дарья Васильевна, dashauchenaya@yandex.ru

Введение

Грибовидный микоз (ГМ) — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и сред-

Mycosis fungoides is a lymphoproliferative disorder characterized by obligatory cutaneous involvement as its primary clinical manifestation. Patients with this condition typically require prolonged treatment courses and continuous medical monitoring, necessitating accurate and timely assessment of therapeutic efficacy based on cutaneous evaluation. However, significant challenges exist in clinical practice due to the current lack of standardized guidelines and validated algorithms for comprehensive skin assessment. Precise evaluation of cutaneous lesions in mycosis fungoides helps to determine baseline skin tumor burden during initial diagnosis and monitor disease progression. This diagnostic imperative concerns multiple medical specialties including dermatologists, oncologists, hematologists, radiation therapists, and chemotherapists. This review details the characteristic lesions and clinical variants of mycosis fungoides, while systematically examining available methods for quantifying cutaneous involvement (both in terms of surface area and morphological features) that may be implemented in routine clinical practice.

Keywords: Mycosis Fungoides; skin lesions in mycosis fungoides; scale; index

For Citation: Yuliya N. Vinogradova, Daria V. Kozlova, Denis V. Zaslavsky, Alexey V. Taganov, Nikolay V. Ilyin. Assessment methods for cutaneous manifestations in mycosis fungoides. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 904-913.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2254

них Т-лимфоцитов с cerebriformными ядрами [1]. Это наиболее частотное заболевание из группы первичных лимфопролиферативных заболеваний кожи, при этом ГМ можно охарактеризовать как в целом неагрессивное онкологиче-

ческое заболевание, проявляющееся «кожными» симптомами, склонными к медленному постепенному прогрессированию из пятен в бляшки и опухолевые узлы [2]. При тяжелом прогрессирующем течении заболевания имеет место развитие эритродермии у пациентов, а также повышается частота поражения лимфатических узлов, селезенки и печени и других органов, однако это происходит относительно редко [3]. На долю ГМ среди всех неходжкинских лимфом приходится 1 %, в структуре заболеваемости первичными лимфомами кожи — 50 %, и первичными кожными Т-клеточными лимфомами — 50–65 % соответственно [4, 5]. Общемировая заболеваемость ГМ составляет 6–7 случаев на 1 млн населения в год, при этом данный показатель увеличился в два раза в сравнении с данными 70-х годов прошлого века и характеризуется регулярным повышением в последние десятилетия [4, 6]. Несмотря на улучшение качества диагностики и усовершенствование методов лечения больных онкологического профиля, ведение пациентов с ГМ все еще сопровождается выраженными трудностями: во-первых, верификация диагноза часто может быть затруднительной, что обусловлено клиническим разнообразием поражений кожи и их мимикрией под воспалительные дерматозы; во-вторых, поздняя диагностика заболевания ведет к более тяжелому течению ГМ, что, соответственно, требует более серьезных методов лечебного воздействия. Также важно отметить, что на фоне повышения частоты заболеваемости, поздней диагностики и недостаточной эффективности проводимой терапии на ранних этапах заболевания увеличивается количество пациентов с тяжелым и затяжным течением ГМ, требующих постоянного медицинского мониторинга и длительного лечения [7].

В рамках ведения больных ГМ важно корректно и своевременно осуществлять оценку эффективности проводимой терапии, что также сопровождается рядом трудностей: существующие способы оценки состояния кожи и клинического ответа могут быть наделены высокой долей субъективности со стороны врача, проводящего оценку, или недостаточно детально оценивать кожные проявления заболевания. В настоящее время существуют следующие способы оценки состояния/динамики кожного патологического процесса у пациентов с ГМ: простое описательное отражение в первичной медицинской документации; фотографирование; оценка с помощью индекса SWAT/mSWAT; оценка тяжести эритродермии по Edelson B. et al., 1987; Olsen E. et al., 2001; Olsen E. et al., 2011. Также разработаны способы общей оценки клинического ответа (в том числе динамики состояния лим-

фатических узлов, поражения внутренних органов и крови): критерии Cheson B.D. [8–11], критерии ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas), EORTC (Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer), USCLC (United States Cutaneous Lymphoma Consortium) [12]. В контексте оценки клинического ответа на проводимую терапию у пациентов с ГМ целесообразно уделить особое внимание кожным проявлениям заболевания.

Клинические проявления грибовидного микоза

Для ГМ обязательно наличие кожных проявлений, при этом они могут включать в себя спектр различных элементов сыпи.

При классическом варианте течения заболевания на коже могут определяться пятна — поражения любого размера без уплотнения или возвышения над окружающей непораженной кожей; бляшки — образования любого размера, приподнятые над уровнем кожи или уплотненные; опухолевые узлы — любые целостные или изъязвленные узловые поражения > 1 см в диаметре с признаками глубокой инфильтрации кожи и/или вертикального роста. Для высыпаний характерен «истинный полиморфизм», при котором разные первичные морфологические элементы сыпи (пятна, бляшки и узлы) одновременно обнаруживаются на коже у пациента [13, 14].

Для ГМ также может быть характерна эритродермия — сливная эритема площадью более 80 % поверхности тела (BSA, % — *body surface area*). Поражение кожи при любой из стадий ГМ может сопровождаться шелушением, а также субъективными проявлениями — зудом, жжением, болезненностью в области очагов поражения. Также в пределах очагов поражения могут определяться отечность, выделение экссудата и изъязвления.

За последние десятилетия были описаны и другие клинические формы заболевания, а также многочисленные нетипичные случаи ГМ, имитирующие доброкачественные воспалительные дерматозы.

Фолликулотропный вариант ГМ характеризуется наиболее выраженным поражением головы и шеи у большинства больных. На коже пациентов определяются сгруппированные фолликулярные папулы, пятна, бляшки и узлы, ассоциированные с волосными фолликулами, а также признаки алопеции; при поражении кожи туловища и конечностей может определяться фолликулярный кератоз, в области лица — акнеподобные высыпания, а именно комедоны и

кисты [15, 16]. Стоит отметить, что пациенты с фолликулотропным вариантом ГМ, как правило, имеют худший прогноз по сравнению с имеющимися классическую форму заболевания.

Гипопигментная форма ГМ чаще регистрируется у пациентов сравнительно более молодого (детского или подросткового) возраста и у людей с темной кожей. У пациентов с белой кожей гипопигментированные очаги поражения могут существовать вместе с эритематозными высыпаниями, типичными для классической формы ГМ. Гипопигментная форма заболевания проявляется гипо- или депигментированными пятнами, которые локализуются преимущественно на коже туловища и конечностей и не сопровождаются субъективными ощущениями. Прогностически данная форма является более благоприятной и вялотекущей относительно классической [17, 18].

Сиринготропная форма ГМ является очень редким вариантом заболевания и клинически может быть схожа с фолликулотропной формой, однако при этом сиринготропная форма ГМ имеет индолентное течение и наиболее благоприятный прогноз для пациентов. Патологический процесс характеризуется наличием инфильтратов из атипичных лимфоцитов вокруг эккринных потовых желез. Поражения кожи представлены в виде одиночных или множественных эритематозных инфильтрированных папул, бляшек, часто — с отчетливыми шипованными комедоподобными узелками. Расположение высыпаний может разительно отличаться от такового при фолликулярной и классической формах ГМ, вовлекая преимущественно конечности и области ладоней/подошв [19, 20].

Современное представление о педжетоидном ретикулезе — еще одной редкой форме ГМ — включает поражение кожи, характеризующееся локализованными псориазиформными или гиперкератотическими бляшками с преимущественным расположением на коже акральных областей. Важно отметить, что локализованный тип поражения — крайне важный критерий, свойственный для педжетоидного ретикулеза, также известного как тип Ворингера — Колоппа; при этом морфологически идентичные, но распространенные поражения на сегодняшний день относят к типу Кетрона — Гудмана и рассматривают как первичную кожную CD8+ агрессивную эпидермотропную цитотоксическую лимфому, первичную кожную γ/δ Т-клеточную лимфому или опухолевую стадию грибовидного микоза [4]. Педжетоидный ретикулез характеризуется как вялотекущий и благоприятный тип ГМ, а для диссеминированного типа поражения (тип Кетрона — Гудмана) характерно, напротив, более агрессивное течение [21].

Совместно с классическими проявлениями ГМ или в изолированном виде на коже пациентов могут существовать и нетипичные для данного заболевания высыпания. В отечественной и зарубежной литературе были описаны редкие формы ГМ, характеристики которых представлены в табл. 1.

Эритродермия может развиваться при прогрессировании большинства описанных в литературе форм ГМ, при этом ее основным критерием является поражение более 80 % площади кожного покрова, представленное эритемой, шелушением, на фоне которой могут располагаться бляшки и узлы, сопровождающиеся изъязвлением. У пациентов с эритродермией также могут отмечаться системные симптомы, такие как повышение температуры, озноб, слабость, лимфаденопатия, периферические отеки.

Синдром Сезари (СС) может развиваться у пациентов с ГМ или появляться спонтанно. Ряд исследователей рассматривает СС как лейкоэмический вариант ГМ, сопровождающийся появлением атипичных клеток Сезари в периферической крови. Среди клинических проявлений СС выделяют эритродермию, выраженный некупируемый зуд, ладонно-подошвенную кератодермию, лимфаденопатию, алопецию, ониходистрофию, иногда — поражение внутренних органов. Важно отметить, при эритродермической форме ГМ целесообразно исключать СС [37, 40, 41].

Определение степени тяжести ГМ и стадирование заболевания

Разработка стадирования стала важным шагом вперед в оказании помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. Концепции стадирования были разработаны в течение 20 в. Первая система стадирования Ann Arbor фактически была предназначена для определения стадии лимфомы Ходжкина, хотя в настоящее время с ее помощью производится стадирование неходжкинских лимфом [42, 43]. Используя данную систему стадирования, возможно присвоить лимфомам кожи IIE стадию при наличии одного очага поражения у пациента или IV стадию при наличии очагов поражения в нескольких локализациях, что чаще наблюдается у пациентов с ГМ [43].

В настоящее время стадирование ГМ отличается от оценки других лимфопролиферативных заболеваний. По результатам собраний группы по ведению лимфом кожи Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC — European Organization for Research and Treatment of Cancer), а также согласно консенсусному заключению групп ISCL (International

Таблица. Характеристика редких клинических форм грибвидного микоза

Иные клинические варианты грибвидного микоза	Характеристика поражений	Частота встречаемости	Характер течения заболевания и прогноз
Эритродермический	Поражение более 80 % кожного покрова, часто сопровождается выраженным зудом. У пациентов отмечается стойкая эритема, на фоне которой возможно наличие инфильтрированных бляшек и узлов, а также узлов с распадом [22]	Редко	Агрессивное течение, пятилетняя выживаемость — менее 20 % [22, 23]
Буллезный/везикулезный	Формирование пузырей (буллезных элементов) на коже в различных локализациях, возможен истинный полиморфизм высыпаний в виде сочетания с пятнами, бляшками и узлами	Крайне редко	Агрессивный тип течения заболевания, быстрое появление узлов совместно с буллезными элементами на коже, негативный прогноз для пациентов [24]
Гранулематозный	Не существует патогномичных клинических признаков, характерных для гранулематозной формы ГМ, однако гистологически в дерме определяются гранулемы и часто отсутствует эпидермотропизм [25]	Крайне редко [26]	Сравнительно более быстрое прогрессирование относительно классической формы ГМ, часто наблюдается отсутствие ответа на кожно-направленную терапию
Пойкилодермический	Манифестирует в сравнительно более молодом возрасте, клинически характеризуется наличием атрофии кожи и своеобразного «пятнистого» рисунка, представленного сосудистыми (телеангиэктазии) и пигментными изменениями, составляющего более 50 % от всех поражений у пациента с ГМ. У пациентов с данной формой ГМ чаще встречается лимфоматозный папулез [27]	Поражение кожи в виде пойкилодермии может встречаться и при классической форме ГМ, сравнительно реже у пациентов отмечаются обширные или изолированные участки пойкилодермии [28]	Для данной формы ГМ характерно стабильное, медленно прогрессирующее течение и хороший ответ на проводимую кожно-направленную терапию [27]
Гиперпигментный	Могут определяться изолированные гиперпигментные пятна или в сочетании с проявлениями пойкилодермии или гипопигментации. Манифестирует в сравнительно более молодом возрасте преимущественно у темнокожих [29]	Редко	Медленно прогрессирующее течение, сравнимое с ранними стадиями классической формы ГМ. Отмечается хороший ответ на терапию и благоприятный прогноз
Одноочаговый	Данная форма характеризуется наличием одного очага поражения, занимающего не более 5 % площади кожного покрова, и может быть представлена единичным эритематозно-сквамозным очагом (пятном) аналогично классической форме ГМ [30]. Также выделяют очаговую фолликулярную форму ГМ [31]. Манифестация очаговых поражений характерна для пациентов сравнительно более молодого возраста	Очень редко	Медленно прогрессирующее течение. Потенциально излечимая форма. Хороший ответ на проводимую терапию
Ладонно-подошвенный	Поражение тыльной и ладонной/подошвенной поверхностей кистей и/или стоп, мимикрирующее под воспалительные дерматозы/микотическое поражение или представленное гетерогенными элементами (гиперпигментными пятнами, папулами, ониходистрофией и др.) [32, 33]	Очень редко	Медленно прогрессирующее течение, хороший ответ на проводимую кожно-направленную терапию
Гиперкератотический/веррукозный	Гиперкератотические папулы и бляшки в различных локализациях, возможно сочетание с другими элементами сыпи (пятнами, бляшками, узлами, пойкилодермией) [34]	Очень редко	В случае своевременно установленного диагноза прогноз — благоприятный, однако из-за нетипичных клинических проявлений при данной форме ГМ верификация может быть затруднена
Ихтиозиформный	Генерализованная сухость кожи, выраженное шелушение, зуд. Возможно сочетание с классической формой ГМ [35]	Очень редко	Торпидное, медленно прогрессирующее течение, хороший ответ на проводимую терапию [36]
Пигментно-пурпурозный	Петехиальные поражения в различных локализациях, устойчивые к лечению глюкокортикостероидами [37, 38]	Очень редко	Медленно прогрессирующее течение. Хороший ответ на кожно-направленную терапию [37]
Пустулезный	Наличие пустул в различных локализациях, возможно сочетание с другими классическими признаками ГМ [39]	Очень редко	Неблагоприятный прогноз, агрессивное течение заболевания [39]

Table. Clinical characteristics of rare mycosis fungoides variants

Other clinical variants of mycosis fungoides	Lesion Characteristics	Epidemiology	Disease Course & Prognosis
Erythrodermic	>80% skin involvement with persistent erythema; may present with infiltrated plaques, nodules, and ulcerations [22]	Rare	Aggressive; 5-year survival <20% [22, 23]
Bullous/Vesicular	Blistering lesions (bullous elements) on the skin in various locations with polymorphic rash patterns (spots, plaques, nodules)	Extremely rare	Rapid nodule development; poor prognosis [24]
Granulomatous	No pathognomonic clinical features; histology shows dermal granulomas with frequent absence of epidermotropism [25]	Extremely rare [26]	Faster progression than classic MF; often refractory to skin-directed therapy
Poikilodermic	Early-onset with cutaneous atrophy and a peculiar "spotted" pattern, represented by telangiectasia, and pigmentary changes (>50% lesion involvement); frequent association with lymphomatoid papulosis [27]	Skin lesions in the form of poikiloderma can also occur in the classical form of MF; comparatively less frequently, patients experience extensive or isolated areas of poikiloderma [28]	Indolent progression; excellent response to skin-directed therapy [27]
Pigmented	Hyperpigmented macules ± poikiloderma/hypopigmentation; predominantly affects younger, dark-skinned individuals [29]	Rarely	Slow progression (similar to early-stage classic MF); favorable treatment response
Unilesional	Solitary lesion (<5% BSA): erythematous-squamous patch similar to the classical or follicular variant of MF [30, 31]; younger patient predominance	Extremely rare	Indolent course; potentially curable with excellent treatment response
Palmo-Plantar	Dorsal/palmar-plantar involvement of the hands and/or feet mimicking inflammatory/mycotic lesions or heterogeneous elements (hyperpigmented macules, papules, onychodystrophy) [32, 33]	Extremely rare	Indolent progression; responds well to skin-directed therapy
Hyperkeratotic/Verrucous	Hyperkeratotic papules/plaques in various locations ± other lesion types (spots, plaques, nodules, poikiloderma) [34]	Extremely rare	Favorable prognosis if diagnosed early; diagnostic challenges due to atypical presentation
Ichthyosiform	Generalized xerosis, severe scaling, pruritus; may coexist with classic MF [35]	Extremely rare	Slowly progressive; good therapeutic response [36]
Pigmentary Purpuric	Treatment-resistant petechial lesions [37, 38]	Extremely rare	Indolent course; responds to skin-directed therapy [37]
Pustulous	Pustules ± classic MF features [39]	Extremely rare	Aggressive course; poor prognosis [39]

Society of Cutaneous Lymphoma — Международное общество кожных лимфом), EORTC, USCLC (The United States Cutaneous Lymphoma Consortium — Консорциум кожных лимфом США), для стадирования ГМ необходимо применять классификацию TNMB [12, 44]. С ее помощью производится оценка поражения кожи — «первичной опухоли» в данном случае, а также состояния лимфоузлов, внутренних органов и системы крови. В дальнейшем на основании данных, полученных согласно классификации TNM, производится стадирование заболевания от IA до IVB стадии. Данный метод имеет некоторые ограничения в рамках рутинного ведения больных с ГМ. Во-первых, стадирование проводится однократно, рестадирирование возможно в случае наступления рецидива опухоли после достижения полного клинического ответа у пациента. Во-вторых, данная система в целом не применяется для динамической оценки состояния пациентов. В-третьих, поражения

кожи в виде пятен и бляшек имеют различное и крайне важное прогностическое значение, однако TNMB не позволяет отследить детальные различия между ними. Например, поражения в виде пятен и бляшек, занимающих менее 10 % площади кожного покрова, и, в свою очередь, поражение площадью 10 % и более оценивается как T1 и T2 соответственно, однако наличие бляшек даже небольшой площади характеризуется выраженным негативным прогнозом для пациентов [45].

Среди других рекомендованных критериев диагностики и оценки степени тяжести заболевания в число обязательных исследований входят клинический и биохимический анализы крови, гистологическое и иммуногистохимическое исследование кожи, а также УЗИ лимфатических узлов, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, МРТ или ПЭТ/КТ органов грудной клетки, малого таза и брюшной полости [4].

Оценка поражения кожи при грибовидном микозе и синдроме Сезари

В настоящее время во всем мире в рамках ведения пациентов с ГМ и СС применим мультидисциплинарный подход. Так, врачи различных специальностей, а именно дерматовенерологи, онкологи, терапевты, химиотерапевты, радиотерапевты и гематологи работают с данной категорией больных. На каждом визите вне зависимости от специализации лечащего врача больной подлежит проведению объективного осмотра и физикальных исследований, результаты которых врач отражает в первичной медицинской документации, а также в заключении, выдаваемом больному. Так как ГМ и СС сопровождаются обязательным наличием поражений кожи, лечащий врач описывает кожные проявления больного в истории болезни пациента. Целесообразно отметить, что представление количественной и качественной оценки дерматологических проявлений заболевания в данном случае наделено большой долей субъективности. Важно уделить особое внимание классическому и корректному определению морфологических элементов сыпи при описании кожного статуса пациентов с ГМ. Пятнистая стадия заболевания характеризуется наличием исключительно макул (пятен) — элементов, сопровождающихся изменением цвета участков кожи без изменения структуры тканей (рис. 1).

Бляшечная стадия заболевания может характеризоваться изолированным наличием бляшек (элементов, незначительно возвышающихся над кожей за счет формирования более выраженного дермального инфильтрата) или их сосуществованием с пятнами одновременно на коже пациента (рис. 2).



Рис. 1. Грибовидный микоз, классическая форма, пятнистая стадия. На коже пациента в правой подвздошной области отмечается эритематозное пятно с нечеткими границами размером 20 x 8 см, по периферии элемента определяется гиперпигментация
Fig. 1. Classic mycosis fungoides (patch stage) demonstrating a 20 x 8 cm erythematous patch with ill-defined borders in the right iliac region, with peripheral hyperpigmentation



Рис. 2. Грибовидный микоз, классическая форма, бляшечная стадия. В области правого бедра пациента визуализируются пятна и бляшки (элементы, приподнятые над уровнем кожи)
Fig. 2. Classic mycosis fungoides (plaque stage) presenting with patches and well-demarcated plaques on the right thigh. Note the characteristic elevation above skin level



Рис. 3. Грибовидный микоз, классическая форма, опухолевая стадия. В области задней поверхности правой голени у пациента визуализируются бляшки и узел с изъязвлением на поверхности
Fig. 3. Classic mycosis fungoides (tumor stage) demonstrating plaques and an ulcerated nodule on the posterior aspect of the right shin

Опухолевая стадия характеризуется наличием узлов среди прочих элементов на коже. Узлы представляют собой крупные, значительно возвышающиеся над поверхностью кожи элементы, в их пределах пальпаторно определяется уплотнение. Также важно отметить, что нередко узлы у пациентов с ГМ склонны к изъязвлению (рис. 3).

При описании кожных проявлений ГМ у пациентов важно придерживаться корректной терминологии при определении элементов сыпи для того, чтобы исключить недопонимание между специалистами различного медицинского профиля, участвующими в ведении конкретного больного.

Фотографирование пациентов в настоящее время также широко распространено не только для определения степени тяжести поражения кожи, но и для оценки динамики при проведении той или иной терапии у пациентов с ГМ. Данный метод имеет ряд ограничений, первым из которых целесообразно выделить правовые аспекты процедуры. Необходимо объяснить пациенту, с какой целью производится фотографирование элементов сыпи, а также получить его согласие на проведение фотосъемки. На результат фотографирования могут повлиять различные субъективные и объективные факторы. К числу субъективных факторов можно отнести нежелание пациента, интерпретацию фотоснимков лечащим врачом. Среди объективных факторов можно выделить вид фотоаппаратуры, освещение в помещении, позу пациента, наличие высыпаний в труднодоступных локализациях, а также морфологию элементов сыпи (например, некоторые участки эритемы трудно дифференцируемы на фотоснимках). Для повышения качества фотографирования и его пользы целесообразно проводить съемку одним и тем же устройством, при стандартных условиях освещения, а также прорабатывать с пациентами ракурсы и позиции для фиксации стандартных снимков. Полезным может быть размещение разметки в кабинете для фотографирующего сотрудника и для фотографируемого пациента, а также применение специализированного фона. Важным аспектом в оценке поражения кожи и их площади при помощи клинических фотографий является масштабирование вследствие индивидуальности параметров тела каждого пациента. Для определения масштаба можно воспользоваться специализированными линейками, сетками, а также выполнить разметку непосредственно на теле пациента.

Оценка площади поражений при ГМ является отдельной задачей, для реализации которой целесообразно воспользоваться несколькими методиками. Дискретные немногочисленные

элементы возможно измерить с помощью стандартных измерительных приборов (линеек) и затем оценить долю высыпаний от общей площади поверхности тела больного. В свою очередь, общую поверхность тела наиболее часто определяют по формуле Du Bois [46]. При наличии более обширных поражений можно воспользоваться правилом «девяткок», которое актуально для пациентов со стандартными параметрами тела и нормальным весом. Согласно данному правилу, на долю головы приходится 9 % от площади тела, на долю туловища и аногенитальной области — 37 %, на долю верхних конечностей — 18 %, нижних конечностей — 36 %. У пациентов с нестандартными параметрами тела определение площади поражения кожи может быть относительным. Также возможно применение масштабирующих приспособлений при фиксации очагов поражения путем фотографирования. Такими приспособлениями могут служить разметка тела пациента или постановка масштабирующего предмета с заранее известными параметрами рядом с пациентом. Приветствуется определение площади поражения кожи у пациентов с ГМ путем обработки фотографий в специализированном программном обеспечении. Альтернативным инструментом для определения площади поражения кожи являются диаграммы Лунда и Браудера (1944), которые состоят из двух контурных рисунков передней и задней поверхностей тела с разметкой процентного соотношения анатомических локализаций. В настоящее время наиболее распространенным методом в определении площади высыпаний является применение «правила ладони», согласно которому площадь ладонной поверхности кисти пациента без учета пальцев соответствует 1 % площади поверхности его тела [47]. Стоит отметить, что правило ладони чаще применимо при низкой распространенности высыпаний (до 15 % BSA), потому как оценить более обширные поражения кожи с помощью данного метода затруднительно.

Помимо оценки площади поражения, важным аспектом в оценке кожных проявлений ГМ является учет структуры элементов сыпи; наиболее информативными и эффективными инструментами можно считать методы, сочетающие количественные и качественные характеристики высыпаний. Было предложено несколько систем определения степени тяжести ГМ, позволяющих детализировать поражения кожи при помощи балльной системы. Например, оценка тяжести заболевания SWAT (Severity-Weighted Assessment Tool, 2002) и применяемая в настоящее время ее модифицированная версия mSWAT обеспечивают оценку поражения кожи при ГМ с присвоением балла

от 0 до 300 и 400 соответственно [48, 49]. Расчет индекса mSWAT основан на сумме произведений площадей и коэффициентов морфологических элементов (пятна — коэффициент 1, бляшки — коэффициент 2, узла — коэффициент 4). Данные методы являются отличным инструментом для отслеживания динамики кожных проявлений ГМ и в настоящее время применяются в рамках клинических исследований за рубежом. Однако их ограничением является применимость исключительно для пациентов с классической трехстадийной формой ГМ, потому как наличие иных элементов кожной сыпи, кроме пятен/бляшек/узлов, делает их применение невозможным, что исключает довольно обширную группу пациентов из кандидатов на данное обследование, потому как нередко клинические проявления пациентов с ГМ не ограничиваются лишь тремя морфологическими элементами [12].

Альтернативный метод оценки поражения кожи при ГМ носит название CAISL (Composite Assessment of Index Lesion Scale), и его применение предпочтительно при необходимости оценки динамики локализованных поражений (до пяти очагов поражения). Каждому конкретному очагу (эритеме, шелушению, степени инфильтрированности бляшек, гипо/гиперпигментации) присваивается значение от 0 до 8 баллов в зависимости от интенсивности его проявления; также регистрируется площадь каждого конкретного очага, которая соответствует баллу от 0 до 18. Итоговое значение индекса формируется за счет суммирования всех значений [50]. Стоит отметить, что данный метод оценки поражения кожи при ГМ не применяется в рутинной практике.

Был разработан индекс для оценки эритродермии у пациентов с ГМ и СС по Edelson et al. (1987). Расчет индекса основан на определении произведения процента поражения кожи в различных локализациях и степени тяжести эритемы, отека, шелушения, трещин и уплотнений, оцениваемой по шкале от 0 до 4 баллов [51].

Дополнительным методом по оценке эффективности проводимой терапии у пациентов с ГМ и СС может послужить визуальная аналоговая шкала зуда VAS (Visual Analogue Scale). Применение данного индекса крайне распространено в медицине при оценке субъективных симптомов, а методика его регистрации и оценки проста. Пациенту необходимо оценить интенсивность субъективного симптома (зуда/боли) в баллах от 0 до 10, где 0 — отсутствие проявления симптома, а 10 — наиболее сильное проявление. Также доступен и другой вариант методологии проведения исследования. Предлагается поставить отметку на линии длиной 10 см, левый край которой соответствует отсутствию субъек-

тивных проявлений, а правый — максимально интенсивному проявлению симптома. В последующем лечащий врач интерпретирует результат посредством измерения длины от левого края линии до отметки, выставленной пациентом, и переводит в балл.

Заключение

Порядка 70 % пациентов имеют классическую трехстадийную форму ГМ, однако у 30 %, что немало, могут определяться атипичные проявления заболевания. Многие специалисты называют ГМ «великим имитатором», и это связано с большим спектром кожных и даже гистологических проявлений, которые могут определяться у пациентов. Системы оценки поражений кожи при данном заболевании во многом были разработаны для пациентов с его классической формой, однако нельзя упускать из вида довольно большую группу с вариативными кожными проявлениями. Это диктует необходимость разработки универсального метода для точной оценки поражений кожи и их динамики в перспективе дальнейших исследований.

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 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. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Виноградова Ю.Н. — разработка концепции научного исследования, идея публикации, написание и редактирование текста статьи;

Козлова Д.В. — изучение и анализ данных отечественных и зарубежных источников литературы, написание, редактирование и техническое оформление статьи;

Заславский Д.В. — разработка концепции научного исследования, идея публикации, написание и редактирование текста статьи;

Таганов А.В. — поиск и анализ данных отечественных и зарубежных источников, написание и редактирование статьи;

Ильин Н.В. — разработка концепции научного исследования, идея публикации, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

All authors approved the final manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work, including investigation and resolution of questions related to accuracy or in-

tegrity. Authors confirm compliance with ICMJE authorship criteria.

Vinogradova Yu.N.: Study conception, manuscript design, writing, and editing;

Kozlova D.V.: Literature review (domestic/international), writing, editing, and formatting;

Zaslavsky D.V.: Study conception, manuscript design, writing, and editing;

Taganov A.V.: Data collection (domestic/international sources), writing, and editing;

Пуйн N.V.: Study conception, manuscript design, writing, and editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чупров И.Н., Сыдииков А.А., Заславский Д.В., Насыров Р.А. Дерматоонкопатология: иллюстрированное руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2021; 528: (ил.).-DOI: 10.33029/9704-5899-0-DOP-2021-1-528. [Chuprov I.N., Sidikov A.A., Zaslavsky D.V., Nasyrov R.A. Dermatooncopathology; illustrated guidelines for doctor. Moscow: GEOTAR-media. 2021; 528 (ill).-DOI: 10.33029/9704-5899-0-DOP-2021-1-528 (In Rus)].
2. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдииков А.А. Клиническая дерматология: Иллюстрированное руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. Под. ред. Родионова А. Н. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2022; 1: 712.-EDN: IAZCKY.-ISBN: 978-5-9704-6675-9. [Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Sidikov A.A. Clinical dermatology. Illustrated guidelines for doctors, 2nd ed., Ed. by Gorlanov I.A. Moscow: GEOTAR-media. 2019; 1: 712.-EDN: IAZCKY.-ISBN: 978-5-9704-6675-9 (In Rus)].
3. Vaidya T., Badri T. Mycosis fungoides. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519572/>.
4. Клинические рекомендации «Грибовидный микоз» Российское Общество Дерматовенерологов и косметологов, РОО «Общество Гематологов», Национальное Гематологическое Общество, 2023. [Clinical guidelines 'Mycosis Fungoides'. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2023 (In Rus)].
5. Amorim G.M., Niemeyer-Corbellini J.P., Quintella D.C., et al. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol.* 2018; 93(4): 546-552.-DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187106.
6. Kaufman A.E., Patel K., Goyal K., et al. Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(10): 2288-2294.-DOI: 10.1111/jdv.16325.
7. Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Semin Diagn Pathol.* 2017; 34(1): 3-14.-DOI: 10.1053/j.sem-dp.2016.11.001.
8. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1244.-DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
9. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al. International harmonization project on lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(5): 579-86.-DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
10. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32(27): 3059-68.-DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
11. Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L., et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016; 128(21): 2489-2496.-DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528.
12. Olsen E.A., Whittaker S., Willemze R., et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood.* 2022; 140(5): 419-437.-DOI: 10.1182/blood.2021012057.
13. Заславский Д.В., Сыдииков А.А., Дроздова Л.Н., et al. Раннее начало грибовидного микоза. Случай из практики. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; 1: 99-103. [Zaslavsky D.V., Sidikov A.A., Drozdova L.N., et al. Early onset of Mycosis Fungoides. Case from practice. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2015; 1: 99-103 (In Rus)].
14. Sidikov A., Zaslavsky D., Nasyrov R., Zouli Z. The possibility of having the same pathogenesis of mycosis fungoides, large-and small plaque parapsoriasis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013; 133: S1(2).-DOI: 10.1038/jid.2013.94.
15. Mitteldorf C., Stadler R., Sander C.A., Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018; 16(5): 543-557.-DOI: 10.1111/ddg.13514.
16. Shamim H., Riemer C., Weenig R., et al. Acneiform presentations of folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 2021; 43(2): 85-92.-DOI: 10.1097/DAD.0000000000001698.
17. Virmani P., Levin L., Myskowski P.L., et al. Clinical outcome and prognosis of young patients with mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34(5): 547-553.-DOI: 10.1111/pde.13226.
18. Furlan F.C., Sanches J.A. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(6): 954-60.-DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132336.
19. Lehmer L.M., Amber K.T., de Feraudy S.M. Syringotropic mycosis fungoides: A rare form of cutaneous T-cell lymphoma enabling a histopathologic "Sigh of Relief". *Am J Dermatopathol.* 2017; 39(12): 920-923.-DOI: 10.1097/DAD.0000000000000926.
20. Charles J., Lantuejoul S., Reymond J.L., et al. Syringotropic and pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without follicular mucinosis. *Ann Dermatol Venereol.* 2007; 134(2): 155-9.-DOI: 10.1016/s0151-9638(07)91609-9.
21. Stahly S., Manway M., Lin C.C., Sukpraprut-Braaten S. Pagetoid reticulosis: A rare dermatologic malignancy presenting in a middle-aged female. *Cureus.* 2021; 13(10): e18524.-DOI: 10.7759/cureus.18524.
22. Заславский Д.В., Раводин Р.А., Татарская О.Б., et al. Эритродермия: современные вопросы диагностики и лечения. *Ледуамп.* 2014; 5(1): 97-102. [Zaslavsky D.V., Ravodin R.A., Tatarskaya O.B., et al. Erythrodermia; current questions of diagnosis and treatment. *Pediatr.* 2014; 5(1): 97-102 (In Rus)].
23. Lombardi C.V., Glosser L.D., Hopper W., et al. Erythrodermic mycosis fungoides with large cell transformation: An unusual and complicated case. *SAGE Open Med Case Rep.* 2022.-DOI: 10.1177/2050313X221131163.
24. Nofal A., Alakad R., Ehab R., Essam R. Mycosis fungoides bullosa: An unusual presentation of a rare entity. *JAAD Case Rep.* 2021; 18: 82-88.-DOI: 10.1016/j.jdc.2021.10.019.
25. Kogut M., Hadaschik E., Grabbe S., et al. Granulomatous mycosis fungoides, a rare subtype of cutaneous T-cell lymphoma. *JAAD Case Rep.* 2015; 1(5): 298-302.-DOI: 10.1016/j.jdc.2015.05.010.
26. Li J.Y., Pulitzer M.P., Myskowski P.L., et al. A case-control study of clinicopathologic features, prognosis, and therapeutic

- responses in patients with granulomatous mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(3): 366-74.-DOI: 10.1016/j.jaad.2013.03.036.
27. Abbott R.A., Sahni D., Robson A., et al. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(2): 313-319.-DOI: 10.1016/j.jaad.2010.05.041.
 28. Vasconcelos Berg R., Valente N.Y.S., Fanelli C., et al. Poikilodermatous mycosis fungoides: comparative study of clinical, histopathological and immunohistochemical features. *Dermatology.* 2020; 236(2): 117-122.-DOI: 10.1159/000502027.
 29. Lu Y.Y., Wu C.H., Lu C.C., Hong C.H. Hyperpigmentation as a peculiar presentation of mycosis fungoides. *An Bras Dermatol.* 2017; 92(5 Suppl 1): 92-94.-DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175544.
 30. Yoo S.S., Viglione M., Moresi M., Vonderheid E. Unilesional mycosis fungoides mimicking Bowen's disease. *J Dermatol.* 2003; 30(5): 417-9.-DOI: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00409.x.
 31. Magro C.M., Telang G.H., Momtahan S. Unilesional follicular mycosis fungoides: report of 6 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2018; 40(5): 329-336.-DOI: 10.1097/DAD.0000000000000997.
 32. Resuello T.E.M., Melendres J.M.D., Danga M.E.S., Tinio P.A.T. Mycosis fungoides palmaris et plantaris progressing to complete early-stage disease improved with phototherapy. *EMJ Dermatol.* 2023.-DOI: 10.33590/emjdermatol/10309497.
 33. Resnik K.S., Kantor G.R., Lessin S.R., et al. Mycosis fungoides palmaris et plantaris. *Arch Dermatol.* 1995; 131(9): 1052-6.
 34. Price N.M., Fuks Z.Y., Hoffman T.E. Hyperkeratotic and verrucous features of mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1977; 113(1): 57-60.-DOI: 10.1001/archderm.1977.01640010059009.
 35. Nam K.H., Park J., Hong J.S., et al. Mycosis fungoides as an ichthyosiform eruption. *Ann Dermatol.* 2009; 21(2): 182-4.-DOI: 10.5021/ad.2009.21.2.182.
 36. Hodak E., Amitay I., Feinmesser M., et al. Ichthyosiform mycosis fungoides: an atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(3): 368-74.-DOI: 10.1016/j.jaad.2003.10.003.
 37. Ladrigan M.K., Poligone B. The spectrum of pigmented purpuric dermatosis and mycosis fungoides: atypical T-cell dyscrasia. *Cutis.* 2014; 94(6): 297-300.
 38. Sun J., Liu K., Dang J., et al. Pigmented purpura dermatosis-like mycosis fungoides: four case reports and a review of published cases. *Eur J Dermatol.* 2023; 33(6): 635-641.-DOI: 10.1684/ejd.2023.4574.
 39. Bontoux C., Badrignans M., Afach S., et al. Pustular mycosis fungoides has a poor outcome: a multicentric clinico-pathological and molecular case series study. *Br J Dermatol.* 2024; 191(3): 312-319.-DOI: 10.1093/bjd/ljae312.
 40. Sidikov A., Zaslavsky D., Nasyrov R., Zouli Z. The possibility of having the same pathogenesis of mycosis fungoides, large-and small plaque parapsoriasis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2013; 133: S1-S1.
 41. Vakiti A., Padala S.A., Singh D. Sezary syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499874>.
 42. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971; 31: 1860-1861.
 43. Armitage J.O. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(6): 368-76.-DOI: 10.3322/canjclin.55.6.368.
 44. Latzka J., Assaf C., Bagot M., et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/ Sézary syndrome — Update 2023. *Eur J Cancer.* 2023; 195: 113343.-DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113343.
 45. Ramsay D.L., Lish K.M., Yalowitz C.B., Soter N.A. Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 931-933.
 46. Flint B., Hall C.A. Body surface area. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559005/>.
 47. Speeckaert R., Hoorens I., Corthals S., et al. Comparison of methods to estimate the affected body surface area and the dosage of topical treatments in psoriasis and atopic dermatitis: the advantage of a picture-based tool. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(9): 1726-1732.-DOI: 10.1111/jdv.15726.
 48. Stevens S.R., Ke M.S., Parry E.J., et al. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch Dermatol.* 2002; 138(1): 42-8.
 49. Scarisbrick J.J. 2015. Skin scoring for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Measuring the Skin.* 2015; 1-11.-DOI: 10.1007/978-3-319-26594-0_112-1.
 50. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H., et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(18): 2598-607.-DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0630.
 51. Edelson R., Berger C., Gasparro F., et al: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: Preliminary results. *N Engl J Med.* 316: 297-303, 1987.

Поступила в редакцию / Received / 22.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Юлия Николаевна Виноградова / Yuliya N. Vinogradova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>; SPIN: 8876-8936.

Дарья Васильевна Козлова / Daria V. Kozlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; SPIN: 3783-8565.

Денис Владимирович Заславский / Denis V. Zaslavsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; SPIN: 5832-9510.

Алексей Викторович Таганов / Alexey V. Taganov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>; SPIN: 1191-8991.

Николай Васильевич Ильин / Nikolay V. Ilyin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>; SPIN: 2242-2112.





© А.Д. Ермак¹, Д.В. Гаврилов¹, Р.Э. Новицкий¹, А.В. Гусев^{2,3},
Ю.И. Комаров⁴, А.Е. Андрейченко¹

Использование машинного обучения для прогнозирования онкологических заболеваний на основе данных электронных медицинских карт: автоматизированный подход к скринингу*

¹Общество с ограниченной ответственностью «К-Скай», г. Петрозаводск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Andrey D. Ermak¹, Denis V. Gavrilov¹, Roman E. Novitskiy¹, Alexander V. Gusev^{2,3},
Yuriy I. Komarov⁴, Anna E. Andreychenko¹

Machine Learning for Cancer Risk Prediction Using Electronic Health Records: An Automated Screening Framework

¹K-SkAI LLC, Petrozavodsk, the Russian Federation

²Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, the Russian Federation

³Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, the Russian Federation

⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Своевременная диагностика онкологических заболеваний повышает выживаемость пациентов и снижает затраты на здравоохранение за счет сокращения числа госпитализаций и повышения шансов на ремиссию. Сохраняется необходимость в практических и интерпретируемых инструментах скрининга, которые могут эффективно способствовать раннему выявлению пациентов с онкологическими заболеваниями, для своевременного вмешательства.

Цель. Разработка и внешняя валидация моделей машинного обучения для прогнозирования вероятности развития онкологических заболеваний в течение 18 мес. на основе данных реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследовании использовались анонимизированные данные электронных медицинских карт 1,3 млн пациентов из 36 регионов Российской Федерации. В качестве предикторов рассмотрены пол, возраст, среднее изменение массы тела за месяц, скорость оседания эритроцитов, гемоглобин крови, индекс массы тела и история клинически значимых сопутствующих заболеваний. Целевое событие представлено любым онкологическим заболеванием, определенным по кодам группы С МКБ-10 у 177 384 пациентов. Для сравнения использовались модели Logistic Regression, LGBMClassifier, Random Forest, Linear Discriminant Analysis и Naïve Bayes. Внешняя валидация проводилась на данных из регионов с различным географическим происхождением (29 681 и 25 145 пациентов).

Introduction. Timely cancer diagnosis significantly improves patient survival rates while reducing healthcare costs through decreased hospitalizations and increased likelihood of remission. There remains an urgent need for practical, clinically interpretable screening tools capable of effectively identifying at-risk patients to enable early intervention

Aim. To develop and externally validate machine learning models for predicting 18-month cancer risk using real-world clinical data.

Materials and Methods. The study analyzed anonymized electronic health records (EHR) from 1.3 million patients across 36 Russian regions. We examined multiple predictors including sex, age, monthly weight change rate, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin levels, body mass index, and clinically significant comorbidities. The primary outcome was any cancer diagnosis classified under ICD-10 codes C00-C96, which occurred in 177,384 patients. We conducted comparative analysis of five machine learning approaches: Logistic Regression, LightGBM Classifier, Random Forest, Linear Discriminant Analysis, and Naïve Bayes. External validation was performed using two independent geographically distinct patient cohorts (n=29,681 and n=25,145) to evaluate model generalizability across diverse populations.

*Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-Machine-Learning>

Результаты. Модель на основе LGBMClassifier продемонстрировала лучшие результаты с AUROC 0,807 (95 % ДИ 0,798–0,815) при внутреннем тестировании, а также на внешних данных, взятых из отдельного региона и отдельного временного промежутка (0,794 (95 % ДИ 0,786–0,800) и 0,790 (95 % ДИ 0,782–0,798) соответственно).

Заключение. Новый подход с использованием модели машинного обучения, подготовленной на простых и пространственных клинических, лабораторных и анамнестических признаках, продемонстрировал эффективность и практичность применения как на внешних данных, так и по сравнению с предыдущими исследованиями.

Ключевые слова: онкологические заболевания; прогностические модели; машинное обучение; ранняя диагностика

Для цитирования: Ермак А.Д., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Гусев А.В., Комаров Ю.И., Андрейченко А.Е. Использование машинного обучения для прогнозирования онкологических заболеваний на основе данных электронных медицинских карт: автоматизированный подход к скринингу. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 914-926.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2258

✉ Контакты: Ермак Андрей Дмитриевич, aermak@webiomed.ru

Введение

Своевременная диагностика злокачественных новообразований (ЗНО) приводит к более высоким шансам выздоровления, а также снижению смертности и сопутствующих расходов при ведении пациентов. На ранних стадиях ЗНО требуется меньше сложных схем лечения и госпитализаций, что приводит к снижению затрат на здравоохранение.

Задача определения риска ЗНО у симптомных пациентов и оценка риска их развития у бессимптомных активно исследуется с использованием данных различных биобанков и эпидемиологических исследований [1]. На основе таких работ создаются и периодически актуализируются калькуляторы рисков [2, 3]. Для них предсказательные алгоритмы строятся как на основе прямых статистических методов, так и при помощи методов машинного обучения (МО). Исследование Kulm и соавт. показало, что дискриминативная способность линейных моделей при использовании отобранных десяти предикторов для каждой разновидности ЗНО сравнима с показателями моделей МО и имеющихся калькуляторов рисков [4].

Единственная универсальная модель МО для оценки риска развития в целом ЗНО была описана в работе Miotto R. в 2016 г. [5]. Данная разработка имеет нейросетевую архитектуру и использует для прогнозирования векторное представление пациента на основе данных его электронной медицинской карты. Однако такое представление медицинских сведений невозможно интерпретировать специалистом, что ограничивает возможность использования этого инструмента в реальной клинической практике.

Results. The LightGBM classifier achieved superior performance, demonstrating an AUROC of 0.807 (95 % CI 0.798-0.815) during internal validation. The model maintained strong discrimination on two independent external validation sets: 0.794 (95 % CI 0.786-0.800) for geographically distinct data and 0.790 (95 % CI 0.782-0.798) for temporally distinct data.

Conclusion. Our machine learning approach utilizing routinely available clinical, laboratory, and anamnestic features proved both effective and practical. The model outperformed existing benchmarks from prior studies while demonstrating consistent performance across external validation cohorts.

Keywords: cancer; predictive models; machine learning; early cancer detection

For Citation: Andrey D. Ermak, Denis V. Gavrilov, Roman E. Novitskiy, Alexander V. Gusev, Yuriy I. Komarov, Anna E. Andreychenko. Machine learning for cancer risk prediction using electronic health records: An automated screening framework. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 914-926.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2258

Таким образом, выявление пациентов группы высокого риска развития ЗНО важно для здравоохранения, а создание нового скринингового инструмента для диагностирования таких заболеваний в течение ближайшего времени, обладающего простотой и интерпретируемостью, является актуальной задачей.

Материалы и методы

Источник данных

Проведено многоцентровое когортное ретроспективное исследование с использованием базы данных платформы Webiomed (<https://webiomed.ru/>), содержащей обезличенные электронные медицинские карты 50 млн пациентов из 36 регионов Российской Федерации. Информация о каждом пациенте в базе данных представлена в виде множества записей с учетом временных изменений и включает клинические данные о состоянии здоровья, лабораторные и инструментальные исследования, зарегистрированные заболевания. Такой подход позволяет анализировать динамику данных, выявлять тенденции и углубленно исследовать процесс лечения пациента во времени.

Выбор предикторов

На основании анализа научной литературы [6–9] был осуществлен отбор предикторов, наиболее часто упоминаемых в современных исследованиях в качестве классических факторов риска и характерных признаков онкологических заболеваний. Учитывая, что целью исследования было создание универсального инструмента скрининга, применимого на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам, в создании модели использовались рутинные клинические и лабораторные параметры, часто применяемые во

врачебной практике и обладавшие значительной заполненностью в используемой базе данных (онлайн-прил. 1).

Критерии включения пациентов и определение целевого события

Для исследования были использованы данные о пациентах с подтвержденным ЗНО (наличие кода из группы С по МКБ-10) и без онкологических заболеваний, но с периодом наблюдения в базе данных не менее 18 мес. Для отобранных пациентов анализировались исторические данные: у пациентов с ЗНО — за последние 18 мес. до постановки диагноза, у пациентов без онкологических заболеваний — за все время наблюдения в базе данных.

Общий период наблюдения за каждым пациентом в базе данных разделялся на цифровые профили — интервалы длительностью 6 мес. с сохранением даты начала и окончания всех интервалов. Для каждого предиктора определялось наличие в базе данных значений, соответствующих определенному цифровому профилю. Правила формирования значений признаков для отдельных цифровых профилей описаны ниже. После распределения значений признаков по профилям в качестве источника соответствующей пациенту записи в итоговом наборе данных (строки со значениями признаков) использовался самый заполненный профиль, а датой прогноза считалась дата окончания интервала, соответствующего этому цифровому профилю.

Можно выделить две группы записей, полученных по итогу описанного алгоритма — записи на основании цифровых профилей пациентов, у которых в течение 18 мес. после определенной нами даты прогноза в листе окончательных диагнозов пациента было зафиксировано появление онкологического диагноза (записи с целевым событием), а также записи пациентов без истории онкологических заболеваний (записи без целевого события). Период прогноза в 18 мес. был выбран на основании исследований, которые показывают, что чаще всего активные симптомы, которые можно выявить с помощью скрининга или диагностики, проявляются в течение 1–1,5 лет после первых проявлений ЗНО.

Формирование значений признаков в пределах цифровых профилей

Для признаков масса тела, рост, гемоглобин крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в пределах отдельного цифрового профиля формировались значения, только если их дата извлечения находилась между началом и окончанием соответствующего этому профилю временного интервала. В случае, когда данному условию удовлетворяло несколько значений признака — для формирования записи в наборе данных использовалось ближайшее к дате прогноза.

Пол пациента определен у всех пациентов в базе данных Webiomed. Значение признака возраст соответствовало разнице между датой рождения пациента и датой начала соответствующего цифрового профиля, определенной в годах. Среди извлеченных значений признака «Клинически значимое сопутствующее заболевание» присутствовали только True, отражающие наличие у соответствующего кода по МКБ-10 из списка определенных медицинским экспертом клинически важных для прогноза заболеваний (онлайн-прил. 3).

Для расчета признака индекс массы тела (ИМТ) использовались значения роста и массы тела. В случае отсутствия хотя бы одного из этих признаков в пределах цифрового профиля ИМТ оставляли незаполненным. Признак среднее изменение массы тела за месяц рассчитывался только в случае наличия среди исторических данных пациента еще одного значения массы тела, извлеченного не ранее чем за 12 мес. и не позднее чем за месяц до уже определенного, отнесенного к соответствующему цифровому профилю. При выполнении этого условия рассчитывалась абсолютная разница между двумя значениями массы тела у пациента, которая далее делилась на количество месяцев, прошедших между их датами извлечения. Таким образом получали усредненную динамику изменения массы тела пациента за месяц.

Выделение отдельных наборов для этапов исследования

Сформированный набор данных включал записи от 1 293 583 уникальных пациентов в возрасте на дату прогноза от 18 до 99 лет, за период с 2000 по 2024 гг., из 36 регионов Российской Федерации.

Для внешней валидации разработанной модели были отложены две отдельные выборки. Согласно рекомендациям TRIPOD [10, 11], для надежной оценки обобщающей способности модели важно использовать данные из разных географических регионов или временных периодов, отличающихся от периода сбора данных для разработки. Для внешней валидации были применены оба подхода: 29 681 запись отдельного региона (за период 2020–2024 гг.) и 25 145 записей за 2022 г. из другого региона Российской Федерации («Внешний набор данных № 1» и «Внешний набор данных № 2» соответственно). Записи из последнего, полученные за другие года, использовались в разработке моделей МО.

Данные, использовавшиеся для разработки моделей, для проведения отдельных этапов были случайно разделены на «Набор данных для обучения» (80 %) и «Набор данных для внутреннего тестирования» (20 %) со стратификацией по целевому событию. Выделение записей на

этом этапе проводилось при обязательном условии: информация о каждом отдельном пациенте присутствовала строго только в одном из итоговых наборов, что исключало утечку данных [12]. Общий дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ

Для статистического анализа, обучения и анализа моделей МО использовали язык программирования Python версии 3.9.16. Результаты анализа количественных данных представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха, а категориальных — в виде долей. Сравнение количественных переменных между группами с целевым событием и без него проводилось с использованием теста Манна — Уитни, категориальных — с помощью χ^2 . Значение $p < 0,05$ принималось за статистически значимое.

Анализ пропущенных данных проводился с использованием теста Little's MCAR Test, который позволяет оценить гипотезу о случайности пропущенных значений [13]. Значение $p < 0,05$ свидетельствовало о том, что механизм пропущенных значений не является полностью случайным.

Для исследования эффективности моделей использовали набор классических метрик для бинарной классификации [14]: площадь под характеристической кривой (AUROC), чувствительность, специфичность, точность, сбалансированная точность, прогностические ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР), а также площадь под кривой

ПЦПР-чувствительности (AUPRC). Доверительные интервалы значений выбранных метрик оценивались с помощью метода бутстрап путем случайной генерации тысячи псевдовыборок из 20 тыс. записей [15]. В качестве порогов активации использовали максимум индекса Юдена, а также целевые уровни прогностических ценностей отрицательного (0,99) и положительного (0,5) результата, полученные при внутреннем тестировании [16]. Относительную значимость предикторов определяли по методу Шепли [17]. Калибровка итоговых моделей оценивалась с помощью показателя Brier и калибровочных кривых [18].

Обработка данных

При обработке наборов данных к пропущенным значениям в количественных признаках, а также значениям, выходящим за установленные медицинским экспертом границы, применялось заполнение фиксированной константой «-10 000», медианой или средним, определенными по данным в наборе для обучения [19]. Заполнение пропусков в признаке «Клинически значимое сопутствующее заболевание» проводилось с помощью нулей. На этапе масштабирования использовали гистограммную нормализацию, стандартизацию или данные в изначальной размерности [20, 21]. Для коррекции дисбаланса записей по целевому событию использовались алгоритмы Random Undersampling, Random Oversampling и Synthetic Minority Oversampling Technique либо данные оставляли с изначальным балансом [22].

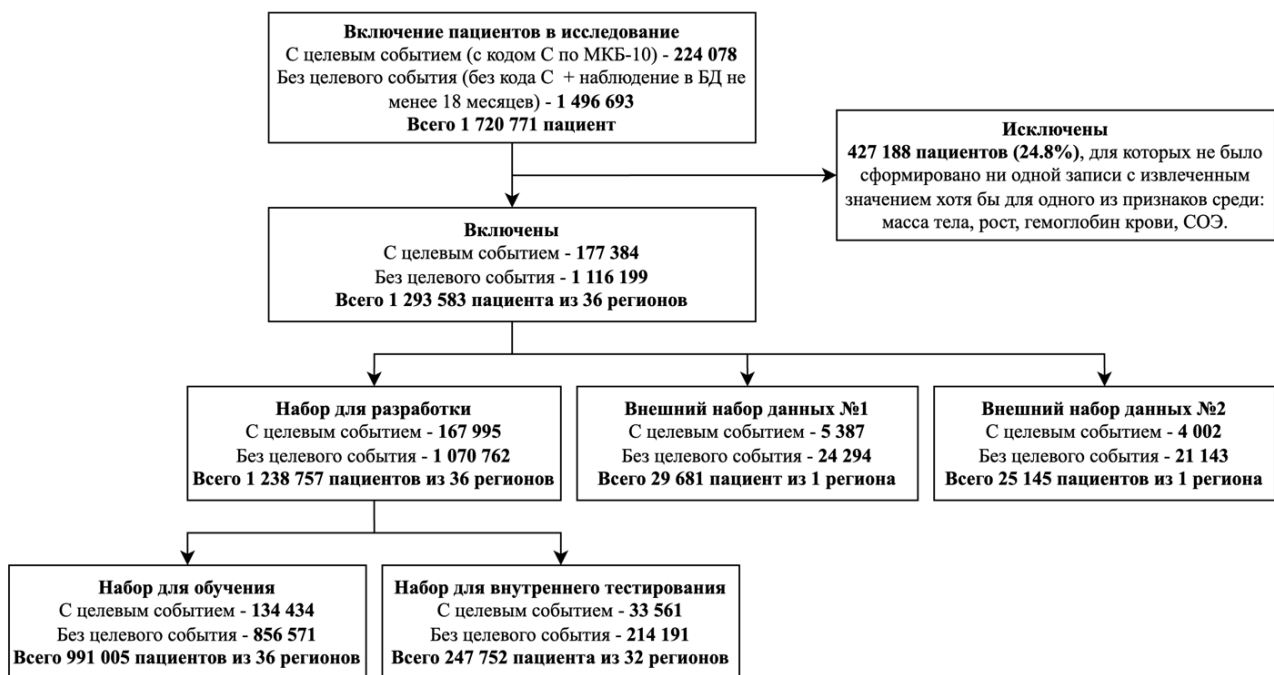


Рис. 1. Дизайн исследования: формирование наборов данных для обучения и валидации
Fig. 1. Study design: Data cohort formation for model training and validation

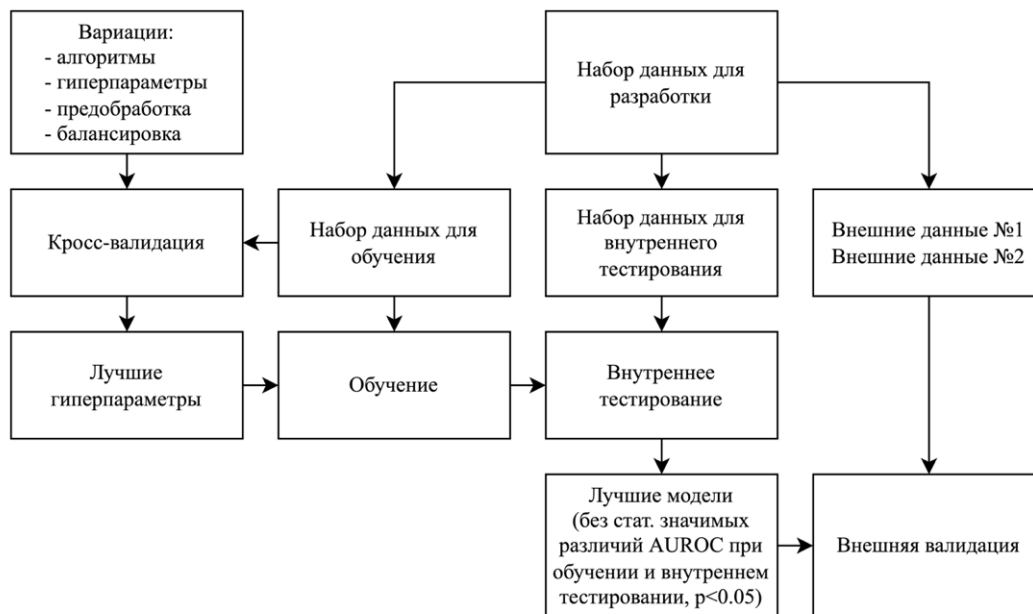


Рис. 2. Алгоритм обучения и оценки дискриминативной способности моделей
Fig. 2. A pipeline for model training and evaluation

Моделирование

В качестве потенциальных архитектур были исследованы: логистическая регрессия с L2 регуляризацией, ансамблевые алгоритмы на основе деревьев решений с градиентным бустингом — LGBMClassifier [23], и бэггингом — Random Forest [24], а также линейный дискриминантный анализ и наивный байесовский классификатор. На основе каждой архитектуры последовательно обучали модели при использовании всех возможных подходов к обработке данных с применением различных комбинаций заполнения пропусков, масштабирования и коррекции дисбаланса.

Перед непосредственным обучением моделей определялись оптимальные гиперпараметры для всех архитектур при соответствующей обработке данных. Для этого проводили кросс-валидацию на наборе для обучения с использованием пяти фолдов и стратификацией по целевому событию. Поиск гиперпараметров был построен на алгоритме Optuna [25] с использованием 100 итераций по предложенным сеткам гиперпараметров и AUROC в качестве целевой метрики для максимизации.

На следующем этапе модели обучались на всех записях из обучающего набора при оптимальных гиперпараметрах, калибровались с использованием изотонической регрессии и анализировались на записях из набора данных для внутреннего тестирования.

До внешней валидации допускались те модели, при исследовании которых доверительный интервал разницы AUROC, полученной при обучении и внутреннем тестировании, включал в

себя ноль [26]. В ситуации, когда, по итогам обучения на данных в разных обработке, для одной архитектуры было получено несколько моделей, удовлетворяющих этому условию, предпочтение отдавалось модели с наибольшим значением AUROC при тестировании. Выбор итоговой модели основывался на максимальном значении AUROC по итогам проведенной внешней валидации при условии пересечения ДИ метрики при внутреннем тестировании и внешней валидации. Схема обучения и оценки дискриминативной способности моделей представлена на рис. 2.

Результаты

Описательная статистика

Заполненность признаков в наборе данных до разделения его на выборки для разработки и внешней валидации отражена на рис. 3, а. У всех пациентов были известны пол и возраст на дату прогноза, для количественных признаков — гемоглобин крови, СОЭ, среднее изменение массы тела за месяц, ИМТ — были извлечены соответствующие значения из базы данных по меньшей мере в 40 % записей; графики распределения их значений представлены в онлайн-прил. 2.

При проведении Little's MCAR теста получено значение $p < 0,05$. Результат свидетельствовал о том, что пропуски в данных не являлись полностью случайными, что соответствовало нашим ожиданиям. Действительно, ИМТ и среднее изменение массы тела за месяц связаны с заполненностью массы тела, тогда как гемоглобин крови и СОЭ происходят из одного источника —

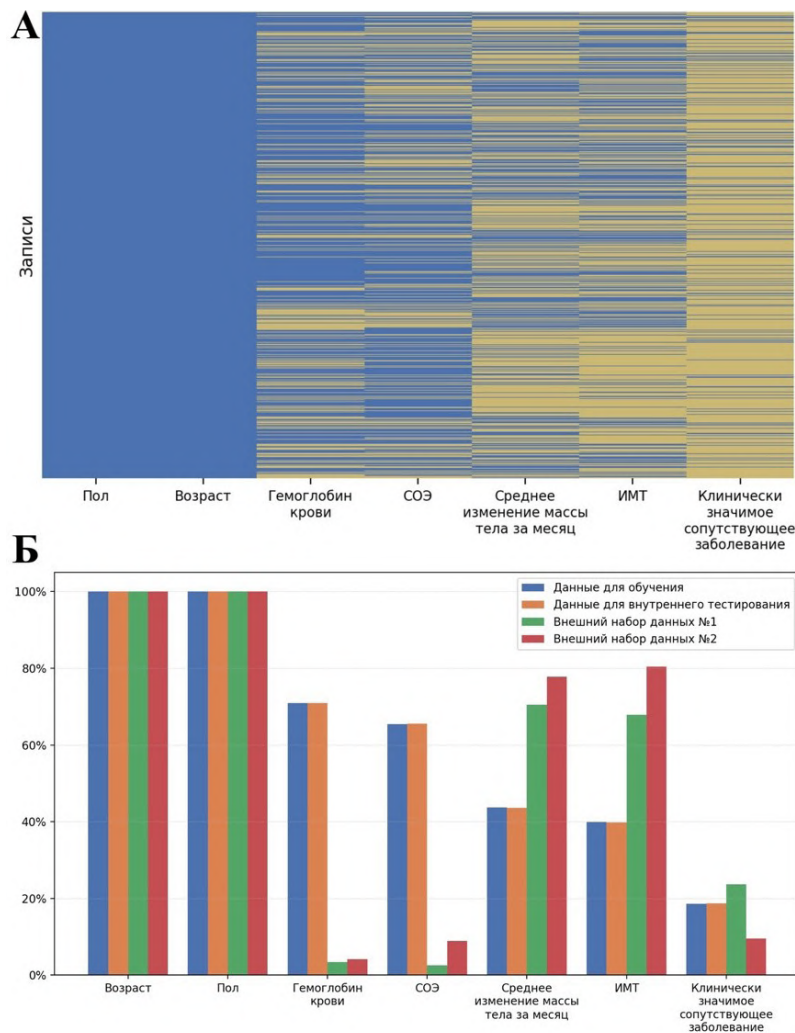


Рис. 3. Заполненность признаков: А — среди всех сформированных записей (поля, выделенные синим цветом, обозначают заполненные значения признаков; поля, выделенные желтым цветом, обозначают пропуски), Б — по отдельным выборкам. Для признака «Клинически значимое сопутствующее заболевание» отражена заполненность значениями True

Fig. 3. Data completeness analysis: (A) Full dataset feature completeness (blue = observed values, yellow = missing data). For “Clinically significant comorbidity”, only “True” values are shown. (Б) Feature completeness across distinct patient subsets (with “Clinically significant comorbidity” reporting only “True” values).

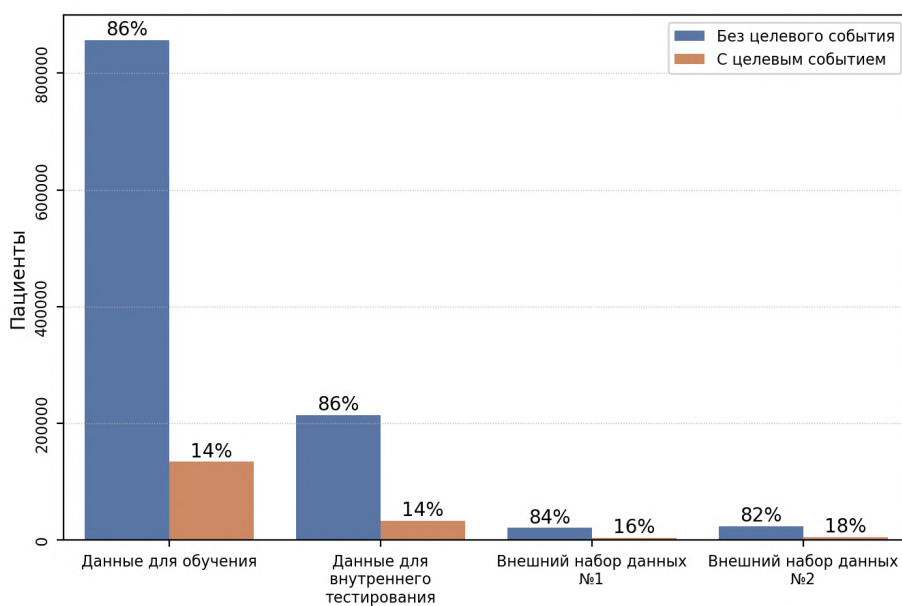


Рис. 4. Распределение записей по целевому событию в отдельных выборках

Fig. 4. Distribution of records by the target event across separate sets

результатов общего анализа крови. Для дальнейшего изучения были проведены статистические сравнения между записями с и без пропущенных значений по упомянутым четырем признакам. Во всех случаях не было выявлено значимых различий между группами. Это подтвердило отсутствие систематических искажений и оправдало применение простых методов заполнения, не требующих сложного моделирования.

После исключения всех записей для внешней валидации был сформирован набор данных для разработки, в который вошли 167 995 (14 %) записей с целевым событием и 1 070 762 (86 %) записи без целевого события. При сравнении записей с и без целевого события в этом наборе не было выявлено статистически значимой разницы в распределении только одного признака — ИМТ (онлайн-прил. 1). Записи пациентов с целевым событием характеризовались более высокими значениями возраста и СОЭ, среди них

было больше мужчин, чаще встречались пониженный уровень гемоглобина крови и тенденция к снижению массы тела.

Сформированные наборы для проведения внешней валидации и разработки моделей характеризовались схожим балансом (рис. 4). Однако в этих выборках была выявлена значительная разница в заполненности количественных признаков (рис. 3, б) и распределении их значений (онлайн-приложение 1), что было отмечено нами как положительный аспект для анализа работы моделей на данных, отличающихся от данных при обучении.

Результаты внутреннего тестирования и внешней валидации

По итогам внутреннего тестирования, ни одна модель на основе Random Forest не показала стабильности с включением нуля в доверительный интервал разницы AUROC, полученной при обучении и внутреннем тестировании. Из

Таблица 1. Параметры наилучшей предобработки данных для соответствующих алгоритмов согласно результатам проведения внутреннего тестирования

Модель	Заполнение пропусков	Масштабирование	Коррекция дисбаланса
LogisticRegression	Фиксированное значение (-10 000)	Стандартизация	Не проводилась
GaussianNB	Фиксированное значение (-10 000)	Стандартизация	SMOTE
Linear Discriminant Analysis	Фиксированное значение (-10 000)	Стандартизация	ROS
LGBMClassifier	Фиксированное значение (-10 000)	Не проводилось	ROS

Table 1. Optimal data preprocessing parameters for the algorithms based on testing results

Model	Missing Value Imputation	Scaling	Imbalance Correction
LogisticRegression	Fixed value (-10,000)	Standardization	Not performed
GaussianNB	Fixed value (-10,000)	Standardization	SMOTE
Linear Discriminant Analysis	Fixed value (-10,000)	Standardization	ROS
LGBMClassifier	Fixed value (-10,000)	Not performed	ROS

Таблица 2. Значения AUROC [95 % ДИ] на наборах для обучения, внутреннего тестирования и внешней валидации для отобранных моделей. Выполнена сортировка по значению метрики при проведении внешней валидации

Модель	Набор для обучения	Набор для внутреннего тестирования	Внешние данные № 1	Внешние данные № 2
Logistic Regression	0,756 [0,747, 0,765]	0,758 [0,749, 0,767]	0,745 [0,738, 0,753]	0,731 [0,724, 0,739]
GaussianNB	0,765 [0,756, 0,775]	0,768 [0,76, 0,777]	0,769 [0,761, 0,777]	0,758 [0,749, 0,766]
Linear Discriminant Analysis	0,765 [0,757, 0,773]	0,768 [0,759, 0,776]	0,766 [0,757, 0,773]	0,756 [0,749, 0,764]
LGBM Classifier	0,808 [0,800, 0,816]	0,807 [0,798, 0,815]	0,794 [0,786, 0,8]	0,790 [0,782, 0,798]

Table 2. AUROC [95 % CI] for the results of training, evaluation, and validation of the selected models. The results were ranked according to the performance metric during external validation

Model	Training set	Internal test set	External data No 1	External data No 2
Logistic Regression	0.756 [0.747, 0.765]	0.758 [0.749, 0.767]	0.745 [0.738, 0.753]	0.731 [0.724, 0.739]
GaussianNB	0.765 [0.756, 0.775]	0.768 [0.76, 0.777]	0.769 [0.761, 0.777]	0.758 [0.749, 0.766]
Linear Discriminant Analysis	0.765 [0.757, 0.773]	0.768 [0.759, 0.776]	0.766 [0.757, 0.773]	0.756 [0.749, 0.764]
LGBM Classifier	0.808 [0.800, 0.816]	0.807 [0.798, 0.815]	0.794 [0.786, 0.8]	0.790 [0.782, 0.798]

моделей на основании оставшихся архитектур до внешней валидации были допущены наилучшие, показавшие наибольшее значение AUROC при внутреннем тестировании. Подходы к заполнению пропусков, масштабированию и коррекции дисбаланса, при которых были получены эти модели, представлены в табл. 1.

Значения AUROC, полученные на наборах для внешней валидации, внутреннего тестирования и обучения для отобранных моделей, представлены в табл. 2. Модель на основе LGBMClassifier продемонстрировала лучшую дискриминативную способность, а также стабильность на внешних данных. Значение метрики AUROC составило 0,807 (95 % ДИ 0,798–0,815) при внутреннем тестировании, 0,794 (95 % ДИ 0,786–0,800) при использовании внешнего набора данных № 1 и 0,790 (95 % ДИ 0,782–0,798) — для внешнего набора данных № 2.

Для разделения записей на три группы риска на наборе данных для тестирования нами дополнительно рассчитаны два порога активации в зависимости от целевых ПЦОР и ПЦПР. ROC-кривая модели LGBMClassifier при проведении внутреннего тестирования с указанием трех порогов представлена на рис. 5. На данных для внутреннего тестирования точность модели с порогом классификации 0,021, при котором достигнуто целевое значение ПЦОР на внутреннем тестировании (0,99), составила 0,334 (95 % ДИ 0,329–0,339). Чувствительность при этом составила 0,985 (95 % ДИ 0,980–0,990), а специфичность — 0,232 (95 % ДИ 0,226–0,238). При использовании второго порога (0,391) с ожидаемой ПЦПР при тестировании, равной 0,5, метрики качества были следующими: точность — 0,865 (95 % ДИ 0,861–0,868), чувствительность — 0,293 (95 % ДИ 0,276–0,310), специфичность — 0,954 (95 % ДИ 0,951–0,957).

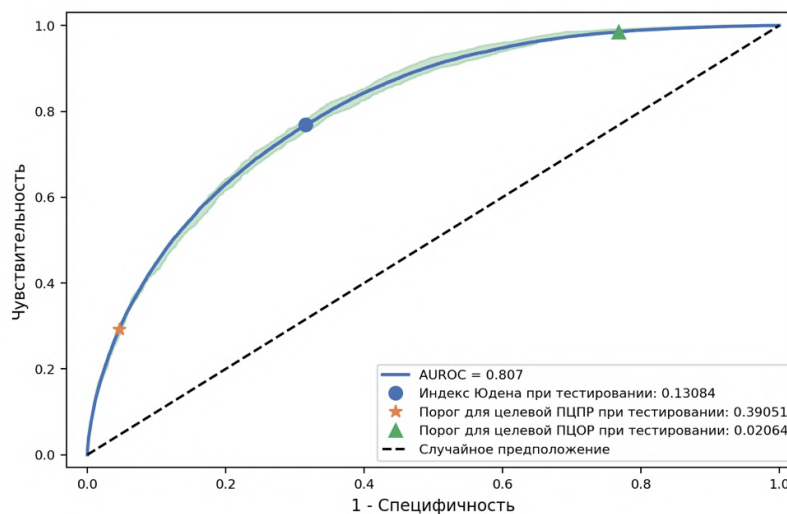


Рис. 5. ROC-кривая с 95 %-ным ДИ для модели LGBMClassifier с порогами на данных для внутреннего тестирования
 Fig. 5. ROC curve with 95% confidence intervals for the LightGBM classifier model, showing decision thresholds on internal validation data.

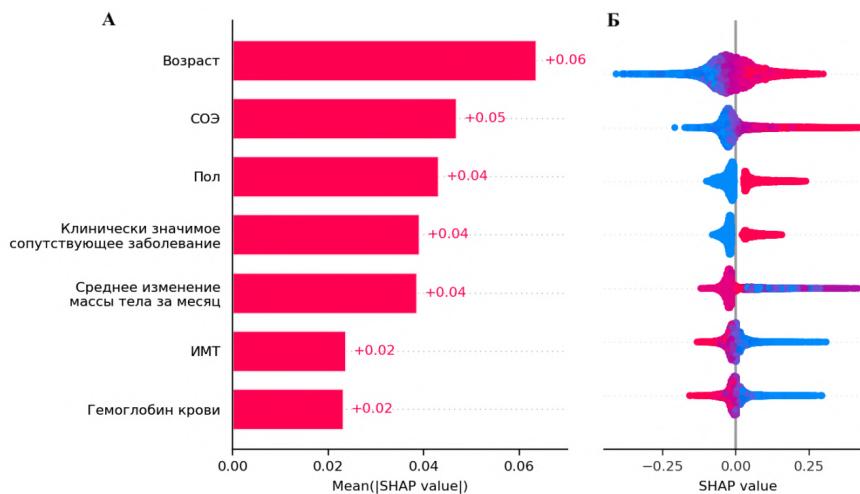


Рис. 6. А — средняя значимость признаков для модели LGBMClassifier. Б — распределение абсолютных значений значимости признаков по всем записям. Для признака «пол» красным цветом отмечены пациенты мужского пола, синим — женского, для признака «клинически значимое сопутствующее заболевание» — пациенты с соответствующими заболеваниями в анамнезе и без соответственно
 Fig. 6. А — Mean feature importance scores for the LightGBM classifier model. Б — Distribution of absolute feature importance values across all observations. For the “Gender” feature, male and female patients are denoted by red and blue markers respectively. For “Clinically significant comorbidity”, red indicates patients with relevant medical history, while blue indicates those without

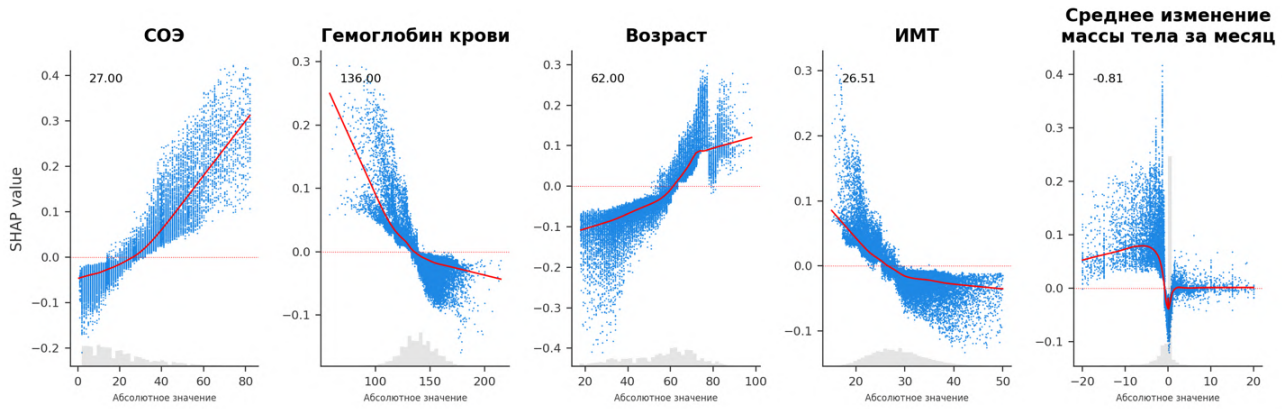


Рис. 7. Диаграммы рассеивания абсолютных значений количественных признаков и соответствующих им чисел Шепли
 Fig. 7. Scatter plots showing how absolute values of quantitative features correlate with their corresponding Shapley values

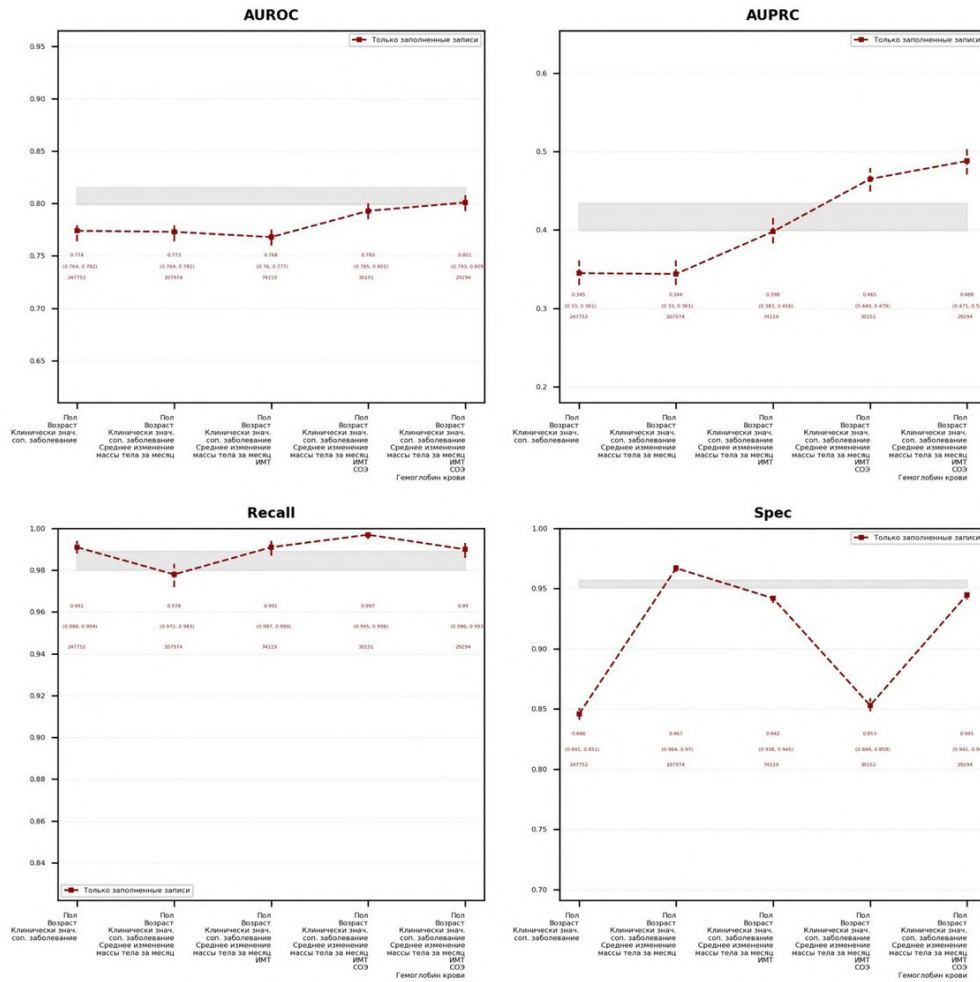


Рис. 8. Динамика метрик (95 % ДИ) модели LGBMClassifier при использовании выборок с различной заполненностью признаков. Размеры соответствующих выборок указаны под ДИ. Серая полоса на каждом графике иллюстрирует доверительный интервал для значений соответствующей метрики, полученный при анализе работы модели на всем наборе данных для внутреннего тестирования без выделения только заполненных записей

Fig. 8. Performance metric trends (95% CI) for the LGBMClassifier across datasets with varying feature completeness. Sample sizes are annotated below each confidence interval. Gray bands represent baseline metrics from the complete internal validation dataset (including records with missing values)

Полная характеристика эффективности итоговой модели после применения упомянутых порогов классификации, а также максимума индекса Юдена, рассчитанных на тестовом наборе, представлена в онлайн-прил. 4. Средняя абсолютная ошибка калибровочной кривой равня-

лась 4,34 % при показателе Brier на наборе данных для внутреннего тестирования, равном 0,097.

Исследование значимости признаков

Значимость признаков для итоговой модели, определенная по методу Шепли, показана на рис. 6. Значимость соответствует клинической

практике: разработанный нами инструмент считает, что такие характеристики пациента, как пожилой возраст, мужской пол, наличие клинически значимого сопутствующего заболевания в анамнезе, сниженные уровни ИМТ и гемоглобина крови, а также повышенный уровень СОЭ и тенденция к снижению массы тела значительно повышают риск онкологического заболевания в течение последующих 18 мес.

Для определения пороговых значений количественных признаков, которые модель считает критичными для определения риска, мы провели дополнительный анализ их распределения. Были построены диаграммы рассеивания абсолютных значений количественных признаков в зависимости от соответствующих им чисел Шепли (рис. 7). Было отмечено, что повышение СОЭ выше 27 мм/ч, возраст старше 62 лет, снижение уровня гемоглобина крови ниже 136 г/л и ИМТ ниже 26,5 кг/м², а также тенденция к потере массы тела более чем 800 г в месяц ведут к повышению риска.

Результаты интерпретации значений признаков на примере пациентов из набора данных для внутреннего тестирования с самым высоким и самым низким риском диагностирования онкологического заболевания в течение 18 мес. представлены в онлайн-прил. 5.

Исследование применимости модели в условиях различной заполненности данных

Использование модели на сторонних данных предполагает определение требований к ним в виде списка обязательно присутствующих признаков. Для разработки такого списка были рассчитаны метрики качества итоговой модели на специально сформированных выборках из набора данных для внутреннего тестирования. Для каждой точки на рис. 8 использовались те записи, в которых были заполнены значения признаков из списка, соответствующего этой точке по оси абсцисс. Значения оставшихся предикторов, использовавшихся в нашем исследовании и не входящих в соответствующий список, заменялись пропусками. Таким образом имитировалась ситуация подачи на модель лишь ограниченно заполненных данных.

Формирование первой такой искусственной выборки было проведено с использованием в качестве обязательных признаков пол и возраст, так как они были заполнены во всех записях, и клинически значимое сопутствующее заболевание. Так, в случае пропусков в нем подразумевалось отсутствие соответствующих заболеваний в анамнезе пациента (онлайн-прил. 3), что заполнялось нулями. Порядок добавления следующих признаков к списку обязательных определялся их значимостью согласно числам Шепли. По мере увеличения числа обязательных призна-

ков, выборка, соответствующая новым, более строгим критериям отбора, уменьшалась, о чем свидетельствуют указанные под каждой точкой объемы данных.

Тенденции изменения метрик на сформированных выборках представлены на рис. 8. AUROC и чувствительность (Recall, при использовании порога для целевой ПЦОР) сохраняли стабильность вне зависимости от количества подаваемых признаков. В то же время AUPRC показала нарастающий тренд с увеличением объема информации о пациенте; при этом с повышением ее значения в максимальной точке на 17 % по сравнению с изначальным набором данных для внутреннего тестирования, обладавшего «естественной» заполненностью. Специфичность (Spec, при использовании порога для целевой ПЦОР) не продемонстрировала четкой динамики и варьировалась от 0,846 до 0,967 в зависимости от исследуемого набора.

Обсуждение

Методы МО хорошо зарекомендовали себя в разработке прогнозных инструментов для определения развития и исходов различных многофакторных заболеваний. При этом в качестве предикторов могут использоваться различные клинические, демографические, лабораторные и инструментальные параметры, которые можно отслеживать и контролировать. Уклон большинства современных работ обращен в сторону прогнозирования риска и диагностирования отдельных подтипов ЗНО, в то время как целью нашего исследования было создание универсального инструмента скрининга, позволяющего в дальнейшем значительно корректировать тактику ведения отдельного пациента в зависимости от его персонального риска диагностирования любого злокачественного новообразования в будущем.

Значение AUROC при проведении тестирования существующих аналогичных инструментов прогнозирования находилось в интервале 0,684–0,722 [4]. Это свидетельствует о том, что полученные нами результаты внутреннего тестирования и внешней валидации модели на основе LGBMClassifier по уровню целевой метрики превосходят разработки зарубежных авторов. С использованием двух порогов активации также было предложено разделение пациентов на три группы риска в зависимости от выхода модели. При бинаризации на уровне первого порога (0,021), установленного для достижения ожидаемой ПЦОР (0,99), модель демонстрирует высокую чувствительность. Это позволяет надежно идентифицировать пациентов с низким риском, которые не нуждаются в активном диагностическом поиске и мониторинге. Использование вто-

рого порога (0,391) характеризовалось высоким значением специфичности и ПЦПР (0,5). Он позволяет с уверенностью определить высокий риск развития онкологического заболевания у пациента, что указывает на необходимость проведения для него дополнительных исследований.

Использование разработок на основе МО в реальной клинической практике предполагает возможность их работы с данными, значительно отличающимися от данных для обучения. Результаты нашей модели при валидации показали ее стабильность в подобных ситуациях, однако, несмотря на использование термина «внешние данные», эти выборки для внешней валидации также были получены из нашей базы данных, хоть и отобраны на основании рекомендаций TRIPOD. Проведенный эксперимент с формированием подвыборок с искусственной заполненностью показал относительную стабильность метрик AUROC и чувствительности (с порогом 0,021) вне зависимости от количества подаваемых на модель признаков. Однако при исследовании AUPRC отмечена выраженная динамика, заключающаяся в повышении способности модели выделять пациентов с высоким риском развития целевого события с увеличением объема информации о нем на момент прогноза. Динамика специфичности при пороге 0,391 не имела определенного тренда и, вероятнее всего, была связана с самим значением порога для максимизации ПЦПР на наборе данных для внутреннего тестирования, обладавшего «естественной» (в соответствии с реальной клинической

практикой) заполненностью, соответствующей нашей базе данных. Несмотря на факт, что наименьшее полученное значение специфичности было 0,846, данная находка открывает перспективу для новых исследований, в которых стоит изучить возможность определения различных порогов бинаризации для одной модели в зависимости от заполненности входных данных.

Важным выводом является то, что половина пациентов, у которых развилось онкологическое заболевание, оно было диагностировано в течение двух месяцев с момента прогноза. Это предполагает, что значительная часть этих случаев, вероятно, была выявлена на поздних стадиях. К сожалению, отсутствие в наборе данных такой информации помешало нам провести детальную оценку того, как стадийность может повлиять на результаты работы модели.

Проведенный анализ чисел Шепли для разработанной модели показал высокую интерпретируемость ее работы. Результаты исследования значимости отдельных количественных признаков, а также сравнение определенных у них критически важных значений для прогноза со значениями, используемыми в реальной клинической практике (табл. 3), показали, что методы МО обладают яркой способностью к извлечению зависимостей из медицинских данных, совпадающих с медицинской логикой, и могут быть использованы для определения новых, ранее не определенных порогов при анализе других лабораторных и инструментальных предикторов.

Таблица 3. Определение критических значений для изменения общего риска развития онкологического заболевания согласно медицинской логике и логике МО

Основа	Критическое значение	
	Медицинские знания	LGBM Classifier
Среднее изменение массы тела за месяц, кг/мес.	Потеря более 5 кг за 6 мес. или 10 кг за год ≈ -0.8	≤ -0.8
Гемоглобин крови, г/л	< 120 (для мужчин) < 115 (для женщин)	< 136
СОЭ, мм/ч	>50 (старше 50 лет) >15 (для мужчин младше 50 лет) >20 (для женщин младше 50 лет)	>27
ИМТ, кг/м ²	< 25	< 26,5

Table 3. Definition of critical values for shifts in the overall cancer risk according to medical logic and ML logic

Feature	Critical values	
	Clinical data	LGBM Classifier
Mean monthly weight change, kg/month	Loss of more than 5 kg in 6 months or 10 kg in a year $\approx \leq -0.8$	≤ -0.8
Blood hemoglobin level, g/L	< 120 (for men) < 115 (for women)	< 136
ESR, mm/h	> 50 (for individuals over 50 years old) > 15 (for men under 50 years old) > 20 (for women under 50 years old)	> 27
BMI, kg/m ²	< 25	< 26.5

Все упомянутые факты подчеркивают значительный потенциал разработанной модели и МО в целом как дополнительного инструмента для скрининга пациентов на предмет оценки риска развития ЗНО. Учитывая ее устойчивость, продемонстрированную во внешней валидации, модель может быть использована в практических проспективных исследованиях. Однако одной из ключевых задач в прогнозировании является определение оптимального порядка последующих обследований для диагностики конкретных онкологических заболеваний. Это пилотное исследование направлено на оценку применимости методов искусственного интеллекта для решения онкологических задач. Следующим этапом станет разработка модели машинного обучения на основе многометочной классификации. Такая модель может обеспечить более точную оценку риска отдельных видов ЗНО и улучшить персонализированные стратегии по тактике ведения.

Заключение

В результате исследования была успешно разработана и валидирована модель МО на основе LGBMClassifier для прогнозирования развития ЗНО в течение 18 мес., метрики которой соответствовали результатам инструментов, представленных в ранее опубликованных исследованиях. Результаты внешней валидации подтвердили, что модель сохраняет свою стабильность при обработке данных из других регионов и временных периодов, что, в сочетании с ее качественными характеристиками, свидетельствует о возможности ее применения в реальной клинической практике. Простота интерпретируемости прогноза, а также подход с выделением трех групп риска значительно увеличивают ценность нашей разработки, позволяя формировать группы пациентов с реально высоким или низким риском диагностирования онкологического заболевания в течение следующих 18 мес. с даты прогноза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Для сбора данных компанией-разработчиком платформы Webiomed были подписаны соглашения с соответствующими операторами персональных медицинских данных на их обезличивание на стороне оператора и передачу результатов в платформу Webiomed, в том числе для научно-исследовательских целей. Поскольку анализировались обезличенные медицинские данные, информированное добровольное согласие не использовалось.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The Webiomed platform developer signed agreements with medical data operators to anonymize the data on their side

and share it with Webiomed for research purposes. Since the data was anonymized, informed consent was not required.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Ермак А.Д. — обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Гаврилов Д.В. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Новицкий Р.Э. — разработка дизайна исследования, сбор материала исследования;

Гусев А.В. — разработка дизайна исследования, научное редактирование;

Комаров Ю.И. — научное редактирование;

Андрейченко А.Е. — анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

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

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Ermak A.D. — data curation, data analysis and interpretation, original draft preparation;

Gavrilov D.V. — literature review, data analysis and interpretation, review and editing;

Novitskiy R.E. — study conceptualization, data collection;

Gusev A.V. — study conceptualization, reviewing and editing;

Komarov Yu.I. — reviewing and editing;

Andreychenko A.E. — data analysis and interpretation, reviewing and 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. Usher-Smith J., Emery J., Hamilton W., et al. Risk prediction tools for cancer in primary care. *British Journal of Cancer*. 2015; 113(12): 1645–50.-DOI: 10.1038/bjc.2015.409.
2. Chiang P.C., Glance D., Walker J., et al. Implementing a qancer risk tool into general practice consultations: An exploratory study using simulated consultations with Australian general practitioners. *Br J Cancer*. 2015; 112(S1): S77–83.-DOI: 10.1038/bjc.2015.46.
3. Hippisley-Cox J., Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithms to estimate future risk of common cancers in men and women: Prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5(3): e007825.-DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007825.
4. Kulm S., Kofman L., Mezey J., Elemento O. Simple linear cancer risk prediction models with novel features outperform complex approaches. *JCO Clin Cancer Inform*. 2022; (6).-DOI: 10.1200/CCI.21.00166.
5. Miotto R., Li L., Kidd B.A., Dudley J.T. Deep patient: an unsupervised representation to predict the future of patients

- from the electronic health records. *Sci Rep.* 2016; (6).-DOI: 10.1038/srep26094.
6. Watson J., Salisbury C., Banks J., et al. Predictive value of inflammatory markers for cancer diagnosis in primary care: a prospective cohort study using electronic health records. *Br J Cancer.* 2019; 120(11): 1045–51.-DOI: 10.1038/s41416-019-0458-x.
 7. Nicholson B.D., Hamilton W., Sullivan J.O', et al. Weight loss as a predictor of cancer in primary care: A systematic review and meta-analysis. 2018; 68(670): e311–22, *Royal College of General Practitioners.*-DOI: 10.3399/bjgp18X695801.
 8. Hung N., et al. Risk of cancer in patients with iron deficiency anemia: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119647.-DOI: 10.1371/journal.pone.0119647.
 9. Star J., et al. Updated review of major cancer risk factors and screening test use in the United States, with a focus on changes during the COVID-19 pandemic. 2023; 32(7): 879–88. *American Association for Cancer Research Inc.*-DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-23-0114.
 10. Collins G.S., Reitsma J.B., Altman D.G., Moons K.G.M. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *BMC Med.* 2015; 13(1): 1.-DOI: 10.1186/s12916-014-0241-z.
 11. Collins G.S., Moons K.G.M., Dhiman P., et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ.* 2024; e078378.-DOI: 10.1136/bmj-2023-078378.
 12. Kapoor S., Narayanan A. Leakage and the reproducibility crisis in machine-learning-based science. *Patterns.* 2023; 4(9): 100804.-DOI: 10.1016/j.patter.2023.100804.
 13. Li C. Little's test of missing completely at random. *The Stata Journal.* 2013; 13(4): 795–809.-DOI: 10.1177/1536867X1301300407.
 14. Sokolova M., Lapalme G. A systematic analysis of performance measures for classification tasks. *Inf Process Manag.* 2009; 45(4): 427–37.-DOI: 10.1016/j.ipm.2009.03.002.
 15. Zoubir A., Iskander D. Bootstrap methods and applications. *IEEE Signal Processing Magazine.* 2007; 24(4): 10–9.-DOI: 10.1109/msp.2007.4286560.
 16. Fischer G., Evans A.T. SpPin and SnNout are not enough. It's Time to fully embrace likelihood ratios and probabilistic reasoning to achieve diagnostic excellence. *J Gen Intern Med.* 2023; 38(9): 2202–4.-DOI: 10.1007/s11606-023-08177-5.
 17. Lundberg S.M., Erion G., Chen H., et al. From local explanations to global understanding with explainable AI for trees. *Nat Mach Intell.* 2020; 2(1): 56–67.-DOI: 10.1038/s42256-019-0138-9.
 18. Van Calster B., McLernon D.J., van Smeden M., et al. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med.* 2019; 17(1).-DOI: 10.1186/s12916-019-1466-7.
 19. Ding Y., Simonoff J. An investigation of missing data methods for classification trees applied to binary response data. *J Mach Learn Res.* 2010; 11: 131-70.-DOI: 10.5555/1756006.1756012.
 20. Cao X.H., Stojkovic I., Obradovic Z. A robust data scaling algorithm to improve classification accuracies in biomedical data. *BMC Bioinformatics.* 2016; 17(1): 359.-DOI: 10.1186/s12859-016-1236-x.
 21. de Amorim L.B.V., Cavalcanti G.D.C., Cruz R.M.O. The choice of scaling technique matters for classification performance. *Appl Soft Comput.* 2023; 133: 109924.-DOI: 10.1016/j.asoc.2022.109924.
 22. Weiss G.M. Foundations of imbalanced learning. In: He H., Ma Y., eds. *Imbalanced learning: foundations, algorithms, and applications.* Hoboken (NJ): John Wiley & Sons. 2013; 13-41.-ISBN: 9781118074626.
 23. Ke G., Meng Q., Finley T., et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree. *Adv Neural Inf Process Syst.* 2017.
 24. Breiman L. Random forests. *Mach Learn.* 2001; 45(1): 5-32.-DOI: 10.1023/A:1010933404324.
 25. Akiba T., Sano S., Yanase T., et al. Optuna: a next-generation hyperparameter optimization framework. In: *Proceedings of the 25th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining;* 2019; 2623-31.-DOI: 10.1145/3292500.3330701.
 26. Wester D.B. Comparing treatment means: overlapping standard errors, overlapping confidence intervals, and tests of hypothesis. *Biom Biostat Int J.* 2018; 7(1): 73-85.-DOI: 10.15406/bbij.2018.07.00192.

Поступила в редакцию / Received / 22.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Андрей Дмитриевич Ермак / Andrey D. Ermak / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-8557>.

Денис Владимирович Гаврилов / Denis V. Gavrilov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8745-857X>.

Роман Эдвардович Новицкий / Roman E. Novitskiy / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2350-977X>.

Александр Владимирович Гусев / Alexander V. Gusev / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7380-8460>.

Юрий Игоревич Комаров / Yuriy I. Komarov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3256-0451>.

Анна Евгеньевна Андрейченко / Anna E. Andreychenko / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-0763>.





© А.Д. Косова^{1,2}, П.Г. Сербун², П.П. Снетков^{1,2}, Е.С. Миронова^{1,3,4},
 С.Н. Морозкина^{1,2}, С.М. Балазовская³, И.М. Кветной^{1,4}

Малые молекулы как перспективные регуляторы уровня сорцина при онкогенезе

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

© Anna D. Kosova^{1,2}, Polina G. Serbun², Petr P. Snetkov^{1,2}, Ekaterina S. Mironova^{1,3,4}, Svetlana N. Morozkina^{1,2}, Sofia M. Balazovskaya³, Igor M. Kvetnoy^{1,4}

Small molecules as promising regulators of sorcin levels during oncogenesis

¹Saint-Petersburg Research institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg, the Russian Federation ²ITMO University, St Petersburg, the Russian Federation

³Saint-Petersburg institute of Bioregulation and Gerontology, St Petersburg, the Russian Federation

⁴St Petersburg University, St Petersburg, the Russian Federation

Онкологические заболевания стабильно занимают позицию наиболее распространенных в мире с высокой смертностью. Неэффективность применяемых средств лекарственной терапии обусловлена множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) — возможностью злокачественных клеток сохранять жизнеспособность в ответ на воздействие химиотерапии. Многие исследования доказывают, что важную роль в прогрессировании опухоли и развитии МЛУ играет кальций-связывающий белок сорцин, способный регулировать многие опухолевые процессы. Сорцин сверхэкспрессируется в раковых клетках и способствует их выживаемости. Снижение экспрессии сорцина может привести к усилению химиотерапевтического эффекта при воздействии на опухоль. В связи с этим актуален поиск регуляторов, лигандов сорцина, в частности малых молекул, среди которых можно выделить дигидромирицетин, ондансетрон, тетрандрин, РН II-7, кальцитриол, триптолид и др. Таким образом, сорцин является потенциальной молекулой-мишенью для разработки новых методов, направленных на диагностику и таргетную терапию онкологических заболеваний. В обзоре рассмотрены структура и функции сорцина, его роль в развитии лекарственной устойчивости и онкогенезе, а также потенциальные регуляторы — малые молекулы, ингибирующие экспрессию сорцина.

Ключевые слова: сорцин; малые молекулы; множественная лекарственная устойчивость; онкогенез; таргетная мишень; лиганд

Для цитирования: Косова А.Д., Сербун П.Г., Снетков П.П., Миронова Е.С., Морозкина С.Н., Балазовская С.М., Кветной И.М. Малые молекулы как перспективные регуляторы уровня сорцина при онкогенезе. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (4): 927-938. -DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-OF-2227

Cancer is consistently ranked as the most common disease in the world with a high mortality rate. The ineffectiveness of drug therapy is due to multiple drug resistance (MDR) — the ability of malignant cells to remain viable in response to chemotherapy. Many studies have shown that the calcium-binding protein sorcin, which can regulate many tumor processes, plays an important role in tumor progression and MDR development. Sorcin is overexpressed in cancer cells and contributes to their survival. Reduced sorcin expression may lead to enhanced chemotherapeutic effects in tumors. In this regard, the search for regulators, ligands of sorcin, especially small molecules such as dihydromyricetin, ondansetron, tetrandrin, PH II-7, calcitriol, triptolide, etc. is relevant. This makes sorcin a potential target molecule for the development of new methods for the diagnosis and targeted therapy of cancer. This review discusses the structure and function of sorcin, its role in the development of drug resistance and oncogenesis, and potential regulators - small molecules that inhibit sorcin expression.

Keywords: sorcin; small molecules; multiple drug resistance; oncogenesis; targeting target; ligand

For Citation: Anna D. Kosova, Polina G. Serbun, Petr P. Snetkov, Ekaterina S. Mironova, Svetlana N. Morozkina, Sofia M. Balazovskaya, Igor M. Kvetnoy. Small molecules as promising regulators of sorcin levels during oncogenesis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 927-938. (In Rus).-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-OF-2227

✉ Контакты: Миронова Екатерина Сергеевна, katrine1994@mail.ru

Введение

Одним из препятствий на пути к успешному лечению онкологических заболеваний является устойчивость опухолей к проводимой лекарственной терапии. Наиболее распространенным видом резистентности является множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), при которой опухолевые клетки сохраняют жизнеспособность в ответ на воздействие целого ряда химиотерапевтических препаратов. Тем самым даже при наличии соответствующей терапии нечувствительные клетки выживают и в дальнейшем делятся, что ведет к развитию лекарственной резистентности у всей опухоли. Механизмы МЛУ включают в себя активный отток лекарства за счет сверхэкспрессии эффлюксной системы, низкую связываемость с рецепторами или их мутацию, эпителиально-мезенхимальный переход, инактивацию лекарства и нарушение его поглощения, ангиогенез, которые значительно снижают эффективность лечения (рис. 1) [1].

Исследования показывают, что в механизмах МЛУ задействован белок сорцин, сверхэкспрессируемый при различных онкологических заболеваниях (раке легких, раке молочной железы, раке желудка, раке шейки матки, раке носоглотки, лейкемии, лимфоме, миеломе) [2]. Снижение его концентрации может способствовать преодолению множественной лекарственной устойчивости и усилению химиотерапевтического эффекта на опухолевые клетки, поэтому существует потребность в изучении малых молекул, способных ингибировать экспрессию сорцина. Термин малые молекулы принят в молекулярной биологии, биохимии и фармакологии и обозначает химические соединения с молекулярной массой не более 900 Да. Такие низкомолекулярные вещества обладают той или иной биологической активностью, то есть способностью регулировать или воздействовать на те или иные биологические процессы. Определяющим свойством малых молекул является способность самостоятельно проникать в клетку и покидать

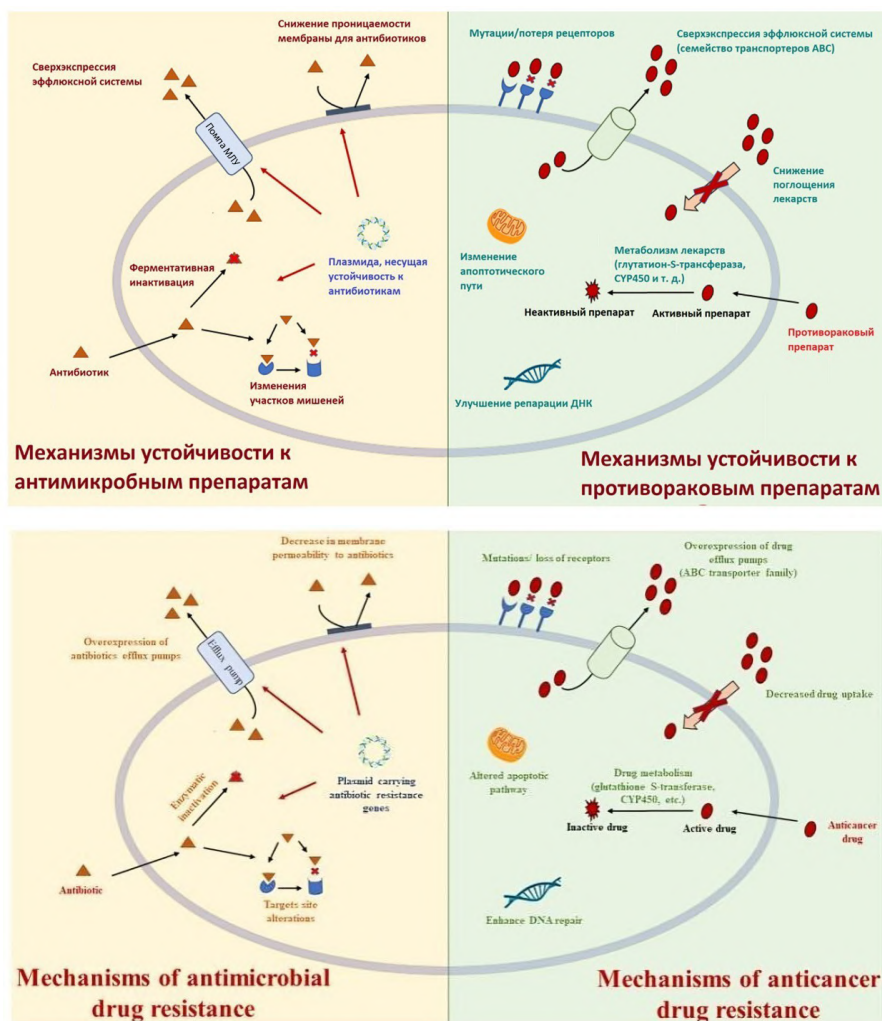


Рис. 1. Механизмы развития устойчивости к противомикробным и противораковым препаратам. Адаптировано с соблюдением условий лицензии CC-BY 4.0 [1] MDPI
Fig. 1. Mechanisms of antimicrobial and anticancer drug resistance development. Adapted under the terms of the licence CC-BY 4.0 [1]. Copyright 2022, Collective of authors. Published by MDPI

ее. Большинство лекарств являются малыми молекулами (низкомолекулярными веществами) [3]. Исследование действия сорцина и его потенциальных низкомолекулярных регуляторов открывает новые горизонты для разработки эффективных методов лечения онкологических заболеваний.

Структура и функции сорцина

Сорцин — это цитозольный кальций-связывающий белок, который регулирует гомеостаз кальция в клетках позвоночных. Он относится к семейству penta-EF-hand (PEF) белков и в отсутствие кальция существует в виде гомодимера (рис. 2), каждый мономер которого состоит из гидрофобного N-конца, богатого остатками глицина и пролина, а также C-конца, состоящего из пяти EF-доменов — структурных мотивов вида «спираль–петля–спираль», используемых для связывания ионов Ca^{2+} (рис. 2). EF-hand представляет собой две спирали (E и F) и фланжированную между ними петлю, связывающую ионы Ca^{2+} с высокой аффинностью [4]. Каноничная Ca^{2+} -связывающая петля занимает 12 высококонсервативных аминокислотных остатков, предоставляет шесть лигандов, которые обычно обозначают как X, Y, Z, -X, -Y, -Z, и связывает ионы Ca^{2+} с образованием пентагональной бипирамидальной конформации [5]. В C-концах сорцина EF-домены соединены короткими двухцепочечными β -складчатыми слоями, образуя пары EF1–EF2 и EF3–EF4, а EF5-hand связывается с EF5-hand другого мономера в гомодимере, в общем имеющем пять EF-пар. Разные EF-пары соединены жесткими и длинными спиралями: спираль D относится к EF2 и EF3, а спираль G — к EF4 и EF5 [6].

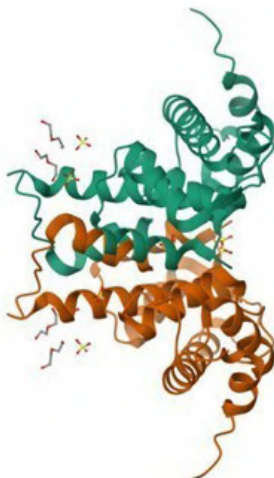


Рис. 2. Рентгеновская кристаллическая структура человеческого сорцина, не связанного с кальцием (PDB: 4UPG, <https://doi.org/10.2210/pdb4UPG/pdb>)

Fig. 2. X-ray crystal structure of human non-calcium-bound sorcin (PDB: 4UPG, <https://doi.org/10.2210/pdb4UPG/pdb>)

При связывании с кальцием сорцин активируется, претерпевая значительные конформационные изменения. Ключевую роль в этом процессе играют EF-домены: связывание кальция с EF1, EF2, EF3 (наиболее аффинным мотивом) включает поворот D-спирали на 21° от EF1–EF2 к EF3, открытие EF1 и гидрофобных поверхностей в области EF1–EF3, что приводит к значительному снижению растворимости и позволяет сорцину перемещаться из цитозоля к мембранам, а также регулировать ряд белков-мишеней [7–8]. Область EF4 и EF5 не связывает кальций с высокой аффинностью, а обеспечивает димеризацию и содержит множество потенциальных сайтов фосфорилирования.

Ген *SRI*, кодирующий сорцин, расположен на 7 хромосоме генома человека в локусе 7q21.12 и занимает около 21,9 килобаз. У человека с этого гена синтезируются четыре изученные на сегодняшний день изоформы сорцина: A, B, C и D. Наиболее длинная и распространенная из них — изоформа A с молекулярной массой 22 кДа, состоящая из 198 аминокислотных остатков. Остальные три изоформы B, C и D имеют молекулярную массу 19 кДа за счет отсутствия частей C-концов или N-концов. Первичная структура сорцина консервативна у разных видов многоклеточных животных, например сорцин человека и мыши отличается всего лишь восемью остатками (T114S, A140T, I144V, N151S, T178S, A179G, P187S, S197T), из которых серин и треонин фосфорилируемы в C-конце, что является признаком видоспецифичной регуляции сорцина, зависящей от фосфорилирования [8]. Также на хромосоме 4q12 расположен псевдоген *SRIL*, похожий на сорцин [9].

Впервые сорцин идентифицирован в клеточной линии легких DC-3F/VCRd-5L, устойчивой к химиотерапевтическому средству винкристину [10]. Ген сорцина на начальных исследованиях был обнаружен в том же ампликоне, что и гены, участвующие в лекарственной невосприимчивости, поэтому белок получил название «связанный с устойчивостью». Например, ABCB1, ответственный за активный отток широкого спектра ксенобиотических соединений, и сорцин в синергии усиливают выведение препаратов из клетки, значительно снижая их накопление и эффект, и опосредуют развитие МЛУ. Однако исследования последних лет указывают на не менее весомую самостоятельную роль сорцина в МЛУ злокачественных клеток.

Сорцин обладает обширным спектром действия в клетке. Он участвует в процессах митотического деления, цитокинеза и ангиогенеза, регулирует гомеостаз кальция и передачу клеточных сигналов, предотвращает стресс эндоплазматического ретикула (ЭР) и апоптоз,

опосредует пролиферацию клеток, инвазию и метастазирование.

Кроме как в опухолях, сорцин экспрессируется и в сердце, мозге, В- и Т-лимфоцитах, экзосомах В-клеток [11] и мезенхимальных стволовых клеток, в моноцитах, почках, молочной железе и коже. Во время интерфазы митоза сорцин локализуется в ядре, цитозоле, плазматических мембранах, эндоплазматическом ретикулуме и образующихся в нем везикулах, в перемещении которых сорцин задействован. Эти везикулы положительно к рианодиновым рецепторам (RyRs), саркоплазматической/эндоплазматической (SR/ER) Ca^{2+} -АТФазе ретикулума (SERCA), Rab10 и Ca^{2+} -связывающему белку калретикулину.

Регуляция гомеостаза Ca^{2+} реализуется путем связывания сорцином как напрямую ионов Ca^{2+} , так и кальциевых каналов, помп и белков. Активируя Ca^{2+} -АТФазу ЭР (SERCA), выводящую кальций из цитозоля в саркоплазматический/эндоплазматический ретикулум, ингибируя рианодин-чувствительный канал (RyR), выводящий Ca^{2+} из ретикулума в цитозоль, модулируя кальциевый канал L-типа (основной путь входа кальция в мышцы) и потенциал-зависимые Na^+/Ca^{2+} обменники, расположенные в плазматической мембране, сорцин управляет кальциевыми потоками и тем самым участвует в клеточном сигналинге. При сверхэкспрессии сорцин стимулирует накопление кальция в ЭР, увеличивает размеры и кальциевую нагрузку образующихся в нем везикул, значительно снижает концентрацию цитозольного кальция, чем предотвращает стресс ЭР и повышает устойчивость клетки к апоптозу, повышает уровень Bcl-2 и снижает уровень Bax. Взаимодействуя с альфа-1С-субъединицей кальциевого канала L-типа с помощью С-концевого домена, сорцин модулирует этот канал, замедляет Ca^{2+} -зависимую инактивацию и стимулирует потенциалзависимую инактивацию кальциевых токов канала [12–13].

Активность сорцина регулируется фосфорилированием, так как этот белок содержит потенциальные сайты фосфорилирования. Процесс осуществляется протеинкиназой А (РКА) и Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой киназой II (CaMKII), вследствие чего изменяется связывание сорцина с RyR и SERCA и, следовательно, гомеостаз кальция. Сорцин также фосфорилируется поллоподобной киназой 1 (PLK1), регулирующей клеточный цикл, и индуцирует ее аутофосфорилирование. Обнаруженный в митохондриях укороченный вариант сорцина, контролируется белком TRAP1, который управляет контролем качества и ассоциирован с ЭР [14].

Контролируя пути передачи кальция, сорцин также участвует в сокращении мышц, в частности сердца, поэтому считается важным регу-

лятором сердечных ритмов. Он блокирует высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и за счет снижения концентрации цитозольного кальция способствует расслаблению, тем самым регулируя сердечные процессы возбуждения-сокращения-расслабления. Сорцин подавляет RyR в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, эффективно регулируя передачу сигналов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов [15]. Содержащийся в митохондриях укороченный вариант сорцина (18 кДа), предотвращает высвобождение цитохрома С и активацию каспаз, тем самым блокируя митохондриальный путь апоптоза [13].

Наибольшая экспрессия сорцина наблюдается в мозге, в частности в гипоталамусе, миндалевидном теле, префронтальной коре и во многих видах злокачественных опухолей мозга. Благодаря способности регулировать гомеостаз кальция белок участвует в выполнении функций мозга и в нарушениях его работы. К примеру, сверхэкспрессия сорцина обнаружена в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера, в тканях лобной коры при лобно-височной деменции, в черной субстанции при болезни Паркинсона по сравнению с контрольной группой [16–18]. Предполагается, что белок замедляет прогрессирование заболевания. При его сниженной концентрации нарушается кальциевый гомеостаз, что приводит к стрессу ЭР и накоплению неправильно свернувшихся белков, отложения которых в нервной ткани оказывают разрушительный эффект на высшую нервную деятельность. Роль сорцина в нейродегенеративных заболеваниях дополняется и тем, что он способен напрямую связывать белки пресенилин 2 и альфа-синуклеин, являющиеся ключевыми в патогенезе болезни Альцгеймера и Паркинсона соответственно [19–20].

Как уже упоминалось, сорцин играет важную роль в процессах митоза и цитокинеза. При его сниженной экспрессии наблюдаются нарушения этих процессов, например остановка клеточного цикла в фазе G_2/M и увеличение количества округлых полинуклеарных клеток, а также активация шаперона эндоплазматического ретикулума, GRP78/BiP и апоптотических протеаз (каспаза-3 и каспаза-12), что индуцирует гибель клетки [21].

Сорцин участвует в регуляции Ca^{2+} -опосредованного ангиогенеза через путь VEGF/PI3K/Akt. Предполагается, что сорцин опосредует ангиогенез эндометрия, пролиферацию эндотелия, миграцию и инвазию посредством регуляции пути фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), включающего рецептор VEGF2, фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), Akt и экспрессию синтазы оксида азота (NOS) [22].

Роль сорцина в онкогенезе и МЛЮ

Научные исследования подчеркивают влияние экспрессии сорцина на прогрессию опухолей и их невосприимчивость к химиотерапии, так как при аномалиях экспрессии изменяется гомеостаз кальция, активация помп и каналов, следовательно, кальциевый сигналинг. Повышенная концентрация сорцина идентифицирована в различных видах опухолей, среди которых — рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, меланома, хронический лимфолейкоз, колоректальный рак, остеосаркома, астроцитомы, глиобластома и нейробластома [23–26]. Многогранна роль сорцина в молекулярных механизмах МЛЮ, зависящих от сигналов передачи Ca^{2+} , среди которых — отток лекарственных средств, ингибирование клеточной гибели, амплификация генов, эпителиально-мезенхимальный переход, ангиогенез и метастазирование. Устойчивые к препарату таксолу и сверхэкспрессирующие сорцин клетки немелкоклеточного рака легких A549 демонстрируют ослабление оттоков ионов Ca^{2+} через RyR, усиленное поглощение ионов Ca^{2+} эндоплазматическим ретикулумом с помощью SERCA (или же повышенное выведение ионов Ca^{2+} с помощью Na^+/Ca^{2+} обменника), а также увеличенную экспрессию Bcl-2. Так, очевидна связь высокой концентрации сорцина в злокачественных клетках и их выживаемости при химиотерапии, поэтому сорцин вызывает научный интерес в качестве онкобелка и маркера МЛЮ.

Сорцин участвует в контроле клеточного цикла посредством различных важных сигнальных путей (например, TGF- β , нарушенного при раке яичников), взаимодействия с регуляторными белками. Он модулирует экспрессию таких белков, как транскрипционный фактор NF- κ B, сигнальные белки STAT3 и VEGF, ERK 1/2, киназы Akt, протеаза CTSZ, каспазы -3 и -12, матриксные металлопротеиназы (MMP), каждый из которых играет роль в прогрессии опухолей. Посредством регуляции уровней p-STAT3, катепсина Z, MMP-2 и -9 сорцин индуцирует инвазию, миграцию и метастазирование опухоли. Кроме того, белок взаимодействует с STAT3, вследствие фосфорилируется p65 и повышается уровень I κ B α , из-за чего активируется сигнальный путь NF- κ B, способствуя устойчивости к апоптозу и пролиферации, например гепатоцеллюлярной карциномы [27].

Сравнение экспрессии сорцина в нормальных тканях по сравнению с раковыми показало не только значительную сверхэкспрессию при 25 видах рака (при пяти видах рака существенной разницы нет; при трех видах — подавле-

на), но и связь аномальной экспрессии сорцина с эпителиально-мезенхимальным переходом [28] SRI. Подавление экспрессии сорцина препятствует эпителиально-мезенхимальному переходу в клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-213. Данный процесс осуществляется предположительно за счет усиления экспрессии E-кадгерина (эпителиального маркера) и VEGF, а также ослабления экспрессии виментина (мезенхимального маркера), что снижает метастазирование рака молочной железы. Также сорцин регулирует трансдифференцировку посредством модуляции уровня N-кадгерина, фибронектина, α -SMA и активации сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK/ERK [29–30].

Отражают влияние сорцина и результаты исследования, в котором подавление его экспрессии в клетках миеломы приводит к снижению пролиферации клеток, остановке клеточного цикла и апоптозу клеток, а также к снижению уровня экспрессии ABCB1, MRP1, GST- π , сурвивина, Livin, Bcl-2, циклина-D1, p-Src, C-мус, p21, NF- κ B и p-AKT, в то время как экспрессия p53 и активность каспазы-3 и каспазы-8 значительно повышаются.

Как упоминалось ранее, посредством регуляции пути фактора роста эндотелия сосудов сорцин принимает непосредственное участие в процессе пролиферации клеток. В недавнем исследовании было подчеркнуто, что через сигнальный путь PI3K/Akt/FOXO1 ген SRI регулирует VEGF типа A и B, которые регулируют процесс пролиферации клеток, поэтому повышенная экспрессия сорцина эффективно стимулирует пролиферацию *in vitro*, а также увеличение роста гепатоцеллюлярной карциномы *in vivo*. При подавлении SRI эти процессы ослаблялись. Вестерн-блоттинг продемонстрировал значительное снижение уровней FOXO1 и увеличение уровней PI3K, Akt и p-Akt при повышенном содержании сорцина, а при пониженном уровне — наоборот [26].

Так как ген SRI расположен в одном ампликоне и амплифицирован с геном ABCB1 АТФ-зависимых насосов, осуществляющих отток ксенобиотиков из злокачественных клеток, они могут усиливать экспрессию друг друга. Экспрессия сорцина индуцирует экспрессию ABCB1 посредством активации сигнального пути CREB за счет увеличения фосфорилирования CREB1 с помощью протеинкиназы A и связывания CREB1 с последовательностью CRE промотора MDR1/P-gp [31]. MDR1 и MRP1 входят в состав АТФ-зависимых мембранных белков и отвечают за отток лекарственных средств из клетки, а их экспрессия наряду с экспрессией Src, Livin, p53, p23, GST- π , с-мус, циклина-D1 и Bcl-2 регулируется сорцином. Таким образом, сорцин

способствует эффективному выведению химиотерапевтических препаратов, реализуя один из механизмов МЛЮ опухолей.

Результаты исследований с применением методов поверхностного плазменного резонанса и рентгеновской дифракции демонстрируют высокое сродство сорцина к доксорубину, паклитакселу, винкристину и цисплатину *in vitro* [32], что говорит о способности сорцина напрямую связывать химиотерапевтические лекарства, снижая эффективность их воздействия внутри клетки.

Вклад сорцина в формирование фенотипа МЛЮ и онкогенез велик. Белок принимает непосредственное участие в механизмах выживаемости, регулирует клеточный метаболизм, играет важную роль в оттоке лекарств из клетки и даже самостоятельном их связывании, опосредует сигнальные пути и жизненно важные процессы в клетке, что характеризует его как потенциальный маркер МЛЮ. Снижение его экспрессии может повысить эффективность токсичного воздействия химиотерапии на злокачественные клетки, а значит, и шансы на выздоровление больных, что доказывают исследования, в которых ингибирование экспрессии сорцина с помощью РНК-интерференции, нацеленной на белок, привело к устранению лекарственной устойчивости в следующих клеточных линиях: MDR K562/A02 и K562, трансфицированные сорцином; MCF-7/A02; HeLa; колоректальный рак; и CNE2/DDP1s [10, 25, 33–36]. В связи с вышперечисленным, особый интерес для научных исследований вызывают различные регуляторы-лиганды белка, в том числе малые молекулы.

Ингибиторы сорцина

Одним из ингибиторов сорцина является микрорибонуклеиновая кислота (микроРНК), молекулы которой не только связываются с белком, но и влияют на его экспрессию еще на уровне трансляции [37]. МикроРНК представляют собой небольшие молекулы некодирующей РНК длиной около 22 нуклеотидов, являющиеся неотъемлемой частью контроля экспрессии генов. Они кодируются ядерной ДНК и могут иметь как отдельный участок ДНК, так и выступать в качестве интронов в мРНК белка, трансляцию которого они регулируют.

В настоящее время используется следующая модель созревания микроРНК: с участка ДНК с помощью РНК-полимеразы транскрибируется молекула ргi-микроРНК, состоящая из 60–70 нуклеотидов и образующая двуцепочную шпильку. Далее фермент Drosha расщепляет обе нити шпильки вблизи первичной цепи, оставляя открытым 5'-фосфат и 2 нуклеотида на 3'-конце.

Затем pre-микроРНК покидает ядро и транспортируется в цитоплазму клетки, где подвергается действию фермента Dicer, который отрезает вторую концевую петлю, что приводит к образованию двух цепочек микроРНК — лидирующей и «пассажирской». Лидирующая цепь с белками-аргонавами образует РНК-инициированный комплекс выключения гена [38]. Работа РНК-инициируемого комплекса выключения гена заключается в его связывании на одной из частей мРНК целевого белка. Стоит отметить, что микроРНК не полностью комплементарна своему сайту связывания. В основном РНК-инициируемый комплекс связывается с 3'-UTR мРНК или иногда с 5'-UTR. Такое связывание приводит или к полному разрушению матричной РНК, или к распаду комплекса рибосомы с мРНК. Таким образом контролируется экспрессия белка.

В клетках мышечной ткани, особенно сердечной мускулатуры, и, в меньшей степени, в клетках легких экспрессируется консервативная микроРНК — miR-1, воздействующая на 3'-нетранслируемую область *SRI* и модулирующая кратковременные изменения уровня кальция. МикроРНК задействована в нормальном развитии тканей, участвует в процессе клеточной дифференцировки, например в дифференцировке эмбриональных стволовых клеток. Однако в то же время она участвует в патогенезе многих заболеваний, таких как инфаркт миокарда, церебральный паралич и некоторые виды рака [39–40].

При исследовании клеточной линии рака желудка МЛЮ клеток была одновременно связана и с пониженной экспрессией miR-1, и со сверхэкспрессией сорцина. При изучении механизмов влияния этих двух факторов исследователи брали опухолевые клетки желудка, устойчивые к винкристину и адриамицину (доксорубин хлорид). По сравнению с контролем (клеточной линией без лекарственной устойчивости) экспрессия miR-1 была снижена и скорость реакции ингибирования была замедлена в 7,65 раза в случае с винкристином и в 5,94 раза с адриамицином. Однако при использовании аналогов miR-1 экспрессия микроРНК была увеличена, что привело к увеличению скорости апоптоза и снижению уровня сорцина в клетках. Механизм противодействия МЛЮ в клеточной линии рака желудка заключается в связывании miR-1 с 3'-UTR мРНК сорцина и антиапоптотических белков, а также повышенной экспрессии апоптотических белков. Однако стоит отметить, что при сверхэкспрессии сорцина есть вероятность возобновления МЛЮ [41].

Таким образом, микроРНК действуют как естественные регуляторы гена сорцина и пред-

ставляют собой потенциальный инструмент борьбы с сорцин-зависимой МЛЮ, однако вызывают беспокойство, так как некоторые микроРНК в одних условиях могут быть онкосупрессорными, а в других — онкогенными.

Большой научный интерес вызывают малые молекулы дигидромирицетин, ондансетрон, теграндин, РН II-7, кальцитриол, триптолид, ингибирующие экспрессию сорцина, способствующие накоплению лекарственного препарата в клетках с МЛЮ и их апоптозу.

Примером таких молекул служит дигидромирицетин, также называемый ампелопсином (рис. 3). Он представляет из себя соединение дигидрофлавонола, выделяемое из *Ampelopsis japonica*, *megalophylla* и *grossedentata* и традиционно используемое в восточной медицине в качестве лекарства против инфекционных заболеваний, а также заболеваний печени и лихорадки [42].

Дигидромирицетин обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антибактериальным и противоопухолевым действиями. В борьбе с онкологией он вызывает особый интерес в качестве ингибитора сорцина при множественной лекарственной терапии, особенно в соединении с доксирубицином, с которым сорцин с высокой аффинностью связывается и эффективно выкачивает из клетки через MDR1. В присутствии ингибитора доксорубицин не связывается с белком, следовательно, эффективность препарата значительно повышается.

В устойчивых клетках лейкемии и рака молочной железы дигидромирицетин повышал цитотоксичность адриамицина, снижая уровень сорцина (как мРНК, так и белка) и, следовательно, уровень ABCB1, вероятно, через сигнальный путь ERK/Akt [42–43]. Группа ученых показала в своем исследовании, что дигидромирицетин влияет не только на сорцин, но и на P-gp. P-gp экспрессируется на мембране и выкачивает субстраты из клетки, в том числе адриамицин, уменьшая таким образом его цитотоксичность. Исследователи отметили, что дигидромирицетин снижает регуляцию P-gp путем блокировки фосфорилирования пути ERK, а также снижает экспрессию сорцина, что усиливает цитотоксичность адриамицина. Это связано с тем, что ингибитор связывается с сорцином сильнее, чем адриамицин. И он, и ампелопсин имеют одинаковые участки связывания с сорцином — A/ARG84 и A/ARG176 [43]. Возникает конкуренция за связывание, в которой с большей вероятностью образуется комплекс сорцин–дигидромирицетин. Такой механизм позволяет уменьшить количество захваченных молекул адриамицина и увеличить его цитотоксическое действие.

К тому же, снижая концентрацию сорцина, ампелопсин повышает уровень свободного вну-

триклеточного кальция, активных форм кислорода (АФК) и экспрессию каспазы 12 (маркеров апоптоза, вызванного стрессом ЭР). Он также регулирует маркеры митохондриального апоптоза, такие как каспазы 3 и 9, Bcl-2, Bax и PARP [42].

Следовательно, дигидромирицетин является эффективным ингибитором сорцина, а также связывается и с другими белками, контролирующими отток молекул лекарственных препаратов из клетки. В итоге связывания снижается концентрация сорцина, повышается цитотоксичность лекарства и эффективность лечения в целом. Кроме того, повышается содержание Ca^{2+} и активируются проапоптотические механизмы.

Китайскими учеными была предложена стратегия применения совместно с дигидромирицином противорвотного средства ондансетрона (рис. 3) для ухудшения действия адриамицина за счет подавления сорцина. Ондансетрон является блокатором центральных и периферических серотониновых рецепторов. Сочетание дигидромирицетина и OND, по данным исследования, более эффективно и привело к подавлению белков MDM2/MDMX, ингибирующих p53, и впоследствии — к остановке в фазе G_2/M и апоптозу. Так, ондансетрон может рассматриваться в качестве вспомогательного средства для связывания ампелопсина с сорцином и снижения воздействия химиопрепаратов.

Производное оксииндола (рис. 3) РН II-7 уже не одно десятилетие известно как противоопухолевое средство. Вещество подавляет пролиферацию различных раковых клеток и экспрессию генов МЛЮ — MDR1 и SRI, впоследствии накапливает химиотерапевтический препарат в клетке и индуцирует апоптоз. Кроме того, была исследована способность РН II-7 преодолевать фенотип МЛЮ за счет выработки активных форм кислорода в клетках K562 и его резистентного аналога K562/A02. Также известен потенциал РН II-7 в усилении апоптоза раковых клеток различного тканевого происхождения, индуцированного цитокином фактора некроза опухоли (TRAIL): агент повышает экспрессию DR4/DR5 и за счет выработки активных форм кислорода усиливает цитотоксичность TRAIL [44]. Следовательно, РН II-7 является потенциальным препаратом, который оказывает сильное ингибирующее действие как на клетки с множественной лекарственной устойчивостью, так и без нее.

Сигнальная молекула кальцитриол (рис. 4), активная форма витамина D, влияет на экспрессию сорцина следующим образом: он связывается с рецептором витамина D (VDR), далее образовавшийся комплекс VDR-кальцитриол мигрирует в ядро, где действует как фактор транс-

крипции, активирующий метаболические пути с многогранным воздействием на гомеостаз кальция, приводя к дифференцировке, подавляя пролиферацию и регулируя экспрессию сорцина, а также увеличивает укороченную форму белка (19 кДа) [45].

Тетрандрин (рис. 4), природный бисбензилоксинолиновый алкалоид, обладает подтвержденной противоопухолевой активностью в отношении рака легких, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака яичников, рака желудка, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака шейки матки и рака печени. Являясь блокатором кальциевых каналов, он ингибирует потенциалзависимый ток Ca^{2+} и активируемый ионами кальция ток K^+ . Тетрандрин в клетках рака печени, шейки матки, глиомы, легкого, колоректального рака и других усиливает действие каспаз, активирующих апоптоз, снижает уровень антиапоптотических белков и белков, участвующих в туморогенезе, блокирует сигнальные пути, через которые *SRI* регулирует факторы роста эндотелия сосудов. В опухолевых клетках лейкоза этот алкалоид снижает экспрессию Р-гликопротеина и сорцина, обращая вспять МЛУ. Тетрандрин проявляет выдающуюся противораковую активность в отношении различных раковых клеток, но молекулярные механизмы нуждаются в дальнейших исследованиях [46–47].

Триптолид (рис. 4) — дитерпеноидный эпоксид, выделяемый из популярного в китайской медицине растения *Tripterygium wilfordii* и обладающий проапоптотической, иммуносупрессивной и противоопухолевой активностью в клетках различных видов рака. Он снижает экспрессию сорцина, MMP-2 и VEGF, которые обычно высоко экспрессируются в клетках рака яичников [48]. Аналог, (5R)-5-гидрокситриптолид, подавляет пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов (IL-2, IFN- γ). Индуцированный триптолидом апоптоз в клетках множественной миеломы происходит за счет ингибирования NF- κ B и активации цистеин-аспарагиновых протеаз -3, -8 и -9 с последующим расщеплением PARP1 (поли-АДФ-рибозополимеразы 1. Однако триптолид довольно токсичен, поэтому были разработаны стратегии, направленные на его специфическую доставку в раковые клетки, например инкапсуляция в экзосому [49–50].

Стоит упомянуть, что для восстановления гомеостаза Ca^{2+} внутри устойчивых клеток и преодоления их химиорезистентности были разработаны наночастицы альбумина-паклитаксела (PTX) с липидным покрытием, нагруженные SRI-миРНК (LANP-PTX-siSRI) для совместной таргетной доставки паклитаксела и SRI-миРНК (рис. 5). LANP-PTX-siSRI подавлял экспрессию SRI и повышал уровень внутриклеточного

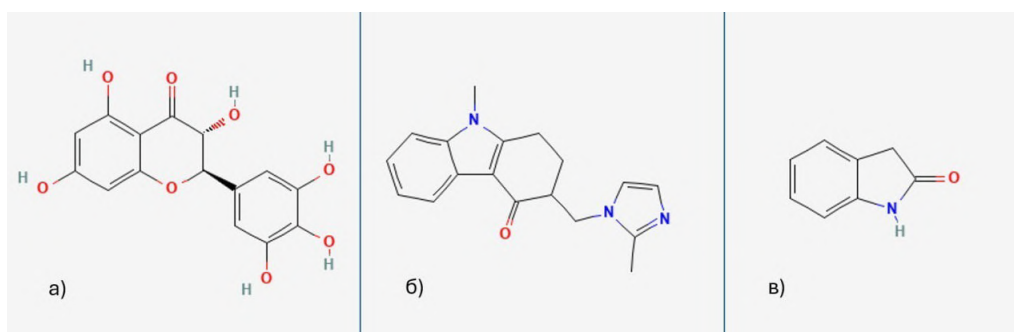


Рис. 3. Химическая структура: 3, а) дигидромирицетина; 3, б) ондансетрона; 3, в) оксидола.

Взято с сайта PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Fig. 3. Chemical structure of: 3, a) dihydromyricetin; 3, б) ondasetron; 3, в) oxindole. From PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

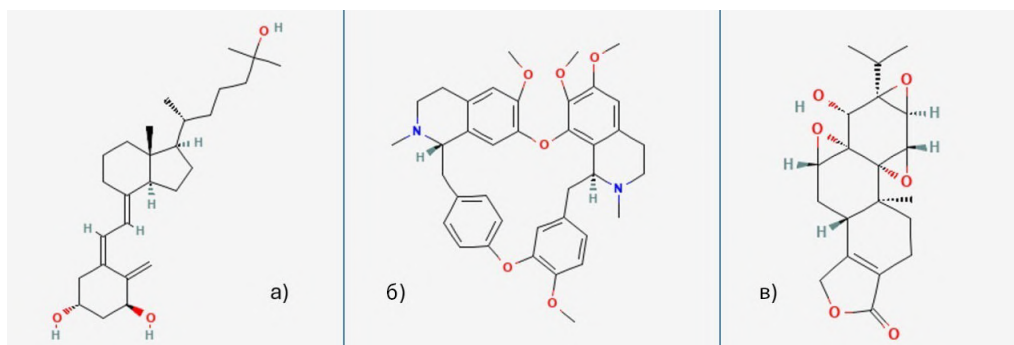


Рис. 4. Химическая структура: 4, а) кальцитриола; 4, б) тетрандрина; 4, в) триптолида. Структуры взяты с сайта PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Fig. 4. Chemical structure of 4, a) calcitriol; 4, б) tetrandrine; 4, в) triptolide. From PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

кальция, что приводило к индукции апоптоза и подавлению роста устойчивых к паклитакселу раковых клеток *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, наночастица альбумина и паклитаксела, имеющая липидное покрытие, одновременно доставляет SRI-miPHK и LANP-PTX-siSRI, при

этом паклитаксел действует как химиотерапевтическое средство, а siSRI — как ингибитор экспрессии мРНК SRI, что приводит к изменению концентрации внутриклеточного кальция и снижению жизнеспособности химиорезистентных клеток опухоли [51].

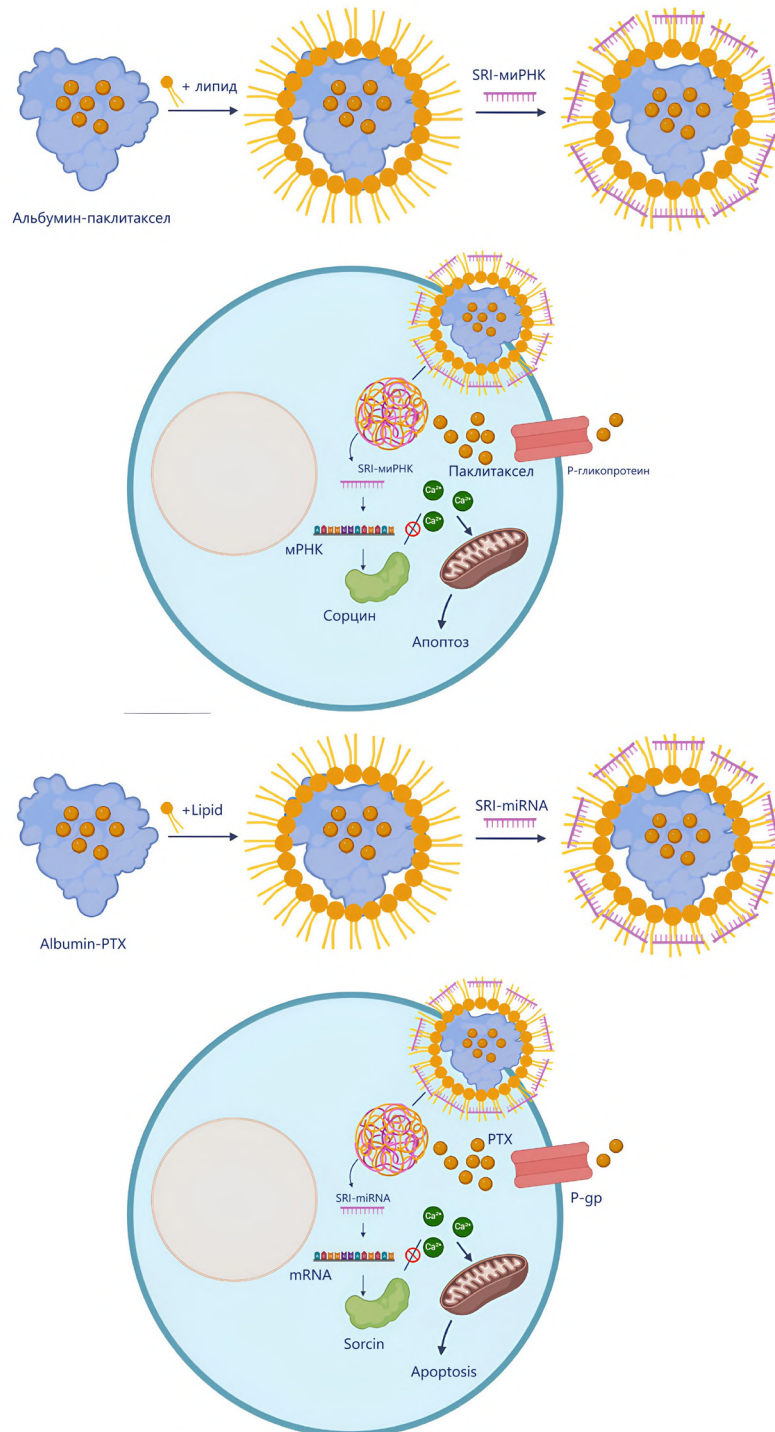


Рис. 5. Схематическая иллюстрация конструкции наночастиц альбумина, покрытых липидами, с PTX и SRI-miPHK (LANP-PTX-siSRI) и описание противорезистентного действия LANP-PTX-siSRI в клетке. Альбумин, загруженный паклитакселом, покрыт липидами и SRI-miPHK. При проникновении его в клетку ингибируется экспрессия сорцина, снижается отток лекарства, что способствует апоптозу по митохондриальному пути [51]

Fig. 5. Schematic illustration of construction of lipid-coated albumin nanoparticles with PTX and SRI-miRNAs (LANP-PTX-siSRI) and description of the antagonistic action of LANP-PTX-siSRI in a cell. Albumin loaded with paclitaxel is coated with lipids and SRI-miRNA. Upon entry into the cell, it inhibits sorcin expression, reduces drug efflux, promotes apoptosis via mitochondrial pathway [51]

Заключение

Таким образом, кальций-связывающий блок сорцин задействован в ключевых механизмах прогрессирования опухолей и развитии их МЛУ, препятствующей лечению заболеваний с высокой смертностью. Поддерживая гомеостаз Ca^{2+} , сорцин регулирует кальциевые сигналы и такие процессы как ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход, инвазия, метастазирование, отток лекарств, ингибирование апоптоза и др. Из-за повышения выживаемости опухоли экспрессия данного белка в клетке имеет обратную зависимость с эффективностью химиотерапии, поэтому он представляет собой перспективный потенциальный биомаркер различных видов МЛУ. В последнее время особенно актуален поиск путей подавления экспрессии сорцина в опухолевых клетках, поэтому научный интерес вызывают малые молекулы, способные связываться с сорцином: дигидромирицетин, ондансетрон, тетрандрин, РН П-7, кальцитриол, триптолид, наночастица альбумина и паклитаксела. Дальнейшее и всестороннее изучение активности и механизмов действия данных лигандов может способствовать поиску новых эффективных таргетных стратегий борьбы с онкологическими заболеваниями.

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.

Косова А.Д. — поиск литературы, написание текста статьи, оформление иллюстраций.

Сербун П.Г. — написание текста статьи, оформление библиографии.

Снетков П.П. — редактирование рукописи, оформление рисунков.

Миронова Е.С. — курация редактирования рукописи.

Морозкина С.Н. — написание резюме и редактирование рукописи.

Балазовская С.М. — анализ литературы.

Кветной И.М. — супервизия, редактирование рукописи.

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

Authors' contributions

The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria.

Anna D. Kosova performed the literature search, drafted the manuscript and designed the illustrations.

Polina G. Serbun drafted the manuscript and designed the reference list.

Petr P. Snetkov edited the manuscript and designed the figures.

Ekaterina S. Mironova supervised the editing of the manuscript.

Svetlana N. Morozkina drafted the abstract and edited the manuscript.

Sofia M. Balazovskaya analysed the literature.

Igor M. Kvetnoy supervised the editing 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

- Catalano A., Iacopetta D., Ceramella J., et al. Multidrug resistance (MDR): a widespread phenomenon in pharmacological therapies. *Molecules*. 2022; 27(3): 616.-DOI: 10.3390/molecules27030616.-URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/3/616>.
- Zhou X., Wu X., Chen B. Sorcin: a potential novel target in therapies of cancers. *CMAR*. 2019; 11: 7327-36.-DOI: 10.2147/CMAR.S208677.-URL: <https://www.dovepress.com/sorcin-a-novel-potential-target-in-therapies-of-cancers-peer-reviewed-article-CMAR>.
- Crans D., Henry L., Cardiff G., Posner B. 8. Developing vanadium as antidiabetic or anticancer drug: a clinical and historical perspective. In: Carver P. (ed.) Essential metals in medicine: therapeutic use and toxicity of metal ions in the clinic. *De Gruyter*. 2019; 203-230.-DOI: 10.1515/9783110527872-008.-URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9783110527872-008/html>.-ISBN: 978-3-11-052787-2.
- Lewit-Bentley A., Réty S. EF-hand calcium-binding proteins. *Current Opinion in Structural Biology*. 2000; 10(6): 637-43.-DOI: 10.1016/S0959-440X(00)00142-1.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959440X00001421>.
- Kawasaki H., Nakayama S., Kretsinger R.H. Classification and evolution of EF-hand proteins. *Biometals*. 1998; 11(4): 277-95.-DOI: 10.1023/A:1009282307967.-URL: <http://link.springer.com/10.1023/A:1009282307967>.
- Ilari A., Fiorillo A., Poser E., et al. Structural basis of Sorcin-mediated calcium-dependent signal transduction. *Sci Rep*. 2015; 5(1): 16828.-DOI: 10.1038/srep16828.-URL: <https://www.nature.com/articles/srep16828>.
- Colotti G., Zamparelli C., Verzili D., et al. The W105G and W99G Sorcin Mutants Demonstrate the Role of the D Helix in the Ca^{2+} -Dependent interaction with annexin VII and the cardiac ryanodine receptor. *Biochemistry*. 2006; 45(41): 12519-29.-DOI: 10.1021/bi060416a.-URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi060416a>.
- Battista T., Fiorillo A., Chiarini V., et al. Roles of sorcin in drug resistance in cancer: one protein, many mechanisms, for a novel potential anticancer drug target. *Cancers*. 2020; 12(4): 887.-DOI: 10.3390/cancers12040887.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/4/887>.
- Genovese I., Ilari A., Battista T., et al. Molecular bases of Sorcin-dependent resistance to chemotherapeutic agents. *CDR*. 2018.-DOI: 10.20517/cdr.2018.10.-URL: <https://www.oaepublish.com/articles/cdr.2018.10>.
- Kawakami M., Nakamura T., Okamura N., et al. Knock-down of sorcin induces up-regulation of MDR1 in HeLa

- cells. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(6): 1065-73.-DOI: 10.1248/bpb.30.1065.-URL: http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/30/6/30_6_1065/article.
11. Bouchelouche P., Friche E., Sehested M., et al. Cytosolic free Ca²⁺ in daunorubicin and vincristine resistant Ehrlich ascites tumor cells. Drug accumulation is independent of intracellular Ca²⁺ changes. *Biochem Pharmacol.* 1991; 41(2): 243-53.-DOI: 10.1016/0006-2952(91)90483-1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1899193/>.
 12. Fowler M.R., Colotti G., Chiancone E., et al. Complex modulation of L-type Ca²⁺ current inactivation by sorcin in isolated rabbit cardiomyocytes. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2009; 457(5): 1049-60.-DOI: 10.1007/s00424-008-0575-5.-URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00424-008-0575-5>.
 13. Suarez J., McDonough P.M., Scott B.T., et al. Sorcin modulates mitochondrial Ca²⁺ handling and reduces apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013; 304(3): C248-56.-DOI: 10.1152/ajpcell.00039.2012.-URL: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00039.2012>.
 14. Ranum P.T., Goodwin A.T., Yoshimura H., et al. Insights into the biology of hearing and deafness revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Reports.* 2019; 26(11): 3160-3171.e3.-DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.053.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124719302323>.
 15. Rueda A., Song M., Toro L., et al. Sorcin modulation of Ca²⁺ sparks in rat vascular smooth muscle cells. *Physiol J.* 2006; 576(3): 887-901.-DOI: 10.1113/jphysiol.2006.113951.-URL: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2006.113951>.
 16. Andreev V.P., Petyuk V.A., Brewer H.M., et al. Label-free quantitative LC-MS proteomics of Alzheimer's disease and normally aged human brains. *J Proteome Res.* 2012; 11(6): 3053-67.-DOI: 10.1021/pr3001546.-URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/pr3001546>.
 17. Tsuji T., Shiozaki A., Kohno R., et al. Proteomic profiling and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2002; 27(10): 1245-53.-DOI: 10.1023/A:1020941929414.-URL: <http://link.springer.com/10.1023/A:1020941929414>.
 18. Umoh M.E., Dammer E.B., Dai J., et al. A proteomic network approach across the ALS-FTD disease spectrum resolves clinical phenotypes and genetic vulnerability in human brain. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(1): 48-62.-DOI: 10.15252/emmm.201708202.-URL: <https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.201708202>.
 19. Pack-Chung E., Meyers M.B., Pettingell W.P., et al. Presenilin 2 Interacts with Sorcin, a Modulator of the Ryanodine Receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275(19): 14440-5.-DOI: 10.1074/jbc.M909882199.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819806191>.
 20. Woods W.S., Boettcher J.M., Zhou D.H., et al. Conformation-specific binding of alpha-synuclein to novel protein partners detected by phage display and NMR spectroscopy. *J Biol Chem.* 2007; 282(47): 34555-67.-DOI: 10.1074/jbc.M705283200.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893145/>.
 21. Padar S., van Breemen C., Thomas D.W., et al. Differential regulation of calcium homeostasis in adenocarcinoma cell line A549 and its Taxol-resistant subclone. *British J Pharmacology.* 2004; 142(2): 305-16.-DOI: 10.1038/sj.bjp.0705755.-URL: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0705755>.
 22. Gupta K., Sirohi V.K., Kumari S., et al. Sorcin is involved during embryo implantation via activating VEGF/PI3K/Akt pathway in mice. *J Mol Endocrinol.* 2018; 60(2): 119-32.-DOI: 10.1530/JME-17-0153.-URL: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/60/2/JME-17-0153.xml>.
 23. Yamagishi N., Nakao R., Kondo R., et al. Increased expression of sorcin is associated with multidrug resistance in leukemia cells via up-regulation of MDR1 expression through cAMP response element-binding protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 448(4): 430-6.-DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.125.
 24. Deng L., Su T., Leng A., et al. Upregulation of soluble resistance-related calcium-binding protein (sorcin) in gastric cancer. *Med Oncol.* 2010; 27(4): 1102-8.-DOI: 10.1007/s12032-009-9342-5.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24796664/>.
 25. Zhou Y., Xu Y., Tan Y., et al. Sorcin, an important gene associated with multidrug-resistance in human leukemia cells. *Leuk Res.* 2006; 30(4): 469-76.-DOI: 10.1016/j.leukres.2005.08.024.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213583/>.
 26. Zhang H., Hu S., Sanches J.G.P., et al. Sorcin promotes proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating VEGFA/B via PI3K pathway. *J Physiol Biochem.* 2024; 80(2): 381-92.-DOI: 10.1007/s13105-024-01011-4.-URL: <https://link.springer.com/10.1007/s13105-024-01011-4>.
 27. Li Y., Tian M., Pires Sanches J.G., et al. Sorcin inhibits mitochondrial apoptosis by interacting with STAT3 via NF-κB pathway. *IJMS.* 2024; 25(13): 7206.-DOI: 10.3390/ijms25137206.-URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7206>.
 28. Zhang J., Chen J., Shan B., et al. Clinical Significance and prognostic value of human soluble resistance-related calcium-binding protein: a pan-cancer analysis. *Front Med.* 2022; 8: 752619.-DOI: 10.3389/fmed.2021.752619.-URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.752619/full>.
 29. Hu Y., Li S., Yang M., et al. Sorcin silencing inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses breast cancer metastasis in vivo. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143(2): 287-99.-DOI: 10.1007/s10549-013-2809-2.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24337682/>.
 30. Lei X., Liang Y., Chen J., et al. Retraction note: sorcin predicts poor prognosis and promotes metastasis by facilitating epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 11857.-DOI: 10.1038/s41598-018-29892-8.-URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29892-8>.
 31. Colotti G., Poser E., Fiorillo A., et al. Sorcin, a calcium binding protein involved in the multidrug resistance mechanisms in cancer cells. *molecules.* 2014; 19(9): 13976-89.-DOI: 10.3390/molecules190913976.-URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/9/13976>.
 32. Genovese I., Fiorillo A., Ilari A., et al. Binding of doxorubicin to Sorcin impairs cell death and increases drug resistance in cancer cells. *Cell Death Dis.* 2017; 8(7): e2950-e2950.-DOI: 10.1038/cddis.2017.342.-URL: <https://www.nature.com/articles/cddis2017342>.
 33. He Q., Zhang G., Hou D., et al. Overexpression of sorcin results in multidrug resistance in gastric cancer cells with up-regulation of P-gp. *Oncol Rep.* 2011; 25(1): 237-43.-DOI: 10.3892/or-00001066 PMID: 21109982.
 34. Hu Y., Cheng X., Li S., et al. Inhibition of sorcin reverses multidrug resistance of K562/A02 cells and MCF-7/A02 cells via regulating apoptosis-related proteins. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72(4): 789-98.-DOI: 10.1007/s00280-013-2254-2.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013575/>.
 35. Liu X., Chen L., Feng B., Liu G. Reversing effect of sorcin in the drug resistance of human nasopharyngeal carcinoma.

- Anat Rec* (Hoboken). 2014; 297(2): 215-21.-DOI: 10.1002/ar.22832.-URL: <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.22832>.
36. Parekh H.K., Deng H.B., Choudhary K., et al. Overexpression of sorcin, a calcium-binding protein, induces a low level of paclitaxel resistance in human ovarian and breast cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63(6): 1149-58.-DOI: 10.1016/s0006-2952(02)00850-x.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11931848/>.
 37. Ali R., Huang Y., Maher S.E., et al. miR-1 mediated suppression of Sorcin regulates myocardial contractility through modulation of Ca²⁺ signaling. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52(5): 1027-37.-DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.01.020.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282812000533>.
 38. Bartel D.P. MicroRNAs. *Cell.* 2004; 116(2): 281-97.-DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867404000455>.
 39. Li E.Y., Zhao P.J., Jian J., et al. Vitamin B1 and B12 mitigates neuron apoptosis in cerebral palsy by augmenting BDNF expression through MALAT1/miR-1 axis. *Cell Cycle.* 2019; 18(21): 2849-59.-DOI: 10.1080/15384101.2019.1638190.-URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384101.2019.1638190>.
 40. Lv L., Zheng N., Zhang L., et al. Metformin ameliorates cardiac conduction delay by regulating microRNA-1 in mice. *Eur J Pharmacol.* 2020; 881: 173131.-DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173131.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299920302235>.
 41. Deng L., Tan T., Zhang T., et al. miR1 reverses multidrug resistance in gastric cancer cells via downregulation of sorcin through promoting the accumulation of intracellular drugs and apoptosis of cells. *Int J Oncol.* 2019.-DOI: 10.3892/ijo.2019.4831.-URL: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2019.4831>
 42. Sun Y., Wang C., Meng Q., et al. Targeting P-glycoprotein and SORCIN: Dihydromyricetin strengthens anti-proliferative efficiency of adriamycin via MAPK/ERK and Ca²⁺ -mediated apoptosis pathways in MCF-7/ADR and K562/ADR. *J Cell Physiol.* 2018; 233(4): 3066-79.-DOI: 10.1002/jcp.26087.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.26087>.
 43. Sun Y., Liu W., Wang C., et al. Combination of dihydromyricetin and ondansetron strengthens antiproliferative efficiency of adriamycin in K562/ADR through downregulation of SORCIN: A new strategy of inhibiting P-glycoprotein. *J Cell Physiol.* 2019; 234(4): 3685-96.-DOI: 10.1002/jcp.27141.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.27141>.
 44. Peng H., Yuan X., Luo S., et al. Reactive oxygen species contribute to TRAIL receptors upregulation; the mechanism for PH II-7 augmenting TRAIL induced apoptosis in leukemia cells. *Eur J Pharmacol.* 2015; 746: 344-52.-DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.028.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299914007353>.
 45. Wood R.J., Tchack L., Angelo G., et al. DNA microarray analysis of vitamin D-induced gene expression in a human colon carcinoma cell line. *Physiol Genomics.* 2004; 17(2): 122-9.-DOI: 10.1152/physiolgenomics.00002.2003.-URL: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physiolgenomics.00002.2003>.
 46. Li J., Chen B.A., Zhu M.S., et al. Influence of tetrandrine on SORCIN gene expression in K562/A02 cell line. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2008; 16(1): 65-9.-DOI: 10.3736/jcim20080916.
 47. Luan F., He X., Zeng N. Tetrandrine: a review of its anticancer potentials, clinical settings, pharmacokinetics and drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* 2020; 72(11): 1491-512.-DOI: 10.1111/jphp.13339.-URL: <https://academic.oup.com/jpp/article/72/11/1491/6132645>.
 48. Dabaghi M., Rahgozar S., Moshtaghian J., et al. Overexpression of *SORCIN* is a Prognostic Biomarker for Multidrug-Resistant Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Correlates with Upregulated *MDR1* /P-gp. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016; 20(9): 516-21.-DOI: 10.1089/gtmb.2016.0031.-URL: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2016.0031>.
 49. Noel P., Von Hoff D.D., Saluja A.K., et al. Triptolide and its derivatives as cancer therapies. *Trends Pharmacol Sci.* 2019; 40(5): 327-41.-DOI: 10.1016/j.tips.2019.03.002.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975442/>.
 50. Liu H., Shen M., Zhao D., et al. The effect of triptolide-loaded exosomes on the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer SKOV3 cells. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 2595801.-DOI: 10.1155/2019/2595801.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556367/>.
 51. Wang C., Xu X., Zhang P., et al. Lipid-coated albumin-paclitaxel nanoparticles loaded with sorcin-siRNA reverse cancer chemoresistance via restoring intracellular calcium ion homeostasis. *J Nanobiotechnology.* 2022; 20(1): 319.-DOI: 10.1186/s12951-022-01487-6.-URL: <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-022-01487-6>.

Поступила в редакцию / Received / 09.12.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 17.12.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Анна Дмитриевна Косова / Anna D. Kosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1893-4733>.
 Полина Григорьевна Сербун / Polina G. Serbun / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8186-8342>.
 Петр Петрович Снетков / Petr P. Snetkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9949-5709>.
 Екатерина Сергеевна Миронова / Ekaterina S. Mironova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8134-5104>.
 Светлана Николаевна Морозкина / Svetlana N. Morozkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0122-0251>.
 Софья Марковна Балазовская / Sofya M. Balazovskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-1230-7903>.
 Игорь Моисеевич Кветной / Igor M. Kvetnoy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7302-5581>.





© А.С. Мартьянов^{1,2}, Г.А. Янус^{1,2}, Е.Ш. Кулигина¹, А.С. Портянко³,
 А.В. Того^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2,4}

Применение циркулирующих опухолевых РНК в жидкостной биопсии: ранняя первичная неинвазивная диагностика аденокарцином легкого

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

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

³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь

⁴Федеральное 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}, Grigory A. Yanus^{1,2}, Ekaterina S. Kuligina¹, Anna S. Portyanko³,
 Alexandr V. Togo^{1,2}, Evgeny N. Imyanitov^{1,2,4}

Circulating Tumor RNA-Based Liquid Biopsy for Primary Noninvasive Diagnosis of Pulmonary Adenocarcinoma

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

³N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, the Republic of Belarus

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

Жидкостная биопсия является относительно новым и очень востребованным методом неинвазивного анализа опухолеспецифических генетических aberrаций. Наибольшее признание в клинической практике получил поиск мутаций, ассоциированных с резистентностью к таргетной терапии, в препаратах циркулирующих опухолевых ДНК (цоДНК) из крови больных раком легкого; в этом случае «положительный» результат теста служит основанием для смены терапевтического агента. В качестве экспериментального подхода жидкостную биопсию пытаются приспособить для решения и других насущных задач, таких как раннее выявление рака или мониторинг течения заболевания, однако эти разработки сталкиваются с техническими сложностями. Дело в том, что многие неоплазмы, особенно на ранних этапах, не выделяют в кровь ДНК в количестве, достаточном для молекулярного тестирования. Исследование циркулирующих РНК-маркеров (цоРНК) не является типичным подходом, однако теоретически именно таким образом можно преодолеть указанную проблему жидкостной биопсии: отсутствие ДНК-маркера в объеме крови, взятой на анализ. В самом деле, в отличие от хромосом ядерного генома, транскрипты генерируются опухолевой клеткой во множестве копий и таким образом должны быть обильнее представлены в биологических жидкостях организма. Предполагается, что неинвазивная РНК-диагностика способна дублировать различные задачи, стоящие перед жидкостной биопсией на основе ДНК-анализа. В частности, РНК-маркеры позволяют прямо или косвенно оценить статус мишеней для таргетной терапии. В некоторых случаях, таких как выявление транскриптов химерных генов — продуктов клинически значимых транслокаций, цоРНК-диагностика явно превосходит воз-

Liquid biopsy has emerged as a novel and highly promising method for the non-invasive analysis of tumor-specific genetic alterations. In clinical practice, the most widely adopted application involves screening circulating tumor DNA (ctDNA) for mutations associated with resistance to targeted therapy. For lung adenocarcinoma patients, a positive ctDNA test result often warrants a change in therapeutic agent. Liquid biopsy is being explored for other critical applications, including early cancer detection and disease monitoring. However, these efforts face significant technical challenges. A key limitation is that many tumors, particularly in early stages, release insufficient amounts of DNA into the bloodstream for reliable molecular analysis. Circulating tumor RNA (ctRNA) represents a less conventional but theoretically compelling alternative. This suggests that RNA-based diagnostics could address the central limitation of ctDNA analysis: the scarcity of tumor-derived DNA in blood samples. Unlike nuclear DNA, RNA transcripts are continuously produced by tumor cells in high copy numbers, potentially offering greater abundance in biological fluids. Non-invasive RNA diagnostics may replicate the capabilities of DNA-based liquid biopsy. For instance, RNA markers enable direct or indirect evaluation of therapeutic target status. In certain scenarios, such as detecting chimeric gene transcripts from clinically significant translocations, ctRNA analysis clearly outperforms ctDNA-based methods. The tumor transcriptome encompasses a large number of functional and structural categories, different in their chemical stability, representation in blood and across biological fluids, including mRNA, microRNA, long non-coding RNA, and circular RNA. Tumor-derived RNA circulates in plasma incorporated into nucleoprotein complexes, extracellular vesicles, platelets, or circulating tumor cells. This biological diversity has led to

возможности анализа цоДНК. Опухолевый транскриптом подразделяется на большое количество функциональных и структурных категорий, различных по своей химической устойчивости, представленности в крови и в иных биологических жидкостях: мРНК, микроРНК, длинные некодирующие РНК, кольцевые РНК и т.д. Опухолевые РНК могут циркулировать в плазме как часть нуклеопротеидных комплексов, внеклеточных везикул, в составе тромбоцитов и циркулирующих опухолевых клеток. Поэтому в области жидкостной биопсии на основе РНК-маркеров существует колоссальное разнообразие подходов, препятствующее стандартизации методик и внедрению в клиническую практику. Лишь в отдельных случаях результаты новаторских работ оказываются валидированы независимыми клиническими исследованиями. В рамках данного обзора охарактеризованы различные направления жидкостной биопсии на основе РНК-маркеров при раке легкого.

Ключевые слова: жидкостная биопсия; циркулирующая опухолевая РНК; прогностический маркер; предиктивный маркер; рак легкого; микроРНК

Для цитирования: Мартянов А.С., Янус Г.А., Кулигина Е.Ш., Портянко А.С., Того А.В., Имянитов Е.Н. Применение циркулирующих опухолевых РНК в жидкостной биопсии: ранняя первичная неинвазивная диагностика аденокарцином легкого. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 939-948.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-1910

✉ Контакты: Кулигина Екатерина Шотовна, kate.kuligina@gmail.com

Введение

Жидкостная биопсия различных новообразований — быстроразвивающееся направление современной онкологии: достаточно сказать, что за 2022 г. появилось без малого 2 000 публикаций, индексируемых базой Pubmed и касающихся данной тематики. Щадящий характер процедуры забора материала, возможность одновременно анализировать множественные очаги поражения, динамическое наблюдение за эволюцией опухолевых клонов, малоинвазивный мониторинг и своевременная диагностика рецидивов — все эти преимущества анализа циркулирующих опухолевых ДНК (цоДНК) оказались очень востребованными для нужд молекулярной диагностики. Однако по мере внедрения в клиническую практику выяснилось, что не все ожидания, возлагаемые на жидкостную биопсию, в полной мере оправдались. В рамках исследований по ранней детекции неоплазм были разработаны сверхчувствительные методы цоДНК-диагностики, которые к настоящему моменту уже достигли предельных показателей аналитических параметров: чувствительности и специфичности выявления опухолеспецифических мутаций. Вместе с тем оказалось, что малые по размеру карциномы не всегда выделяют в кровь достаточное количество ДНК, чтобы в стандартном объеме плазмы, получаемом при заборе крови, оказался хоть один опухолевый геном; а некоторые неоплазмы, по неизвестным причинам, вообще не секретируют цоДНК [1, 2]. С этим связано смещение интереса исследовате-

а proliferation of RNA-based liquid biopsy approaches, complicating standardization and clinical implementation. To date, only a limited number of pioneering studies have undergone independent clinical validation. This review characterizes the current landscape of RNA-based liquid biopsy in lung cancer.

Keywords: liquid biopsy; circulating tumor RNA; prognostic marker; predictive marker; lung cancer; microRNA

For Citation: Aleksandr S. Martianov, Grigory A. Yanus, Ekaterina S. Kuligina, Anna S. Portyanko, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanitov. Circulating tumor RNA-based liquid biopsy for primary noninvasive diagnosis of pulmonary adenocarcinoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 939-948.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-1910

лей в области поиска альтернативных аналитов и методических подходов, которые могут сделать жидкостную биопсию более надежным и универсальным инструментом. Двигаться предлагается в нескольких направлениях:

- оптимизация обстоятельств и методов забора материала (поиск физиологического максимума экскреции ДНК, обеспечение необычно большого объема исследуемой крови ультрафильтрующими устройствами, терапевтические интервенции для увеличения концентрации цоДНК) [3, 4];

- использование «неканонических» биологических жидкостей помимо крови, актуальных для отдельных локализаций первичной опухоли или метастатического очага [5, 6];

- детекция «нестандартных» биомаркеров: циркулирующих внеклеточных везикул, а также их содержимого; активированных опухолью тромбоцитов и измененных экспрессионных профилей лейкоцитов крови, циркулирующих опухолевых клеток, аномальных паттернов метилирования циркулирующих ДНК, свободных бесклеточных мРНК и микроРНК и т. д. [7].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — локализация, в отношении которой накоплен наибольший практический опыт применения жидкостной биопсии. Так, в рутинную практику внедрено определение в плазме крови мутации *EGFR T790M*. Ее появление связано с приобретением *EGFR*-мутантными неоплазмами резистентности к *EGFR*-ингибиторам первого и второго поколения (эрлотиниба, gefitiniba, афатиниба и др.); при этом *T790M*-позитивные

новообразования уязвимы для новой генерации ингибиторов *EGFR* (осимертиниба). Жидкостная биопсия позволяет обойтись без инвазивной процедуры «традиционной» биопсии легкого, но, к сожалению, не всегда является информативной, т.к. зачастую даже крупная опухоль не выделяет в кровь достаточное для анализа количество циркулирующих фрагментов опухолевого генома. В рамках данного обзора мы обсуждаем возможности применения биомаркеров на основе циркулирующих РНК для увеличения чувствительности и специфичности жидкостной биопсии, уделяя особое внимание немелкоклеточному раку легкого.

Общая характеристика циркулирующих РНК опухолевого происхождения

В отличие от ДНК ядерного генома, отдельные молекулы РНК во множестве продуцируются каждой опухолевой клеткой в течение ее жизни. Циркулирующие опухолевые РНК (цоРНК) представлены различными категориями молекул:

- кодирующей мРНК ядерного и митохондриального генома, на основе которой осуществляется синтез белка;
- структурными компонентами рибосом и сплайсосом (рРНК, мяРНК);
- тРНК, транспортирующими отдельные аминокислоты при трансляции;
- короткими интерферирующими РНК, несущими регуляторные функции (микроРНК, пиРНК); не вполне изученными длинными некодирующими и кольцевыми (циркулярными) молекулами РНК.

Паттерны экспрессии ряда РНК (онкогенов, несущих активирующие мутации; регуляторных микроРНК, задействованных в опухолевой трансформации; транскриптов, свойственных ткани происхождения опухоли и др.) обладают опухолевой специфичностью. Следовательно, подобные опухолеспецифичные РНК, высвобождаемые в кровь, и иные биологические жидкости наравне с цоДНК вполне могут быть использованы для детекции новообразований, мониторинга активности опухолевого процесса и для анализа его клинически значимых свойств. Затруднение состоит в том, что РНК представляет собой весьма нестойкий класс биополимеров. Хотя работы, указывающие на присутствие свободно циркулирующей в периферической крови опухолевой мРНК, появились давно, подобные феномены нередко относили к лабораторным артефактам [8]. До недавних пор считалось, что вне клетки «свободная» РНК очень быстро подвергается деградации РНКазами. Исключение, как полагали, составляют микроРНК и кольцевые РНК, устойчивые к этим фермен-

там из-за своей конструкции. Прочие категории транскриптов (в т.ч. транскрипты белок-кодирующих генов) для того, чтобы циркулировать в плазме в сохранным виде, по-видимому, должны быть защищены от ферментативного гидролиза нуклеопротеидными комплексами, быть упакованными в мембранные микровезикулы или адсорбироваться тромбоцитами крови. Вместе с тем недавние исследования указывают на то, что повышенная эфемерность мРНК относительно других представителей «мира РНК» несколько преувеличена. Например, прямое сравнение периода полужизни различных категорий транскриптома при комнатном хранении образца крови показало сопоставимую устойчивость микроРНК и мРНК: 16,4 и 16,42 ± 4,2 ч для мРНК и микроРНК соответственно, а также 24,56 ± 5,2 и 17,46 ± 3,0 ч для кольцевых РНК и длинных некодирующих РНК [9]. Вероятно, определенную предвзятость в суждения по данному вопросу вносит и тот общеизвестный факт, что внутриклеточная деградация мРНК — это жестко регулируемый биологически значимый процесс. Внутри клетки период полужизни белок-кодирующих транскриптов мРНК действительно очень небольшой: зачастую — несколько часов, а иногда он измеряется минутами [10]. Следует, впрочем, отметить, что ранние данные все же свидетельствуют о необычно высокой стабильности, по крайней мере, отдельных микроРНК. К сожалению, подобные методологические работы немногочисленны и представления о «живучести» разных категории циркулирующих РНК опухолевого происхождения до сих пор не вполне аргументированы.

Детекция свободной циркулирующей мРНК

Мнение о недолговечности свободно циркулирующей в крови мРНК долгое время служило абсолютным препятствием на пути ее использования в качестве аналита при жидкостной биопсии, однако в последние несколько лет это ограничение поставлено под вопрос рядом исследований. В частности, зафиксировано постоянное присутствие в плазме крови различных тканеспецифичных транскриптов и изменение их концентрации при патологических процессах (нейроглиальные транскрипты у лиц с болезнью Альцгеймера, транскрипты, специфичные для гепатоцитов при жировой дистрофии печени, и т.д.) [11]. В работе Larson и соавт. [12] была продемонстрирована возможность детекции соответствующих тканеспецифичных транскриптов в плазме пациентов с раком легкого (РЛ) и раком молочной железы (РМЖ). Оказалось, что при условии строгого соблюдения техники забора и хранения биоматериала, а также устранения

«шума» (транскриптов клеток гемопоэтического происхождения, рРНК и митохондриальных РНК) RNAseq выявляет около 20 циркулирующих транскриптов, которые позволяют отличить образцы пациентов от образцов, взятых у здоровых людей. Были обнаружены отдельные мРНК, которые дифференциально экспрессировались в опухолях и в плазме от больных различными подтипами рака. Как и ожидалось, на возможность детекции транскрипта в плазме влиял не только суммарный объем опухоли, но и интенсивность экспрессии соответствующего гена. Наконец, экспрессионный профиль плазмы в данной работе качественно не отличался от экспрессионного профиля экзосом [12]. На самом деле, возможно, нет необходимости прилагать усилия к селекции для анализа транскриптов исключительно опухолевого происхождения. «Реактивные» изменения в транскриптоме иммунных клеток, прослеживаемые в пуле свободно циркулирующих мРНК, тоже могут помочь выявить онкологических больных [13].

В характеристику «опухолевого» транскриптома плазмы также вносят вклад экспрессионные особенности стромы, эндотелиоцитов, привлеченных в опухолевый очаг макрофагов, и т.д. В таких случаях при анализе динамики концентрации транскриптов после циторедуктивной операции желательнее все же дифференцировать вероятный источник происхождения мРНК и делать поправку на уровень резидуальной подпороговой экспрессии РНК-маркеров [14].

Интересными представляются попытки выявить в крови пациентов транскрипты крупных повторяющихся элементов генома (прежде всего, ретротранспозонов LINE-1), которые почти не подлежат транскрипции в норме, но начинают экспрессироваться и восстанавливать свои мобильные свойства в различных опухолях [15]. Здесь, впрочем, исследования наталкиваются на гетерогенность опухолей даже одной и той же локализации в отношении степени активации мобильных генетических элементов. Для НМРЛ, к примеру, это явление в наибольшей степени характерно для *KRAS G12C*-позитивных неоплазм [16].

Важная черта жидкостной биопсии на основе анализа транскриптома плазмы — это отсутствие необходимости априорного знания о мутационном статусе «материнской» опухоли. Поэтому потенциально, за счет расширения панели РНК-маркеров, можно решать такие задачи, как ранняя детекция опухоли, уточнение сомнительного радиологического диагноза, мониторинг опухолевого процесса «в реальном времени» даже в отсутствие типичных «драйверных» мутаций. В этом плане показательна недавняя работа, доказавшая возможность динамической оценки отве-

та на лечение, выявления скрытых очагов опухоли, прогностически значимого «молекулярного стадирования» меланомы на основании анализа всего четырех опухолеспецифичных мРНК в плазме, без учета мутационного статуса меланом [14]. Хотя опыт применения циркулирующих опухолевых мРНК (цомРНК) для мониторинга опухолевого роста невелик, имеются сообщения о сопоставимом потенциале цодНК и цомРНК в роли анализа для решения задач такого рода. В данном исследовании было обнаружено, что уровень циркулирующей в плазме мРНК PD-L1 коррелирует с экспрессией этой иммунной молекулы в опухолевом очаге, а также с ответом на иммунотерапию [17].

Поиск клинически значимых микромутаций в генах *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* в рамках жидкостной биопсии, как правило, базируется на анализе цодНК, но с тем же успехом этот тест можно выполнять и на уровне транскриптов. В других случаях использование в роли анализа цомРНК имеет явные преимущества. Так, например, детекция хромосомных перестроек, таких как транслокации *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK*, на уровне ДНК затруднен изменчивостью точек разрыва при образовании химерных генов. Обнаружение химерных транскриптов технически гораздо проще. В недавней работе анализировались циркулирующие гибридные транскрипты, ассоциированные с транслокацией *ALK* — их удалось выявлять у 30 % больных с *ALK*-позитивным НМРЛ до начала лечения [18]. Другое исследование дало еще более оптимистичную оценку чувствительности данного теста — удалось выявить до 77,8 % «плазма-позитивных» случаев среди хемонаивных больных и пациентов с прогрессированием *ALK*-позитивных неоплазм [19]. Важно подчеркнуть, что в обеих работах, РНК-тест намного опережал по чувствительности анализ цодНК.

Свободно циркулирующие микроРНК и другие некодирующие транскрипты

МикроРНК — особый класс коротких цепочек олигорибонуклеотидов (19–24 н), основная функция которых состоит в посттранскрипционной регуляции экспрессии. В типичном случае зрелая микроРНК входит в состав РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (*RNA-induced silencing complex*, RISC) и может связываться с различными мРНК, имеющими в своем составе нуклеотидную последовательность, комплементарную активному участку данной микроРНК. Кроме этого классического способа функционирования, микроРНК могут участвовать и в регуляции транскрипции, взаимодействовать с различными белками вне

комплекса RISC. Описаны случаи, когда связывание микроРНК с мРНК способствовало, наоборот, активации трансляции [20]. В настоящее время известно более 3 000 микроРНК, причем экспрессия многих из них ткане- и опухоеспецифична [21]. Существуют онкогенные и антионкогенные микроРНК, а также микроРНК, значение которых для канцерогенеза меняется на противоположное в зависимости от посттранскрипционных химических модификаций [22] или в зависимости от опухолевой локализации (например, *miR-146a-5p* [23]).

Считается, что микроРНК очень устойчивы к изменению условий среды и практически не поддаются воздействию РНКаз. Это происходит вследствие того, что микроРНК образуют чрезвычайно стабильные рибонуклеопротеидные комплексы с компонентами RISC. Они могут активно секретироваться клеткой, а могут высвобождаться из нее в ходе клеточной гибели; микроРНК выявляются во всех биологических жидкостях, как в свободном виде, так и в составе внеклеточных везикул. Неудивительно, что в самом скором времени после открытия роли микроРНК их постарались использовать в качестве маркеров для детекции и мониторинга опухолевого процесса. Тем не менее, годы последующего интенсивного изучения пока не привели к созданию диагностических методик, общепризнанных научным сообществом. За период 2012–2020 гг. было предложено не менее 14 панелей микроРНК (от 2 до 34 маркеров) для раннего выявления НМРЛ, мониторинга ответа на лечение, дифференциальной диагностики узлов, выявляемых у курильщиков при помощи низкодозной КТ [24]. Однако лишь отдельные маркерные микроРНК (*miR-let-7b-5p*, *miR-214-3p*, *miR-126*, *miR-140-5p*, *miR-142-3p*, *miR-148a-3p*, *miR-17*, *miR-30b-5p*, *miR-30c-5p*, *miR-486-5p*, *miR-92a-3p*, *miR-566*, *miR-let-7a-5p*) удалось валидировать хотя бы дважды, независимыми исследованиями [25–27]. Помимо этого, технологические затруднения, связанные с выделением микроРНК, и сложность стандартизации методик оценки экспрессии этих биомаркеров также препятствуют внедрению микроРНК-диагностики в рутинную практику. Возможный прорыв в данном направлении ожидают в связи с разработкой новых сверхчувствительных методик детекции микроРНК [28].

В качестве альтернативного подхода продолжают появляться работы, направленные на поиски диагностически значимых сигнатур на базе анализа всего пула циркулирующих микроРНК. Так, в недавнем крупном исследовании, включившем более 3 000 больных РЛ и онкологически здоровых контролей, для дифференциации групп была использована панель

из 15 диагностически значимых микроРНК; чувствительность этой сигнатуры оказалась равной 82,8 %, а специфичность — 93,5 %. Анализ подгруппы больных РЛ на ранних стадиях (I–II стадии) продемонстрировал чувствительность 76,3 % и специфичность 97,5 % [29]. Другое исследование (> 3 500 участников) обнаружило удивительно высокие аналитические показатели (99 % чувствительность и специфичность) для панели всего лишь из двух микроРНК-маркеров, ранее не упоминавшихся в качестве диагностически значимых локусов для НМРЛ (*miR-1268b*, *miR-6075*) [30]. Еще одно крупное исследование японского консорциума, посвященное ранней детекции различных опухолевых локализаций, показало, что для достижения приемлемой точности (90 %) требуется анализ больших панелей микроРНК-маркеров, включающих не менее 100 позиций [31]. Недавний метаанализ 80 работ, посвященных использованию микроРНК-маркеров для жидкостной биопсии при НМРЛ, подтвердил относительно высокую чувствительность и специфичность *miR-10*, *miR-19*, *miR-20*, *miR-21*, *miR-146*, а также комбинации из трех маркеров (*miR-210*, *miR-31* и *miR-21*) [32].

Еще одна категория некодирующей РНК, относительно устойчивой в биологических средах организма — это кольцевые молекулы РНК, специфический подтип длинных некодирующих РНК. Последние представляют собой транскрипты длиной более 200 п.н., функции которых чрезвычайно разнообразны: регуляция конформации хроматина, процессов транскрипции, сплайсинга, трансляции и локализации белков; некоторые из них могут участвовать в ответе на повреждение ДНК, передаче сигналов от цитокинов, метаболизме глюкозы и др. [33].

Кольцевые РНК первоначально считались продуктами ошибочного сплайсинга, лишены биологической функции. Они и в самом деле возникают при сшивании между собой 5' и 3' концов фрагмента линейного транскрипта в ходе созревания мРНК: образуется кольцевая молекула, включающая в себя один или несколько экзон/интронов. Однако генерация кольцевых РНК неслучайна, зачастую они стабильно продуцируются определенными типами клеток, в т.ч. опухолевыми, и способны выполнять ряд функций, основной из которых является регулируемое временное депонирование микроРНК [7]. Подобные молекулы могут также контролировать процесс альтернативного сплайсинга и экспрессию «канонических» линейных транскриптов локуса, из которого они происходят сами; связываться с белками, депонируя их, стабилизируя белковые комплексы или даже маркируя белки, подлежащие протеасомной деградации [34].

Ряд кольцевых РНК (например, *circCDR1-AS*, *circHIPK3*, *circFNDC3B*, *circPCMTD1*, *circRHOTB3*, *circFAM13B*, *circMAN1A2*) вовлечены в молекулярный патогенез НМРЛ, и часть из них можно выявить в плазме больных [35]. Так, в исследовании, включавшем 231 пациента с РЛ и 41 здорового донора, обнаружение в плазме высокой концентрации кольцевой РНК *hsa_circ_0000190* позволило разделить пациентов от здоровых лиц с чувствительностью 90 и специфичностью 90,2 % (для опухолей I–II стадии эти показатели составили 81,5 и 97,6 % соответственно). Оказалось, что динамика уровня *hsa_circ_0000190* в плазме отражает ответ на противоопухолевую терапию НМРЛ, причем изначальный высокий уровень данной молекулы являлся неблагоприятным прогностическим маркером [36]. *Hsa_circ_0000190* обладает сайтами связывания для ряда антионкогенных микроРНК (*miR-767-5p*, *miR-382-5p*, *miR-382-3p*, *miR-1299*, *miR-142-5p*), ее экспрессия ассоциирована с активацией каскада *EGFR-RAS-MAPK* и повышением продукции растворимого PD-L1 [37, 36]. Надо отметить, что независимая верификация диагностической значимости *hsa_circ_0000190* пока не проведена. Небольшое пилотное исследование указало на еще одну кандидатную молекулу — *CircFOXPI*, чьими мишенями служат микроРНК *miR-370-3p* и *miR-18a-5p* [38]. Существуют попытки использования комбинаций кольцевых РНК для неинвазивного выявления НМРЛ, например, детекция гиперэкспрессии в плазме *circ_0005962* и *circ_0086414* указывала на наличие у донора НМРЛ с 77,8 %-ной чувствительностью и 72,2 % специфичностью, при этом экспрессия *circ_0086414* сильнее повышалась у пациентов с EGFR-позитивными опухолями [39]. Кольцевые РНК могут косвенно свидетельствовать о наличии в опухоли клинически значимых мутаций: так, клетки НМРЛ с транслокацией *ALK* служат источником циркулирующего кольцевого транскрипта химерного гена *F-circEA*. В пионерской работе, посвященной *F-circEA*, данный транскрипт удалось выявить в плазме 83 % пациентов с вариантом 3b-транслокации *EML4-ALK* (но не с иными вариантами транслокации) [40]. Обнаружение гиперэкспрессии кольцевой РНК *circ_0082002* (*circMET*) в плазме указывало на амплификацию/повышенную экспрессию *MET* в опухолях [41]. К сожалению, у пациентов с утратой 14 экзона в гене *MET* данный маркер авторами исследования не оценивался. Интересная категория работ касается выявления предикторов эффективности/длительности ответа на таргетную терапию у пациентов с соответствующими мутационными мишенями. Так, рост концентрации *circ_0109320* в плазме больных EGFR-позитивным НМРЛ оказался связан

с увеличенным временем без прогрессирования на фоне терапии гефитинибом [42].

Помимо кольцевых РНК, в качестве маркеров могут рассматриваться и иные длинные некодирующие РНК. Интересна недавняя работа, в которой аномальная экспрессия различных длинных некодирующих транскриптов выявлялась даже в конденсате выдыхаемых водяных паров у больных НМРЛ [43].

РНК-маркеры в составе внеклеточных везикул

Наиболее распространенным видом неинвазивного анализа транскриптома опухоли являются исследования РНК-маркеров, заключенных в мембранные пузырьки — везикулы. Внеклеточные везикулы подразделяют на три основные категории, различные по размеру и биологическому происхождению: экзосомы (30–200 нм), микровезикулы (100–1000 нм), апоптотические тельца (> 1 000 нм) [44]. Созревание экзосом происходит внутри клетки, микровезикулы — результат выпячивания мембраны клетки с последующим «отшнуровыванием» пузырька с частью цитоплазмы. Наконец, апоптотические тельца — продукт программируемой гибели клетки. Все три указанные категории циркулирующих бесклеточных элементов содержат нуклеиновые кислоты. Несмотря на различный биогенез, четкую границу между экзосомами и микровезикулами провести сложно, как на уровне функциональных различий, так и на уровне детекции [45]. Эти элементы, по-видимому, выполняют функцию передачи межклеточных сигналов. Хотя поглощение экзосом может иметь и неспецифический характер, на мембране экзосомы имеются специализированные интегринавые белки, позволяющие нацелить экзосому на преимущественное слияние с определенным типом клеток. Экзосомы способны проходить через мембрану некоторых клеток транзитом, не высвобождая содержимое; они встречаются во всех биологических жидкостях организма. Помимо наличия на их мембране и в цитоплазме белковых цитокинов, они могут содержать все известные категории РНК в своем составе, в т.ч. регуляторные микроРНК и мРНК.

Для выделения экзосом и микровезикул из крови применяют методики, основанные на ультрацентрифугировании, фильтрации, иммунопреципитации, прохождении через различные сортирующие микрофлюидные устройства и т.д. [46]. Несмотря на все усилия по стандартизации, методическое разнообразие, по-видимому, все еще затрудняет сопоставление результатов, полученных различными исследовательскими группами.

До сих пор не вполне ясно, насколько велика физиологическая роль экзосомного сигналинга в патогенезе опухолей. Установлено, что раковые клетки секретируют значительное количество экзосом/микровезикул, содержащих опухолеспецифичные транскрипты. В частности, экзосомы, выделенные *in vitro* устойчивыми к гефитинибу клетками, передают свойство резистентности гефитиниб-чувствительным клеткам [47].

Есть ряд работ, в рамках которых клинически значимые транслокации выявлялись за счет изучения транскриптома внеклеточных везикул. Так, по некоторым данным, чувствительность теста, основанного на определении химерных транскриптов *ALK* в экзосомах при помощи количественной или цифровой капельной ПЦР (ddPCR), составляет 50 %. Более того, у 98 % пациентов, демонстрировавших объективный ответ на кризотиниб или стабилизацию заболевания, в экзосомальной РНК перестают выявляться транслокации [48]. Еще одна работа продемонстрировала возможность проследить ответ *EGFR*-позитивного НМРЛ на таргетную терапию с помощью анализа экзосомальных транскриптов *EGFR*: в этих препаратах обнаруживались не только исходные активирующие мутации *EGFR*, но и мутация резистентности T790M; представленность мутантных транскриптов коррелировала с клиническим течением заболевания у 80 % пациентов [49]. В данном эксперименте эффективность детекции мутаций в РНК экзосом была выше, чем в циркулирующей опухолевой ДНК. Существуют работы, в которых сочетался анализ мутации T790M в гене *EGFR* в цДНК, а также в РНК и ДНК экзосом — утверждается, что аналитические показатели комбинированного теста (92 % — чувствительность, 89 % — специфичность) превышают таковые для однокомпонентных подходов [50].

В экзосомах выявляют и специфичные для опухоли некодирующие РНК. В качестве примера можно привести длинную некодирующую РНК *RP5-977B1*, детекция которой в экзосомах позволила отличить больных НМРЛ I–II стадии от здоровых лиц и пациентов с туберкулезом легких с чувствительностью 80,5–81,8 % и специфичностью 75,3–77,5 % (в данное исследование вошло несколько сотен пациентов и онкологически здоровых лиц). Кроме того, высокая экспрессия *RP5-977B1* оказалась маркером плохого прогноза. Важно, что данная молекула в основном переносится экзосомами, почти не встречаясь в сыворотке крови в свободном виде [51]. Представляет интерес находка китайских исследователей, выяснивших, что экзосомальная экспрессия кольцевой РНК *circ_0002130* ассоциирована с резистентностью к осимертину: лишь ничтожная доля пациентов с вы-

сокой экспрессией этого маркера ответила на терапию [52]. Предположительно, роль данного транскрипта связана с инактивацией микроРНК *miR-498*. По результатам другого исследования, известная длинная некодирующая РНК *HOTTIP* оказалась хорошим экзосомальным маркером для мониторинга ответа НМРЛ на лечение и раннего выявления рецидивов [53]. Нужно, наконец, отметить, что экзосомы опухолевого происхождения могут в избытке обнаруживаться не только в крови, но и в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (смыве) и т.д. [54].

РНК-маркеры в клетках, циркулирующих в кровяном русле

Ранние работы по жидкостной биопсии рассматривали появление в крови цоРНК в качестве возможного суррогата детекции циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) [55]. На данный момент для целенаправленной изоляции ЦОК разработаны и одобрены специальные методы, например, с помощью иммуномагнитной системы CellSearch, распознающей эпителиальные клетки по маркеру EpCAM. Однако количественная ПЦР тканеспецифичных транскриптов все же иногда используется для приблизительного подсчета численности ЦОК в крови, а этот параметр, как известно, является универсальным неблагоприятным прогностическим маркером, в т.ч. и для НМРЛ [56]. В ЦОК, по определению, сохраняется опухолевый транскриптом, поэтому принципиально все клинически значимые мутации в циркулирующих клетках НМРЛ можно определять, анализируя соответствующие транскрипты, однако примеров таких работ практически не существует.

Достаточно новое направление — анализ транскриптома тромбоцитов, «обученных» опухолью (*tumor-educated platelets*). Несмотря на то, что тромбоциты представляют собой безъядерные производные мегакариоцитов, аппарат трансляции в них остается интактным и остаточные транскрипты цитоплазмы достаточно долго служат матрицей для синтеза белка. Помимо собственных транскриптов мегакариоцитарного происхождения, тромбоциты способны захватывать свободные экзогенные цоРНК, а также РНК экзосом. В транскриптоме тромбоцитов, взятых от онкологических пациентов, обнаруживаются различные транскрипты опухолевого происхождения и могут наблюдаться изменения в сплайсинге некоторых «собственных» мРНК. Так, одно из первых исследований в этом направлении показало большую чувствительность определения химерных транскриптов *EML4-ALK* в тромбоцитах, 22/34 (65 %) по сравнению с анализом свободно циркулирующих транскрип-

тов плазмы, 3/14 (21 %). Неожиданно выяснилось, что у пациентов с *ALK*-позитивным статусом тромбоцитов ответ на кризотиниб оказался необычно краткосрочным [57].

Существуют работы, в которых в качестве маркера для ранней диагностики НМРЛ избраны отдельные мРНК [58], небольшие панели РНК тромбоцитов [59] или экспрессионные профили. К числу последних относится пионерское исследование 2015 г., в котором разработанный авторами классификатор насчитывал более 1 000 РНК, а опухоли различных локализаций (в т.ч. НМРЛ) выявлялись с чувствительностью 97 и специфичностью 94 % [60]. Более новая версия теста, основанная на анализе 881 транскрипта, была недавно протестирована на крупной когорте больных НМРЛ различных стадий [61].

Эффективность анализа транскриптома тромбоцитов для различных опухолевых локализаций сильно различается, при этом значительная часть трудностей связана не с техническими нюансами, а с проблемой интерпретации полученных результатов. В этой связи современной альтернативой классическим биостатистическим методам является привлечение различных алгоритмов машинного обучения и/или нейросетей [60, 61].

Заключение

РНК-маркеры, используемые в целях жидкостной биопсии, чрезвычайно разнообразны по структуре, размеру, биологическим и функциональным свойствам; к числу потенциально пригодных анализов относятся как свободно циркулирующие в крови РНК, так и «защищенные» транскрипты, находящиеся в составе клеток и внеклеточных везикул. Неудивительно, что в данной области существует большое разнообразие методик преаналитической обработки материала, экстракции РНК, оценки экспрессии, секвенирования, с трудом поддающихся стандартизации. Несмотря на значительные перспективы применения РНК-маркеров для жидкостной биопсии, ни один из них на данный момент не получил широкого признания. Примеры независимой валидации диагностической ценности каких-либо единичных цоРНК или РНК-панелей, а также успешного повторного применения «кандидатных» молекул в роли биомаркеров пока остаются редкостью. К исключениям относятся попытки анализа транскриптов генов-мишеней таргетных препаратов, применяемых для лечения НМРЛ с драйверными мутациями (*EGFR*). Важно подчеркнуть, что отдельные цоРНК-тесты могут превосходить по своим аналитическим показателям соответствующие стандартные варианты жидкостной биопсии на основе

цоДНК; в первую очередь это касается детекции циркулирующих химерных транскриптов, ассоциированных с клинически значимыми транслокациями (например, *ALK*). Очевидно, что быстрое накопление данных в этом направлении не может не привести к их дальнейшей систематизации и появлению методов неинвазивной РНК-диагностики, все же пригодных для рутинного клинического использования.

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 № 23-45-10038.

Funding

This research was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 23-45-10038).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

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

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J., et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 224ra224.-DOI: 10.1126/scitranslmed.3007094.
2. Kuligina E.S., Meerovich R., Zagorodnev K.A., et al. Content of circulating tumor DNA depends on the tumor type and the dynamics of tumor size, but is not influenced significantly by physical exercise, time of the day or recent meal. *Cancer Genet.* 2021; 256-257: 165-178.-DOI: 10.1016/j.cancergen.2021.05.014.
3. Kuligina E., Moiseyenko F., Belukhin S., et al. Tumor irradiation may facilitate the detection of tumor-specific mutations in plasma. *World J Clin Oncol.* 2021; 12(12): 1215-1226.-DOI: 10.5306/wjco.v12.i12.1215.
4. Downs B.M., Hoang T.M., Cope L. Increasing the capture rate of circulating tumor DNA in unaltered plasma using passive microfluidic mixer flow cells. *Langmuir.* 2023; 39(9): 3225-3234.-DOI: 10.1021/acs.langmuir.2c02919.
5. Tong F., Tang G., Wang X. Characteristics of human and microbiome RNA profiles in saliva. *RNA Biol.* 2023; 20(1): 398-408.-DOI: 10.1080/15476286.2023.2229596.
6. Tsakonas G., Tadigotla V., Chakraborty S.K., et al. Cerebrospinal fluid as a liquid biopsy for molecular characterization of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2023; 182: 107292.-DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107292.

7. Zhao X., Zhong Y., Wang X., et al. Advances in circular RNA and its applications. *Int J Med Sci.* 2022; 19(6): 975-985.-DOI: 10.7150/ijms.71840.
8. Kopreski M.S., Benko F.A., Kwak L.W., Gocke C.D. Detection of tumor messenger RNA in the serum of patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res.* 1999; 5(8): 1961-5.
9. Wang C., Liu H. Factors influencing degradation kinetics of mRNAs and half-lives of microRNAs, circRNAs, lncRNAs in blood in vitro using quantitative PCR. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 7259.-DOI: 10.1038/s41598-022-11339-w.
10. Sharova L.V., Sharov A.A., Nedorezov T., et al. Database for mRNA half-life of 19 977 genes obtained by DNA microarray analysis of pluripotent and differentiating mouse embryonic stem cells. *DNA Res.* 2009; 16(1): 45-58.-DOI: 10.1093/dnares/dsn030.
11. Vorperian S.K., Moufarrej M.N., Tabula Sapiens Consortium, Quake S.R. Cell types of origin of the cell-free transcriptome. *Nat Biotechnol.* 2022; 40(6): 855-861.-DOI: 10.1038/s41587-021-01188-9.
12. Larson M.H., Pan W., Kim H.J., et al. A comprehensive characterization of the cell-free transcriptome reveals tissue- and subtype-specific biomarkers for cancer detection. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 2357.-DOI: 10.1038/s41467-021-22444-1.
13. Chen S., Jin Y., Wang S., et al. Cancer type classification using plasma cell-free RNAs derived from human and microbes. *Elife.* 2022; 11: e75181.-DOI: 10.7554/eLife.75181.
14. Albrecht L.J., Höwner A., Griewank K., et al. Circulating cell-free messenger RNA enables non-invasive pan-tumour monitoring of melanoma therapy independent of the mutational genotype. *Clin Transl Med.* 2022; 12(11): e1090.-DOI: 10.1002/ctm2.1090.
15. Reggiardo R.E., Maroli S.V., Peddu V., et al. Profiling of repetitive RNA sequences in the blood plasma of patients with cancer. *Nat Biomed Eng.* 2023; 7(12): 1627-35.-DOI: 10.1038/s41551-023-01081-7.
16. Khojah R., Reggiardo R.E., Ozen M., et al. Extracellular RNA signatures of mutant KRAS(G12C) lung adenocarcinoma cells. bioRxiv. 2022.-DOI: 10.1101/2022.02.23.481574.
17. Raez L.E., Danenberg K., Sumarriva D., et al. Using cfRNA as a tool to evaluate clinical treatment outcomes in patients with metastatic lung cancers and other tumors. *Cancer Drug Resist.* 2021; 4(4): 1061-1071.-DOI: 10.20517/cdr.2021.78.
18. Heeke S., Benzaquen J., Vallee A., et al. Detection of ALK fusion transcripts in plasma of non-small cell lung cancer patients using a novel RT-PCR based assay. *Ann Transl Med.* 2021; 9(11): 922.-DOI: 10.21037/atm-20-7900.
19. Hasegawa N., Kohsaka S., Kurokawa K., et al. Highly sensitive fusion detection using plasma cell-free RNA in non-small-cell lung cancers. *Cancer Sci.* 2021; 112(10): 4393-4403.-DOI: 10.1111/cas.15084.
20. Dragomir M.P., Knutsen E., Calin G.A. Classical and non-canonical functions of miRNAs in cancers. *Trends Genet.* 2022; 38(4): 379-394.-DOI: 10.1016/j.tig.2021.10.002.
21. Huang H.Y., Lin Y.C., Cui S., et al. miRTarBase update 2022: an informative resource for experimentally validated miRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res.* 2022; 50(D1): D222-D230.-DOI: 10.1093/nar/gkab1079.
22. Wang C., Ding M., Xia M., et al. A five-miRNA panel identified from a multicentric case-control study serves as a novel diagnostic tool for ethnically diverse non-small-cell lung cancer patients. *EBioMedicine.* 2015; 2(10): 1377-85.-DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.07.034.
23. Iacona J.R., Lutz C.S. miR-146a-5p: Expression, regulation, and functions in cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2019; 10(4): e1533.-DOI: 10.1002/wrna.1533.
24. Dama E., Colangelo T., Fina E., et al. Biomarkers and lung cancer early detection: State of the art. *Cancers (Basel).* 2021; 13(15): 3919.-DOI: 10.3390/cancers13153919.
25. Sozzi G., Boeri M., Rossi M., et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study. *J Clin Oncol.* 2014; 32(8): 768-73.-DOI: 10.1200/JCO.2013.50.4357.
26. Wozniak M.B., Scelo G., Muller D.C., et al. Circulating MicroRNAs as non-invasive biomarkers for early detection of non-small-cell lung cancer. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0125026.-DOI: 10.1371/journal.pone.0125026.
27. Ying L., Du L., Zou R., et al. Development of a serum miRNA panel for detection of early stage non-small cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(40): 25036-25042.-DOI: 10.1073/pnas.2006212117.
28. Chen C., Wang J., Lu D., et al. Early detection of lung cancer via biointerference-free, target microRNA-triggered core-satellite nanocomposites. *Nanoscale.* 2022; 14(22): 8103-8111.-DOI: 10.1039/d1nr07670a.
29. Fehlmann T., Kahraman M., Ludwig N., et al. Evaluating the use of circulating microRNA profiles for lung cancer detection in symptomatic patients. *JAMA Oncol.* 2020; 6(5): 714-723.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0001.
30. Asakura K., Kadota T., Matsuzaki J, et al. A miRNA-based diagnostic model predicts resectable lung cancer in humans with high accuracy. *Commun Biol.* 2020; 3(1): 134.-DOI: 10.1038/s42003-020-0863-y.
31. Matsuzaki J., Kato K., Oono K., et al. Prediction of tissue-of-origin of early stage cancers using serum miRNomes. *JNCI Cancer Spectr.* 2023; 7(1): pkac080.-DOI: 10.1093/jncics/pkac080.
32. Yi M., Liao Z., Deng L., et al. High diagnostic value of miRNAs for NSCLC: quantitative analysis for both single and combined miRNAs in lung cancer. *Ann Med.* 2021; 53(1): 2178-2193.-DOI: 10.1080/07853890.2021.2000634.
33. Mattick J.S., Amaral P.P., Carninci P., et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023; 24(6): 430-447.-DOI: 10.1038/s41580-022-00566-8.
34. Choi S.S., Kim S.E., Oh S.Y., Ahn Y.H. Clinical implications of circulating circular RNAs in lung cancer. *Biomedicine.* 2022; 10(4): 871.-DOI: 10.3390/biomedicine10040871.
35. Zhao S., Li S., Liu W., et al. Circular RNA signature in lung adenocarcinoma: A MiOncoCirc database-based study and literature review. *Front Oncol.* 2020; 10: 523342.-DOI: 10.3389/fonc.2020.523342.
36. Luo Y.H., Yang Y.P., Chien C.S., et al. Circular RNA hsa_circ_0000190 facilitates the tumorigenesis and immune evasion by upregulating the expression of soluble PD-L1 in non-small-cell lung cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1): 64.-DOI: 10.3390/ijms23010064.
37. Ishola A.A., Chien C.S., Yang Y.P., et al. Oncogenic circRNA C190 promotes non-small cell lung cancer via modulation of the EGFR/ERK pathway. *Cancer Res.* 2022; 82(1): 75-89.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1473.
38. Luo Y., Zhang Q., Lv B., et al. CircFOXPI: A novel serum diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2022; 37(1): 58-65.-DOI: 10.1177/17246008211073151.

39. Liu X.X., Yang Y.E., Liu X., et al. A two-circular RNA signature as a noninvasive diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma. *J Transl Med.* 2019; 17(1): 50.-DOI: 10.1186/s12967-019-1800-z.
40. Tan S., Gou Q., Pu W., et al. Circular RNA F-circEA produced from EML4-ALK fusion gene as a novel liquid biopsy biomarker for non-small cell lung cancer. *Cell Res.* 2018; 28(6): 693-695.-DOI: 10.1038/s41422-018-0033-7.
41. Bersani F., Picca F., Morena D., et al. Swarm intelligence-enhanced detection of non-small-cell lung cancer using tumor-educated platelets. *Cancer Cell.* 2017; 32(2): 238-252. e9.-DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.004.
42. Liu Y.T., Han X.H., Xing P.Y., et al. Circular RNA profiling identified as a biomarker for predicting the efficacy of Gefitinib therapy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2019; 11(5): 1779-1787.-DOI: 10.21037/jtd.2019.05.22.
43. Vardarlı A., Ozgur S., Goksel T., et al. Conversion of specific lncRNAs to biomarkers in exhaled breath condensate samples of patients with advanced stage non-small-cell lung cancer. *Front Genet.* 2023; 14: 1200262.-DOI: 10.3389/fgene.2023.1200262.
44. Gurung S., Perocheau D., Touramanidou L., Baruteau J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun Signal.* 2021; 19(1): 47.-DOI: 10.1186/s12964-021-00730-1.
45. Jeppesen D.K., Fenix A.M., Franklin J.L., et al. Reassessment of Exosome Composition. *Cell.* 2019; 177(2): 428-445.e18.-DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.029.
46. Wang X., Xia J., Yang L., et al. Recent progress in exosome research: isolation, characterization and clinical applications. *Cancer Gene Ther.* 2023; 30(8): 1051-1065.-DOI: 10.1038/s41417-023-00617-y.
47. Wei S.L., Ye J.J., Sun L., et al. Exosome-derived circKIF20B suppresses gefitinib resistance and cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell Int.* 2023; 23(1): 129.-DOI: 10.1186/s12935-023-02974-y.
48. Sánchez-Herrero E., Campos-Silva C., Cáceres-Martell Y., et al. ALK-fusion transcripts can be detected in extracellular vesicles (EVs) from nonsmall cell lung cancer cell lines and patient plasma: toward EV-based noninvasive testing. *Clin Chem.* 2022; 68(5): 668-679.-DOI: 10.1093/clinchem/hvac021.
49. Purcell E., Owen S., Prantzas E., et al. Epidermal growth factor receptor mutations carried in extracellular vesicle-derived cargo mirror disease status in metastatic non-small cell lung cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 724389.-DOI: 10.3389/fcell.2021.724389.
50. Castellanos-Rizaldos E., Grimm D.G., Tadigotla V., et al. Exosome-based detection of EGFR T790M in plasma from non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(12): 2944-2950.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3369.
51. Min L., Zhu T., Lv B., et al. Exosomal lncRNA RP5-977B1 as a novel minimally invasive biomarker for diagnosis and prognosis in non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2022; 27(6): 1013-1024.-DOI: 10.1007/s10147-022-02129-5.
52. Ma J., Qi G., Li L. A novel serum exosomes-based biomarker hsa_circ_0002130 facilitates osimertinib-resistance in non-small cell lung cancer by sponging miR-498. *Onco Targets Ther.* 2020; 13: 5293-5307.-DOI: 10.2147/OTT.S243214.
53. Han B., Marrades R.M., Viñolas N., et al. Monitoring HOTTIP levels on extracellular vesicles for predicting recurrence in surgical non-small cell lung cancer patients. *Transl Oncol.* 2021; 14(8): 101144.-DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101144.
54. He X., Park S., Chen Y., Lee H. Extracellular vesicle-associated miRNAs as a biomarker for lung cancer in liquid biopsy. *Front Mol Biosci.* 2021; 8: 630718.-DOI: 10.3389/fmolb.2021.630718.
55. Chen T.F., Jiang G.L., Fu X.L., et al. CK19 mRNA expression measured by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in the peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer treated by chemo-radiation: an independent prognostic factor. *Lung Cancer.* 2007; 56(1): 105-114.-DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.11.006.
56. Jin F., Zhu L., Shao J., et al. Circulating tumour cells in patients with lung cancer universally indicate poor prognosis. *Eur Respir Rev.* 2022; 31(166): 220151.-DOI: 10.1183/16000617.0151-2022.
57. Nilsson R.J., Karachaliou N., Berenguer J., et al. Rearranged EML4-ALK fusion transcripts sequester in circulating blood platelets and enable blood-based crizotinib response monitoring in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(1): 1066-75.-DOI: 10.18632/oncotarget.6279.
58. Dong X., Song X., Ding S., et al. Tumor-educated platelet SNORD55 as a potential biomarker for the early diagnosis of non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2021; 12(5): 659-666.-DOI: 10.1111/1759-7714.13823.
59. Goswami C., Chawla S., Thakral D., et al. Molecular signature comprising 11 platelet-genes enables accurate blood-based diagnosis of NSCLC. *BMC Genomics.* 2020; 21(1): 744.-DOI: 10.1186/s12864-020-07147-z.
60. Best M.G., Sol N., Kooi I., et al. RNA-Seq of tumor-educated platelets enables blood-based pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics. *Cancer Cell.* 2015; 28(5): 666-676.-DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.018.
61. Antunes-Ferreira M., D'Ambrosi S., Arkani M., et al. Tumor-educated platelet blood tests for non-small cell lung cancer detection and management. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 9359.-DOI: 10.1038/s41598-023-35818-w.

Поступила в редакцию / Received / 27.10.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.11.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Александр Сергеевич Мартынов / Aleksandr S. Martianov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-8328>.

Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.

Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina Sh. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.

Анна Сергеевна Портянко / Anna S. Portyanko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-117X>.

Александр Викторович Того / Alexandr V. Togo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.





© В.Ю. Старцев¹, Г.В. Кондратьев¹, К.А. Мальцев^{1,2}

Метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы: роль доцетаксела в трехкомпонентной схеме терапии

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vladimir Yu. Startsev¹, Gleb V. Kondratyev¹, Kirill A. Maltsev^{1,2}

Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: The Role of Docetaxel in Triple-Therapy Regimens

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В последние годы достигнуты значительные успехи в разработке новых системных методов лечения пациентов с метастатическим раком предстательной железы. В обзорной статье приведены результаты основных исследований по лекарственной терапии с применением доцетаксела у пациентов с метастатическим раком предстательной железы (РПЖ) с анализом действия препаратов, одобренных для клинического применения. Данный обзор — оценка «серых», недостаточно изученных вопросов применения доцетаксела при РПЖ с использованием новых данных.

Материалы и методы. Выполнен анализ публикаций отечественных и иностранных издателей (учебники, статьи, клинические исследования, системные метаанализы) с 2015 по 2024 г. о роли доцетаксела в трехкомпонентной схеме лекарственной терапии пациентов с метастатическим РПЖ. В обзор также включены клинические исследования и метаанализы с информацией о двухкомпонентных схемах терапии для полного понимания патофизиологических предпосылок развития данного направления.

Результаты. Показано преимущество раннего применения доцетаксела для задержки развития кастрационной резистентности и улучшения показателя общей выживаемости у пациентов с большим объемом метастатического поражения. Дополнение терапии, направленной на ось андрогенных рецепторов (АА), к стандартному курсу (АДТ (андрогенная депривационная терапия) + доцетаксел), повышает общую выживаемость, но эффективность доцетаксела при отсутствии эффекта от АА пока не изучена. Роль триплетной терапии до сих пор находится на стадии обсуждения в связи с ожидаемой потенциальной токсичностью доцетаксела.

Выводы. Несмотря на доказанные преимущества доцетаксела как компонента комбинированной лекарственной терапии, вопросы его патогенетической роли при метастатическом РПЖ и сроках применения этой важной составной части лечения предстоит детально изучить.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы; комбинированная лекарственная терапия; двойная комбинация; тройная комбинация; доцетаксел

Introduction. Recent years have witnessed substantial progress in developing novel systemic treatments for metastatic prostate cancer (mPC). This review synthesizes findings from pivotal studies on docetaxel (D) drug therapy in mPC, including analyses of the effects of clinically approved drugs. This review focuses on “gray” understudied aspects of docetaxel application in prostate cancer management, incorporating new data.

Materials and Methods. We analyzed domestic and international publications on docetaxel’s role in triple-agent chemotherapy regimens for mPC (including textbooks, research articles, clinical studies, and systematic meta-analyses) published between 2015 and 2024. To fully elucidate the pathophysiological rationale underlying this therapeutic approach, we also incorporated clinical trials and meta-analyses evaluating two-component therapy regimens.

Results. Early administration of docetaxel demonstrates clinical benefits in delaying castration-resistant progression and improving overall survival rates in patients with advanced metastatic disease. While the addition of androgen axis (AA)-targeted therapy to standard treatment (ADT + docetaxel) regimens enhances survival outcomes, the efficacy of docetaxel in AA-refractory cases remains insufficiently investigated. The therapeutic potential of triplet regimens continues to be debated, primarily due to concerns regarding docetaxel’s anticipated toxicity profile.

Conclusion. While docetaxel has demonstrated clear benefits as a component of combination therapy for mPCa, several critical questions regarding its precise pathogenetic mechanisms and optimal timing in treatment protocols remain unanswered and require thorough investigation.

Keywords: metastatic prostate cancer; combination drug therapy; double-agent combination; triple-agent combination; docetaxel

Для цитирования: Старцев В.Ю., Кондратьев Г.В., Мальцев К.А. Метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы: роль доцетаксела в трехкомпонентной схеме терапии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 949-955.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2167

✉ Контакты: Мальцев Кирилл Александрович, maltsevk9@gmail.com

For Citation: Vladimir Yu. Startsev, Gleb V. Kondratyev, Kirill A. Maltsev. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: The role of docetaxel in triple-therapy regimens. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 949-955.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2167

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — серьезная проблема для здоровья мужчин всего мира и для систем здравоохранения разных стран [4]. По состоянию на 2018 г. в США у более 3,2 млн мужчин диагностирован РПЖ, а к 2021 г. абсолютное число впервые выявленных случаев данной патологии составило 13,1 % от контингента всех зарегистрированных злокачественных новообразований (ЗНО). У жителей РФ также отмечен рост заболеваемости и смертности от РПЖ со среднегодовым приростом + 4,39 %, и по темпам роста заболеваемости это ЗНО до недавних пор занимало второе место среди мужчин (14,9 % от всех ЗНО среди мужчин в РФ) [2, 3]. В 2022 г. РПЖ впервые за 10 лет заняло первое место (17,0 %) [10]. Более чем в 50 % случаев ЗНО выявляют в I–II стадиях, около 20 % — в III стадии опухоли, и в 18,7 % случаев — в IV стадии; при показателях десятилетней выживаемости пациентов 90, 60–70, 30–40 и 10–15 % соответственно, в зависимости от стадии ЗНО [1].

Лечение пациентов с метастатическим гормон-чувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) — сложная и во многом не решенная до сих пор задача. Традиционно лечение пациентов с мГЧРПЖ включало андрогенную депривационную терапию (АДТ) в сочетании с локальным лечением (лучевая терапия или хирургическое вмешательство). В 60–70-х гг. 20 в. внедрены эстрогены с высоким профилем печеночной токсичности и частыми проявлениями венозной тромбоэмболии. В 1970–1980-х гг. зарегистрированы первые препараты-агонисты и антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). В начале 2000-х в качестве опции лечения пациентов с метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) отмечено появление доцетаксела [1].

Со временем практическая медицина получает результаты использования новых лекарств как итог осмысления клинических исследований (КИ). В целом, эффект применения доцетаксела в качестве средства лечения пациентов с мГЧРПЖ изучен относительно хорошо, и в контексте новых исследований роль этого лекарства дополнительно уточняется. Обзор служит попыткой оценить роль доцетаксела в терапии пациентов с мГЧРПЖ, опираясь на результаты давних и новых исследований.

Материалы и методы

Выполнен анализ сведений из публикаций отечественных и иностранных издателей (учебники, статьи, КИ, системные метаанализы) с 2015 по 2024 г. о роли доцетаксела в трехкомпонентной схеме лекарственной терапии пациентов с мРПЖ в базах данных PubMed, Google Scholar. Критериями отбора служили ключевые слова «доцетаксел», «метастатический рак предстательной железы».

Результаты

1. Доцетаксел в двухкомпонентной схеме терапии

Следует кратко упомянуть крупнейшие исследования двухкомпонентных схем лечения с включением доцетаксела для полного понимания роли трехкомпонентных режимов.

Недавний отчет с долгосрочным наблюдением разделил когорту пациентов исследования STAMPEDE, в соответствии с критериями SCHAARTED, на метастатическое заболевание с малым и большим объемом поражения. После периода наблюдения 78,2 мес. у пациентов показано увеличение общей выживаемости (ОВ) при добавлении доцетаксела к АДТ (HR: 0,81), во всех подгруппах вне зависимости от метастатической нагрузки. Авторы пришли к выводу, что предварительную терапию доцетакселом следует рассматривать независимо от метастатической нагрузки на момент верификации диагноза мРПЖ. Однако частота нежелательных явлений (НЯ) увеличилась на 20 % [6].

В исследовании STAMPEDE (рукав G) отмечено лучшее качество жизни у пациентов, получавших абиратерон (совместно с преднизолоном) вместо доцетаксела, при сравнительно одинаковом воздействии на ОВ при высоком и низком риске заболевания по критериям Latitude [7] (пятилетняя ОВ — 60 и 63 % соответственно, при меньшем количестве НЯ 3–5 степени — 9 и 52 %). Однако экономические затраты на использование абиратерона оказались выше [13, 25].

Исследование SCHAARTED во многом подтвердило выводы исследования STAMPEDE — подтверждена польза лечения доцетакселом у пациентов с большим опухолевым поражением: разница ОВ больше на 10,4 мес. (57,6 против 47,2 мес.) [4]. Все второстепенные конечные

точки были в пользу комбинированной схемы лечения (АДТ + доцетаксел). В подгруппе пациентов с опухолевым поражением малого объема не выявлено признаков улучшения ОВ при комбинации с доцетакселом (HR 1,04): преимущество в ОВ при использовании доцетаксела не подтверждено. Авторы предположили, что пациентам с поздним рецидивом и низкой опухолевой нагрузкой, получающим АДТ, может быть полезно использование интенсивного ингибирования пути андрогенных рецепторов (АА) [5].

Напротив, результаты КИ GETUG-AFU 15 (2013) не показали улучшения ОВ при лечении доцетакселом (до девяти циклов) в общей популяции пациентов: у 32 % (n = 62) пациентов развились метастазы после курса лечения с включением доцетаксела. В анализе (медианное наблюдение — 83,9 мес.) сообщалось о незначительном (20 %-ном) снижении риска смерти в подгруппе пациентов с большим объемом поражения, без улучшения ОВ в подгруппе малого объема поражения (согласно стратификации исследования SCAARTED). Остается непонятным, почему добавление доцетаксела в исследовании STAMPEDE у пациентов с небольшим объемом мРПЖ показало улучшение результатов (в отличие от SCAARTED и GETUG-AFU 15) [15, 16].

В ретроспективном анализе E. Francini и соавт. предполагают, что у пациентов с метастатическим мГЧРПЖ и малым объемом поражения, по-видимому, имеется более благоприятный исход по сравнению с синхронным ЗНО с малым объемом и метастатическим мГЧРПЖ большого объема поражения. Наихудший прогноз — у синхронного мГЧРПЖ большого объема поражения [28].

У большинства пациентов в КИ STAMPEDE определено синхронное метастатическое заболевание и примерно у 50 % из SCAARTED. У 30 % из GETUG-AFU 15 — метастатический мГЧРПЖ. Метастатический малообъемный мГЧРПЖ обладает наиболее благоприятным прогнозом, что потенциально может объяснить расхождение результатов у пациентов из трех исследований. У пациентов с синхронным мГЧРПЖ комбинацию с доцетакселом следует рассматривать как возможный вариант лечения, однако неясно, насколько полезен доцетаксел для пациентов с метастатическим мГЧРПЖ [22, 27].

Результаты ретроспективного КИ, представленного Y. Takahashi и соавт. (сравнение результатов «АДТ + абиратерон» и «АДТ + доцетаксел»), показали, что схемы АДТ с доцетакселом или АДТ с абиратероном имеют сопоставимые онкологические результаты с точки зрения ОВ, онкоспецифической выживаемости (76,2 против 75,1 % и 78,2 против 78,6 % соответственно) и безрецидивной выживаемости (БРВ) 2-й линии (49 мес. и 43 мес.) у пациентов с мГЧРПЖ

высокого риска de novo. По сравнению с доцетакселом, применение абиратерона приводило к более длительному периоду времени до развития кастрационной резистентности, но к худшей выживаемости без прогрессирования (ВБП) во 2-й и 3-й линиях терапии. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения оптимальной последовательности терапии [26]. В исследованиях от D. Park и J. Briones авторы пришли к схожим выводам [33, 34].

2. Доцетаксел в трехкомпонентной схеме терапии

2.1. Доцетаксел с абиратероном. Целью исследования PEACE-1 была оценка эффективности и безопасности комбинации абиратерон + преднизолон с лучевой терапией (ЛТ) или без ЛТ в дополнение к стандартному лечению у пациентов мГЧРПЖ с ECOG 0-2. Участники рандомизированы в группы стандартного лечения (1 : 1 : 1 : 1): только АДТ или введение доцетаксела, стандартного лечения (СЛ) + ЛТ, СЛ + абиратерон, СЛ + ЛТ + абиратерон. Эффективность абиратерона оценивали в общей популяции, а затем в популяции пациентов, получавших АДТ + доцетаксел в качестве стандартного лечения.

В общей популяции пациенты, проходившие терапию абиратероном (n = 583), имели более длительную ОВ без рентгенологического прогрессирования, чем пациенты, не получавшие абиратерон (n = 589) (HR 0,54 и 0,84 соответственно). В популяции АДТ с или без доцетаксела (n = 355) ОВ была схожей (рентгенографическая выживаемость без прогрессирования — 99,9 %, ОВ — 95,1 %).

Добавление комбинации абиратерон + преднизолон к АДТ и доцетакселу привело к увеличению частоты возникновения НЯ 3–5-й степени по сравнению с СЛ (63 против 52 %), что клинически значимо и влияет на выбор препарата для триплетного режима. Дополнение абиратерона к АДТ +/- доцетаксел не увеличивало частоту нейтропении, фебрильной нейтропении (ФН), астении или нейропатии по сравнению с АДТ +/- доцетаксел.

Улучшение ОВ при применении триплета (абиратерон + АДТ + доцетаксел) наблюдалось у пациентов с большим объемом поражения, со снижением риска на 28 %. Снижение риска у пациентов с небольшим объемом поражения составило 17 % [14, 24].

Исследование продолжается, и результаты вторичных конечных точек пока не опубликованы, а эффективность ЛТ не проанализирована. Важнейшие вопросы, на которые предстоит ответить, заключаются в следующем: в каких группах больных мГЧРПЖ (по объему заболевания,

по наличию лечения в прошлом) агрессивный режим (АДТ + доцетаксел + абиратерон) принесет пользу? Может ли деэскалация после хорошего ответа с помощью назначенного режима лечения иметь какое-либо влияние на результаты выживаемости?

Из отрицательных моментов следует отметить следующие:

1. В исследование вошли только пациенты с мГЧРПЖ *de novo*.

2. Дизайн предполагает именно добавление абиратерона к схеме АДТ + доцетаксел, а не добавление доцетаксела к СЛ. Таким образом, это исследование не может полностью ответить на вопрос об эффективности триплета [24].

2.2. *Доцетаксел с энзалутамидом.* Применение энзалутамида, ингибитора андрогенных рецепторов, ранее связывали с улучшением ОВ у мужчин с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПЖ). Оставался вопрос — улучшит ли добавление энзалутамида к схеме АДТ + доцетаксел показатель ОВ при мГЧРПЖ? В исследовании ENZAMET сравнивалось добавление энзалутамида (к одной из опций стандартной терапии (АДТ, антиандрогены 1-го поколения, доцетаксел, остеомодифицирующие агенты (ОМА), локальное лечение).

Большой объем поражения наблюдался у 52 % пациентов в двух группах. Оценка по шкале Gleason 8–10 у пациентов группы энзалутамид + СЛ — у 60 и 57 % пациентов соответственно (различия недостоверны). Ранее полный запланированный курс из шести циклов доцетаксела был проведен 159/243 пациентам (65 %) в группе энзалутамида и 181/238 (76 %) в группе СЛ.

По результатам КИ сформулированы выводы: (а) при использовании энзалутамида возрастает ОВ (HR 0,70), ВВП по простат-специфическому антигену (ПСА) (67 и 37 % в течение срока наблюдения соответственно), ВВП (68 и 41 % соответственно) вне зависимости от объема поражения и степени риска; (б) частота судорог у пациентов выше в группе энзалутамида (имеет смысл отсеивать кандидатов для терапии энзалутамида с высоким риском судорог); (в) среди пациентов, ранее получавших доцетаксел, риск сенсорной нейропатии 3-й степени выше у пациентов группы энзалутамида — 9 против 3 %; (г) дополнение энзалутамида к схеме АДТ + доцетаксел не оказало положительного эффекта на ОВ. Авторы сделали вывод о том, что энзалутамид следует применять раньше, чем доцетаксел [8].

2.3. *Применение доцетаксела с даролутамидом.* В 2021 г. опубликованы результаты исследования ARASENS, в котором сравнивался эффект лечения пациентов с мГЧРПЖ с ис-

пользованием даролутамида или плацебо в сочетании с АДТ и доцетакселом. Проведен ретроспективный анализ на основании разделения пациентов в группы по степени риска и объему поражения. Особенности включенной популяции пациентов были большая доля мГЧРПЖ *de novo*, большая доля с метастатическим поражением большого объема и высокой степенью риска по шкале Latitude.

Результаты исследования показали, что: (а) даролутамид, в сочетании с АДТ + доцетаксел увеличивает ОВ у пациентов с мГЧРПЖ во всех подгруппах вне зависимости от объема заболевания и риска со снижением риска смерти на 31 и 32 % для заболеваний с большим и низким объемом, и на 29 и 38 % — для РПЖ с высоким и низким риском, что аналогично общей популяции в ARASENS; (б) в группе с большим объемом заболевания ОВ в группе даролутамида была дольше по сравнению с плацебо (медиана ОВ не достигнута в группе даролутамида, 42,4 мес. в группе плацебо). У пациентов с небольшим объемом заболевания результаты позволили предположить улучшение ОВ при приеме даролутамида: медиана выживаемости не достигнута в группах лечения, зафиксировано преимущество во вторичных конечных точках (период времени до развития КРПЖ и до начала последующей системной противоопухолевой терапии); (в) благоприятный профиль безопасности даролутамида подтвержден в подгруппах пациентов с учетом объема и группы риска РПЖ: частота наиболее распространенных НЯ практически одинакова (разница между группами составила 1,9–4,7 %); (г) относительно малое количество пациентов с рецидивирующим мГЧРПЖ и небольшая доля пациентов с малым объемом поражения (23 %) в исследовании не дает судить в полной мере об эффекте даролутамида в этой подгруппе пациентов [11].

Помимо ARASENS проводились и другие исследования: M.R. Smith и соавт. сравнивали даролутамид с плацебо в комбинации с АДТ или с доцетакселом у пациентов с мГЧРПЖ. Популяция КИ имела особенности: средний возраст пациентов обеих групп составил 67 лет; большинство (71,6 %) — с функциональным статусом ECOG-0, у 28,4 % — ECOG-1; РПЖ по ISUP-5 — у 78,2 % пациентов. Исходно у всех определен мРПЖ: у 79,5 % — метастазы в кости (M1b), у 17,5 % — висцеральные метастазы (M1c). У большинства пациентов (86,1 %) на момент включения в КИ заболевание *de novo*.

Показатель ОВ через четыре года составил 62,7 % в группе даролутамида и 50,4 % в группе плацебо, а риск смерти был на 32,5 % ниже в группе даролутамида. Время до развития КРПЖ и до прогрессирования болевого

синдрома было значительно дольше в основной группе [27]. При обзоре токсичности результаты исследования частично повторяли аналогичные показатели ARASENS и ARAMIS: различия частоты большинства НЯ между группами исследования не превышали 2 % [27].

2.4. Доцетаксел в 2- и 3-составной комбинации. В исследовании от М. Wenzel в подгруппе больных мГЧРПЖ с большим объемом поражения при сравнении эффективности АДТ в монорежиме с двухкомпонентной комбинацией показывала более длительную ОВ: АДТ + абиратерон (HR 0,59), АДТ + апалутамид (HR 0,68) и АДТ + доцетаксел (HR 0,73): схема с доцетакселем демонстрировала гораздо худшие результаты [21].

В метаанализе от К. Mori все три антиандрогена: абиратерон (HR = 0,85), энзалутамид (HR = 0,80), апалутамид (HR = 0,87), оказались более эффективными, чем доцетаксел в отношении ВБП у пациентов с мГЧРПЖ, в то время как ОВ, ассоциированная с каждым препаратом, существенно не различалась. У пациентов с большим объемом поражения дополнение доцетаксела и абиратерона по отдельности к АДТ продемонстрировало наибольший эффект в отношении ОВ, при этом абиратерон не проигрывал доцетакселу (HR 0,79 и 0,86 соответственно) [9].

В метаанализе S. Roy и соавт., при сравнении тройной комбинации АДТ, АА (даролутамид) и доцетаксел против АДТ + доцетаксел, показано, что тройная комбинация (HR = 0,89) имеет наибольший эффект по сравнению с АДТ + доцетаксел (HR = 1,16); но она не продемонстрировала статистически значимого преимущества по ОВ при сравнении с АДТ + АА (HR = 1,0). Однако в исследовании не оценивались токсичность терапии и качество жизни пациентов [18]. В метаанализах от N. Sathianathan и I. Riaz авторы пришли к схожим выводам [20, 23].

В метаанализе от D. Menges показаны меньший вред терапии и более высокая вероятность чистой клинической пользы схемы АДТ + АА. Риск смерти при использовании схемы АДТ + АА меньше (HR в зависимости от антиандрогена с 0,60 до 0,66), чем при использовании схемы АДТ + доцетаксел (HR 0,77), в сравнении с АДТ в монорежиме [29]. В метаанализе P. Mandel и соавт. в общей когорте пациентов с мГЧРПЖ, по показателю ОВ, триплет (даролутамид + доцетаксел + АДТ, в сравнении с абиратерон + доцетаксел + АДТ) занял первое и второе места (HR = 0,54 и HR = 0,60). Следующее место по эффективности для ОВ занимает двойной режим терапии (АА и АДТ) и, наконец, доцетаксел + АДТ. Триплетной терапии (абиратерон + доцетаксел + АДТ) было определено первое место для лечения подгруппы пациентов

с высоким объемом мГЧРПЖ [17]. В метаанализе от В. Noeh пришли к схожим выводам. В их исследовании схема даролутамид + доцетаксел + АДТ заняла первое место [30].

По результатам метаанализа В. Mariano и соавт., применение триплета с АА значительно улучшило ОВ и ВБП у пациентов с мГЧРПЖ по сравнению со схемой АДТ + доцетаксел. Триплет не увеличивал риск НЯ, за исключением выраженной гипертензии. Улучшение ОВ было более значимым в группе из 1,141 пациента *de novo* (HR 0,76), получавшего триплет, чем в группе дублета (n = 1,155). Преимущество сохранялось при метахронном заболевании (HR 0,61), хотя выборка была небольшой (n = 168). Исследователи изучили эффективность одновременного (HR = 0,73) и последовательного (HR 0,86) дополнения АА к схеме АДТ + доцетаксел: при межгрупповом анализе различий показателей не обнаружено [19].

Обсуждение

Дать однозначный ответ на вопрос о целесообразности включения доцетаксела в триплетную комбинацию затруднительно. Однако данные метаанализов показывают, что на сегодняшний день любая комбинация лучше, чем «АДТ + доцетаксел». По мнению многих авторов, схема терапии АДТ + доцетаксел устарела и применяется из-за недоступности широкого применения АА 2-го поколения и абиратерона.

Доцетаксел находит свое применение в триплетах с даролутамидом и абиратероном при большом объеме поражения мГЧРПЖ, но влечет увеличение частоты НЯ [12, 19, 31]. Есть данные о возможном раннем (до 2,2 мес. от начала АДТ) эффективном применении доцетаксела при мГЧРПЖ *de novo* большого объема в ретроспективном исследовании от С. Pisano и соавт. [32].

Добавление АА к стандарту лечения (АДТ + доцетаксел) способно повысить ОВ. При этом результаты дополнения доцетаксела к АДТ + АА (конкретно к даролутамиду) пока не изучены. Остается непонятным, влияет ли независимо доцетаксел на улучшение ОВ у пациентов, получающих триплетную терапию. Что если оптимальной безопасной и эффективной схемой лечения пациентов с мГЧРПЖ служит не триплет с поддерживающей терапией АА, а последовательная терапия АДТ + АА, а затем, после развития КРПЖ — использование доцетаксела объемом до шести циклов? В настоящее время проспективных рандомизированных исследований, непосредственно сравнивающих воздействие схем «АДТ + АА 2 поколения» и доцетаксел + дублет «АДТ + АА», не проводилось.

Продолжаются КИ, которые позволят раскрыть больше информации о перспективах применения трехкомпонентных комбинаций с доцетакселом и АА: PEACE-1, ARASENS.

Заключение

Для окончательного решения вопроса о роли доцетаксела в триплетной терапии необходимо изучить результаты воздействия ряда модификаций лечения пациентов: «АДТ + даролутамид» с последующей терапией доцетакселом при прогрессировании против схемы «АДТ + даролутамид + доцетаксел» + поддерживающая терапия даролутамидом. Подобный вариант тактики предполагается проводить пациентам с МГЧРПЖ *de novo*, ранее получавшим разные варианты лечения, со стратификацией по объему поражения, степени риска и оценкой качества жизни пациентов.

Несмотря на эффективную современную диагностику, число пациентов с впервые выявленным мРПЖ растет. Требуется рандомизированные исследования с большой выборкой пациентов, результаты которых, несомненно, будут оценены медицинским сообществом.

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.

Authors' contributions

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. Аксель Е.М., Алешин В.А., Алиев М.Д., et al. Онкология. Справочник практического врача. Под ред. Поддубной И.В. М: МЕДпресс-информ. 2009: 768.-ISBN: 5-98322-247-3. [Aksel E.M., Aleshin V.A., Aliev M.D., et al. Oncology. Handbook of a practical physician. Ed. by Poddubnaya I.V. Moscow: MEDpress-inform. 2009: 768.-ISBN: 5-98322-247-3 (In Rus)].
2. Алиев Т.З., Артамонова Е.В., Архири П.П., et al. Противоопухолевая лекарственная терапия; под ред. Горбуновой В.А. М: ГЭОТАР-Медиа. 2022: 708.-ISBN: 978-5-9704-6897-5. [Aliev T.Z., Artamonova E.V., Arkhiri P.P., et al. Antitumor drug therapy. ed. by Gorbunova V.A. Moscow: GEOTAR-Media. 2022: 708.-ISBN: 978-5-9704-6897-5 (In Rus)].
3. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. Ed Twelfth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2023; 1(various paging).-ISBN: 9781975184742, 9781975184681.
4. Алексеев Б.Я., Перепухов В.М., Нюшко К.М. Эффективность и безопасность даролутамида как компонента комбинированной терапии у больных раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2023; 19(4): 167-75.-DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-167-175. [Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M., Nyushko K.M. Efficacy and safety of darolutamide as a component of combination therapy in patients with prostate cancer. *Oncourology*. 2023; 19(4): 167-75.-DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-4-167-175 (In Rus)].
5. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(11): 1080-1087.-DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
6. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387(10024): 1163-1177.-DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
7. Fizazi K., Tran N.P., Fein L., et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(5): 686-700.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
8. Sweeney C.J., Martin A.J., Stockler M.R., et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24(4): 323-334.-DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3.
9. Mori K., Mostafaei H., Sari Motlagh R., et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU International*. 2022; 129(4): 423-433.-DOI: 10.1111/bju.15507.
10. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В., et al. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(5): 5-13.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V., et al. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. *Siberian Oncological Journal*. 2023; 22(5): 5-13.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13 (In Rus)].
11. Hussain M., Tombal B., Saad F., et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(20): 3595-3607.-DOI: 10.1200/JCO.23.00041.
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(8): 737-746.-DOI: 10.1056/NEJMoal503747.
13. Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C., et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 2019; 30(12): 1992-2003.-DOI:10.1093/annonc/mdz396.
14. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017; 377(4): 338-351.-DOI: 10.1056/nejmoal702900.

15. Gravis G., Fizazi K., Joly F., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(2): 149-158.-DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
16. Lavaud P., Gravis G., Foulon S., et al. Anticancer activity and tolerance of treatments received beyond progression in men treated upfront with androgen deprivation therapy with or without docetaxel for metastatic castration-naïve prostate cancer in the GETUG-AFU 15 phase 3 trial. *Eur Urol.* 2018; 73(5): 696-703.-DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.022.
17. Mandel P., Hoeh B., Wenzel M., et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2023; 9(1): 96-105.-DOI: 10.1016/j.euf.2022.08.007.
18. Roy S., Sayyid R., Saad F., et al. Addition of docetaxel to androgen receptor axis-targeted therapy and androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2022; 5(5): 494-502.-DOI: 10.1016/j.euo.2022.06.003.
19. Maiorano B.A., De Giorgi U., Roviello G., et al. Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2022; 7(5): 100575.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100575.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36152486>.
20. Sathianathen N.J., Pan H.Y.C., Lawrentschuk N., et al. Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol.* 2023; 41(5): 233-239.-DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.10.016.
21. Wenzel M., Würnschimmel C., Nocera L., et al. Overall survival after systemic treatment in high-volume versus low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2022; 8(2): 399-408.-DOI: 10.1016/j.euf.2021.04.003.
22. Preisser F., Chun F.K.H., Banek S., et al. Management and treatment options for patients with de novo and recurrent hormone-sensitive oligometastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2021; 9(3): 113-118.-DOI: 10.1016/j.pnrl.2020.12.003.
23. Riaz I. bin, Naqvi S.A.A., He H., et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncology.* 2023; 9(5): 635-645.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7762.
24. Fizazi K., Tran N.P., Fein L., et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(5): 1695-1707.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
25. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10024): 422-434.-DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
26. Yanagisawa T., Hata K., Narita S., et al. Docetaxel versus abiraterone for metastatic hormone-sensitive prostate cancer with focus on efficacy of sequential therapy. *Prostate.* 2023; 83(6): 563-571.-DOI: 10.1002/pros.24488.
27. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(2): 121-131.-DOI: 10.1056/nejmoa1903835.
28. Francini E., Gray K.P., Xie W., et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate.* 2018; 78(12): 889-895.-DOI: 10.1002/pros.23645.
29. Menges D., Yebo H.G., Sivec-Muniz S., et al. Treatments for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Systematic review, network meta-analysis, and benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol.* 2022; 5(6): 605-616.-DOI: 10.1016/j.euo.2022.04.007.
30. Hoeh B., Garcia C.C., Wenzel M., et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Updated network meta-analysis stratified by disease volume. *Eur Urol Focus.* 2023; 9(5): 838-842.-DOI: 10.1016/j.euf.2023.03.024.
31. Hussain M., Fizazi K., Shore, N.D., et al. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer and combination treatment outcomes: A review. *JAMA oncology.* 2024; 10(6): 807-820.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.0591.
32. Pisano C., Turco F., Arnaudo E., et al. TEAM Study: Upfront docetaxel treatment in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A real-world, multicenter, retrospective analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2024; 22(2): 56-67.-DOI: 10.1016/j.clgc.2023.08.006.
33. Park D.J., Kwon T.G., Park J.Y., et al. Comparison of short-term outcomes and safety profiles between androgen deprivation therapy + abiraterone/prednisone and androgen deprivation therapy + docetaxel in patients with de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *World J Mens Health.* 2024; 42(3): 620-629.-DOI: 10.5534/wjmh.230104.
34. Briones J., Khan M., Sidhu A.K., et al. Population-based study of docetaxel or abiraterone effectiveness and predictive markers of progression free survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Front Oncol.* 2021; 11: 658331.-DOI: 10.3389/fonc.2021.658331.

Поступила в редакцию / Received / 04.09.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 04.02.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Владимир Юрьевич Старцев / Vladimir Yu. Startsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>, SPIN: 8925-7380.

Глеб Валентинович Кондратьев / Gleb V. Kondratiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>, SPIN: 9092-3185.

Кирилл Александрович Мальцев / Kirill A. Maltsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7448-7482>, SPIN: 2991-6512.



© Г.А. Янус^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, А.Н. Ершова^{1,2}, Д.Е. Мартыненко²,
К.А. Липендина², С.Н. Алексахина², Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

Микросателлитная нестабильность и общая мутационная опухолевая нагрузка как маркеры эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация© Grigory A. Yanus^{1,2}, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Anastasia N. Ershova^{1,2}, Darya E. Martynenko²,
Ksenia A. Lipendina², Svetlana N. Aleksakhina², Evgeny N. Imyanitov^{1,2,3}

Microsatellite Instability and Total Tumor Mutational Burden as Markers of Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Colorectal Cancer

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Внедрение иммунотерапии в практику лечения метастатического колоректального рака совершило революцию в этой области онкологии, как и во многих других: до 30–40 % неизлечимых больных, которым показаны ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО), демонстрируют стойкий ответ на лечение. До недавнего времени при колоректальном раке назначение иммунотерапии зависело от бинарного молекулярного/иммуногистохимического предиктора: наличия или отсутствия микросателлитной нестабильности/дефекта репарации неспаренных оснований ДНК в диссеминированной опухоли толстой кишки. В настоящее время возможности применения ИКТИО при раке толстой кишки (РТК) быстро расширяются. Так, доказана их польза в неoadъювантном режиме и при выявлении наследственных и соматических мутаций в генах ДНК-полимераз, обладающих редактирующим действием (POLE/POLD1). Выполнен колоссальный объем исследований, призванных охарактеризовать биологическую роль и клиническую значимость мутационной опухолевой нагрузки, отдельных драйверных мутаций, экспрессионных характеристик опухолевой клетки, микроокружения опухоли, системного состояния иммунитета и т. д. Настоящий обзор призван осветить современные представления о роли и механизмах влияния высокой мутационной опухолевой нагрузки, связанной и не связанной с микросателлитной нестабильностью/дефицитом системы репарации неспаренных оснований ДНК, на реализацию эффекта иммунотерапии.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; мутационная опухолевая нагрузка; иммунотерапия; колоректальный рак; ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

The introduction of immunotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer (CRC) has revolutionized this and many other areas of oncology, with up to 30–40 % of patients with incurable disease eligible for immune checkpoint inhibitors (ICIs) achieving durable responses. Until recently, the administration of immunotherapy in CRC depended on a binary molecular/immunohistochemical predictor: the presence or absence of microsatellite instability/mismatch DNA repair deficiency (dMMR) in metastatic CRC. Currently, the potential applications of ICI in CRC are expanding rapidly. For example, their efficacy has been demonstrated in the neoadjuvant setting and in cases with hereditary and somatic mutations in the DNA polymerases POLE/POLD1. A tremendous amount of research has been done to characterize the biological role and clinical significance of tumor mutational burden, individual driver mutations, tumor cell expression characteristics, tumor microenvironment, systemic immunity, etc. This review aims to highlight the current understanding of the role and mechanisms of influence of high mutational tumor burden, either related or unrelated to microsatellite instability/dMMR, on the effect of immunotherapy.

Keywords: microsatellite instability; tumor mutation burden; immunotherapy; colorectal cancer; immune checkpoint inhibitors

Для цитирования: Янус Г.А., Иевлева А.Г., Ершова А.Н., Мартыненко Д.Е., Липендина К.А., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Микросателлитная нестабильность и общая мутационная опухолевая нагрузка как маркеры эффективности блокаторов контрольных точек иммунного ответа при колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (4): 956-966.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2205

For Citation: Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva, Anastasia N. Ershova, Darya E. Martynenko, Ksenia A. Lipendina, Svetlana N. Aleksakhina, Evgeny N. Imyanitov. Microsatellite instability and total tumor mutational burden as markers of immune checkpoint inhibitor efficacy in colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 956-966. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2205

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

Введение

Уже первые клинические испытания блокаторов PD1/PD-L1 показали, что рак толстой кишки (РТК) в целом плохо поддается иммунотерапии, но в отдельных случаях опухоли данной локализации демонстрируют чрезвычайно выраженный и стойкий ответ на лечение [1, 2]. Изучение таких случаев («супер-респондеров») привело к установлению роли микросателлитной нестабильности (high-level microsatellite instability, MSI-H) в качестве основного предиктивного маркера эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) [2–4]. В самом деле ряд клинических испытаний продемонстрировал, что монотерапия метастатического MSI-H РТК блокаторами PD1/PD-L1 приводит к контролю заболевания в 69–70,6 % случаев и частоте объективных ответов, достигающей 31,1–43,8 % [5, 6]. В случае объективного ответа крайне вероятно длительная ремиссия/излечение от заболевания [6]. Еще более эффективна комбинированная терапия блокаторами PD1/PD-L1 и CTLA4: 65–69 % случаев объективного ответа, и 81–84 % случаев контроля заболевания [7–9]. Итоги клинических испытаний позволили включить иммунотерапию в стандарты лечения метастатического MSI-H РТК в первой линии [10, 11]. Даже в случае отсутствия полного ответа нередко удается осуществить конверсию (олиго)метастатической болезни в резектабельное новообразование [12]. В связи с рядом удачных испытаний неoadьювантной иммунотерапии местнораспространенного MSI-H РТК, на момент написания данного обзора ИКТИО уже вошли в руководство NCCN в качестве оптимального метода лечения MSI-H РТК, прорастающего в иные органы (T4b) и прочих местнораспространенных нерезектабельных опухолей толстой кишки [11]. В самом деле, частота полного патоморфологического ответа в этом контексте достигает порядка 60–75 %, частота прогрессирования на фоне лечения составляет всего несколько процентов, а послеоперационные рецидивы исключительно редки [13–18]. Перспективным представляется использование «выжидательной тактики» у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки, продемонстрировавшим полный клинический ответ на иммунотерапию [19]. Бо-

лее спорно применение иммунотерапии в адьювантном режиме лечения MSI-H РТК II стадии среди пациентов с высокой степенью риска [18].

Несмотря на все эти выдающиеся достижения иммунотерапии, порядка 15–20 % больных с метастатическим MSI-H РТК демонстрируют первичную резистентность к ИКТИО, а примерно в 15–30 % случаев контроль заболевания оказывается нестойким и быстро завершается с возникновением вторичной иммунорезистентности. Безусловно, очень важной находкой было бы выявление новых маркеров, позволяющих заблаговременно выявить категории больных MSI-H РТК, не способных получить пользу от ИКТИО, нуждающихся в двойной блокаде PD1/PD-L1 и CTLA4 или химиоиммунотерапии. Кроме того, не прекращаются поиски категорий микросателлит-стабильных опухолей толстой кишки, чувствительных к иммунотерапии. В частности, важнейшим достижением 2024 г. стало надежное установление предиктивной роли мутаций POLE/POLD1 как маркеров эффективности ИКТИО для лечения РТК [11, 20]. Интересны результаты исследований роли иммунотерапии или химиоиммунотерапии для лечения местнораспространенного РТК без микросателлитной нестабильности (microsatellite stable, MSS) или отдельных категорий метастатического MSS РТК [13, 21, 22]. Данный обзор посвящён подробному анализу ассоциаций между разными типами гипермутабельности и эффективностью иммунотерапии (рис. 1).

Микросателлитная нестабильность: определение, биологическая роль, методы выявления

Микросателлитная нестабильность — давно известная разновидность гипермутабельности, для которой особенно характерно появление инсерций/делеций в последовательностях ДНК, представляющих собой длинные повторы из 1–6 нуклеотидов (т. н. «микросателлитные повторы») [23]. Для детекции данного феномена обычно применяют панели из нескольких высокоспецифичных микросателлитных маркеров — их длина оказывается измененной лишь в опухолях, геном которых действительно демонстрирует значимую микросателлитную нестабильность (MSI-H). На данный момент наиболее распространена

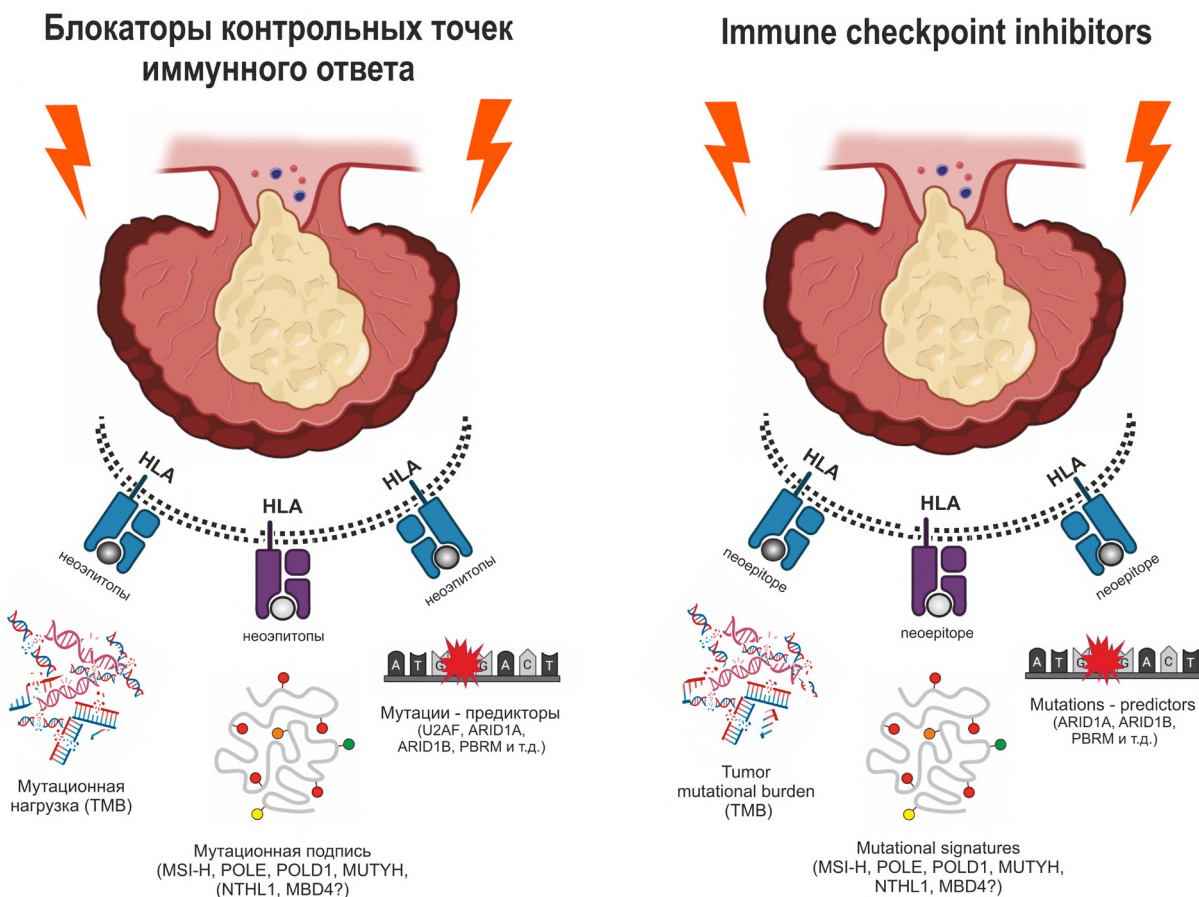


Рис. 1. ДНК-маркеры эффективности ИКТИО
Fig. 1. DNA markers for prediction of ICI efficacy

панель, предложенная на конференции 1997 г. в г. Bethesda, а также пентаплексная панель мононуклеотидных маркеров, которые практически не демонстрируют наследственных изменений длины [24]. Использование таких маркеров позволяет обойтись без сравнения нормальной и опухолевой ткани, т. к. выявленные в опухоли инсерции/делеции с большой вероятностью имеют соматическое происхождение. Помимо этого, разными исследователями предложен целый ряд альтернативных панелей, различающихся по количеству входящих маркеров, универсальности и специфичности. Кроме ПЦР-анализа, микросателлитную нестабильность можно детектировать при помощи таргетного секвенирования нового поколения. Последний подход наиболее универсален и более информативен в отношении опухолей внекишечных локализаций [25].

Причина микросателлитной нестабильности — биаллельный дефект одного из четырех основных генов системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair, MMR: гены MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) [26]. Гетерозиготные наследственные мутации в данных локусах ассоциированы с синдромом Линча (как правило, в опухолях наблюдается утрата второго аллеля поврежденного наследственной мутацией

гена). Здесь стоит упомянуть, что приблизительно 10 % опухолей толстой кишки, возникших у носителей патогенных наследственных мутаций, ассоциированных с синдромом Линча, возникают, вероятно, вне всякой связи с типичным патогенезом этого синдрома, и не демонстрируют микросателлитную нестабильность [27]. Особенно это касается более низкопенетрантных генов MSH6 и PMS2. У больных среднего возраста нередко встречаются биаллельные соматические мутации какого-либо из четырех генов репарации неспаренных оснований. Однако самая частая причина феномена MSI — гиперметилирование промотора гена MLH1 в контексте так называемого «метилиаторного фенотипа» РТК, встречающегося преимущественно у пожилых пациентов и при опухолях правосторонней локализации. Для подобных новообразований характерна высокая частота мутаций V600E в гене BRAF. Мутации в генах MMR и «эпимутации» (метилирование MLH1), а также соматические мутации BRAF V600E сочетаются крайне редко. На практике дефицит (недостаточность) системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair deficiency, dMMR) можно обнаружить благодаря отсутствию ядерного окрашивания опухолевых клеток антителами к белкам MMR.

Частота микросателлитной нестабильности при РТК сильно зависит от характеристик конкретной изучаемой когорты пациентов: помимо ассоциации с крайними возрастными группами и правосторонней локализацией опухоли, MSI-H/dMMR — это благоприятный прогностический признак. Такие опухоли могут демонстрировать быстрый местный рост, но не распространяться по организму гематогенным путем в силу гипермутабельности и высокой иммуногенности. Поэтому среди метастатического РТК доля MSI-H неоплазм составляет порядка 4 %, а наивысшей частоты такая категория неоплазм достигает среди опухолей T4bM0 (> 25 %, причем в местнораспространенных правосторонних новообразованиях частота MSI-H приближается к 50 %) [17]. Важно, что чувствительность MSI-H/dMMR РТК к стандартной химиотерапии снижена, поэтому до появления иммунотерапии микросателлитная нестабильность являлась признаком неблагоприятного прогноза при нерезектабельных/метастатических опухолях [28, 29].

Так как паттерн ядерного окрашивания генов MMR обычно указывает на поврежденный ген, а ИГХ доступна даже в условиях ограниченной материальной обеспеченности, многие онкологические учреждения предпочитают рутинное определение dMMR при помощи ИГХ молекулярному анализу на предмет MSI-H. Хотя в типичных случаях исследования на dMMR и на MSI-H демонстрируют конкордантные результаты, в 1–5 % случаев результаты ИГХ и ПЦР-теста отличаются. Интересно, что по итогам нескольких наблюдений создается впечатление, что опухоли с расхождением молекулярного и ИГХ-диагноза в целом редко поддаются иммунотерапевтическому лечению [30–32]. Тем не менее следует помнить, что в реальной практике причины дискордантности весьма разнородны: это может быть и недостаточный опыт патоморфолога/артефакт ИГХ — субъективно оцениваемой методики; и малая доля опухолевых клеток в срезе, предоставленном для молекулярного анализа; миссенс-мутация в гене MMR, нарушающая функцию белка, но не мешающая дефектной молекуле транспортироваться в ядро и окрашиваться антителами; гетерогенность ядерного окрашивания, особенно характерная для белка MSH6 в резидуальной опухоли после неoadъювантной химиолучевой терапии и т. д. [33]. Важно, что «точка приложения» иммунотерапии в новообразованиях с микросателлитной нестабильностью — не сам дефект MMR, и даже не наличие повреждения маркерных микросателлитов, а общее повышение мутационной нагрузки, создающее предпосылки для появления неоантигенов (рис. 2).

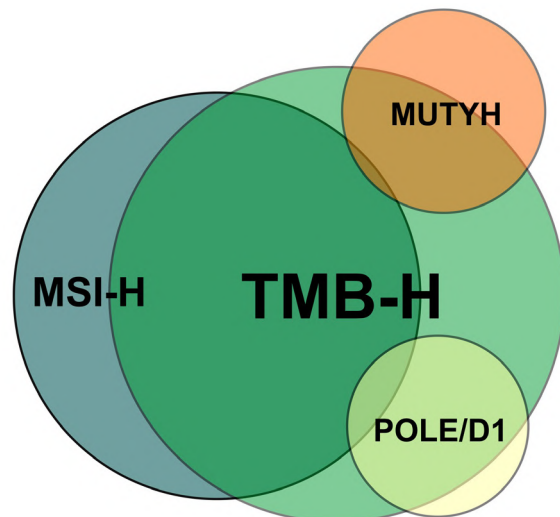


Рис. 2. Различные формы гипермутабельности, характерные для РТК

Fig. 2. Different types of hypermutability in CRC

Мутационная опухолевая нагрузка в контексте микросателлитной нестабильности и за ее пределами

Появление высокопроизводительного секвенирования позволило прямо оценить величину мутационной опухолевой нагрузки (tumor mutation burden, TMB) белок-кодирующей части генома и разграничить 85 % типичных (< 8,24 мутаций на 1 млн нуклеотидных пар экзома, мут/Мб) и 15 % гипермутабельных (> 12 мут/Мб) РТК [34]. Приблизительно $\frac{3}{4}$ гипермутабельных опухолей кишки приходится на опухоли с микросателлитной нестабильностью. При ближайшем рассмотрении оказалось, что РТК, удовлетворяющие формальным критериям MSI-H/dMMR, достаточно гетерогенны в отношении величины TMB. Так, TMB зависит от конкретного гена, поврежденного мутацией или инактивированного эпигенетически: утрата ядерной экспрессии белкового комплекса MLH1/PMS2 (мутации и эпимутации MLH1) ассоциирована, в среднем, с меньшим числом соматических мутаций, чем утрата комплекса MSH2/MSH6 (мутации в гене MSH2), а также изолированная утрата MSH6 [35]. Около 6 % MSI-H/dMMR РТК вообще представляют собой неоплазмы с формально низкой/промежуточной мутационной нагрузкой (0–16 мут/Мб) [36]. Еще больше доля подобных опухолей среди внекишечных MSI-H неоплазм [37].

Кажется естественным предположение, что подобные опухоли должны оказываться среди случаев, демонстрирующих первичную резистентность к иммунотерапии или быстрое угасание эффекта от лечения. Следует, впрочем, отметить, что кластеризация РТК на основе пороговых значений 8–12 (10) мут/Мб по TMB вовсе не обязательно должна транслироваться

в точно такое же пороговое значение ТМВ для предсказания эффективности иммунотерапии. Оптимальное значение такого клинически осмысленного порога пока не установлено [38]. Кроме того, в фундаментальной работе TCGA 2012 г. и ряде других исследований ТМВ оценивалась на основе экзомного секвенирования (~ 30+ Мб). Между тем, в клинически ориентированных исследованиях даже сейчас намного реалистичнее использовать относительно малоформатные NGS панели (~ 1 Мб). Десятки известных платформ для оценки ТМВ имеют различный состав; также есть разные подходы к процедуре вычисления ТМВ — разделению реальной мутационной нагрузки и артефактов секвенирования, пан-опухолевых генетических дефектов и соматических повреждений в микронных субклонах опухоли, а в случае изолированного анализа опухолевой ткани — еще и разделения соматических мутаций и редких (эндемичных для отдельных этнических групп) наследственных вариантов [39]. Неудивительно, что, хотя зависимость вероятности ответа на ИКТИО от величины ТМВ представляется чуть ли не априорной, результаты реальных клинических исследований пока несколько противоречивы. Отсутствие стандартизации в определении ТМВ может быть одной из причин этих противоречий.

В одном из первых подобных исследований оказалось, что среди пациентов с очень высокой мутационной нагрузкой (> 37–41 мут/Мб) в MSI-H опухолях толстой кишки ответы на иммунотерапию практически универсальны, в то время как в опухолях с более низкой мутационной нагрузкой ответ на лечение встречается существенно реже, в 1/3 случаев, и длится недолго [40]. Работа была выполнена на малой серии случаев, всего 22 пациента. Анализ расширенной выборки MSI-H РТК показал, что мутационная нагрузка выше установленного авторами порога встречается в 65 % случаях подобных неоплазм. В другой небольшой выборке (44 пациента) порог чувствительности к иммунотерапии был определен в 10 мут/Мб [41]. В более крупном исследовании (110 пациентов) порог существенного снижения эффективности иммунотерапии составил 23 мут/Мб, а для опухолей с ТМВ > 40 мут/Мб было продемонстрировано дополнительное преимущество комбинации анти-PD-(L)1/анти-CTLA4 перед моноиммунотерапией [42]. Этот аспект — возможность определить категорию больных, нуждающихся в комбинированной терапии ИКТИО, представляется потенциально очень ценным. Пока что решение этого вопроса основывается на интегральной оценке неблагоприятных прогностических маркеров (большая опухолевая нагрузка, множественные метастазы,

пожилой возраст, канцероматоз брюшины): высокий риск оправдывает назначение комбинированного лечения [43]. В ещё одной работе, включившей в совокупности данные о лечении 103 пациентов с MSI-H, было показано негативное предиктивное значение низкой (< 12 мут/Мб) ТМВ, но не была выявлена зависимость между большей ТМВ и возрастающей эффективностью иммунотерапии [44]. Наконец, еще в одном недавнем исследовании не было выявлено никаких ассоциаций с уровнем мутационной нагрузки в MSI-H/pMMR РТК [45].

Важно, что гипермутабельные неоплазмы толстой кишки не ограничиваются категорией MSI-H/dMMR РТК: около 25–40 % подобных новообразований не имеют признаков дефекта системы MMR [34, 46]. Например, порядка 2–4 % случаев РТК (~ 0,5 % случаев метастатического РКТ) демонстрируют наличие наследственных или соматических мутаций в генах POLE/POLD1, полимераз, обладающих корректирующей (экзонуклеазной) активностью. Функция этих генов — копирование генома, и экзонуклеазная активность, обеспечиваемая специфическим доменом, позволяет радикально уменьшить число ошибок в копируемой нуклеотидной последовательности. Мутации, не инактивирующие ген полностью, но нарушающие работу экзонуклеазного домена, ассоциированы с необычайно высокой ТМВ (медиана ~ 160 мут/Мб), превышающей типичную для MSI-H неоплазм (медиана ~ 45–50 мут/Мб). POLE/POLD1-ассоциированные опухоли обладают рядом особенностей, роднящих их с опухолями с микросателлитной нестабильностью: это выраженная лимфоцитарная инфильтрация, относительно благоприятный прогноз, ассоциация с местным распространением и т. д. [20, 47]. Значительная доля мутаций POLE приходится всего на пять рекуррентных соматических вариантов (P286R, V411L, S297Y, A456P, S459F) [20]. Очень важным событием 2024 г. представляется публикация результатов исследования, в котором удалось продемонстрировать 89 % ответов POLE/POLD1-ассоциированных опухолей кишки на лечение ИКТИО (монотерапия и комбинация), причем практически все случаи клинического ответа демонстрировали стойкий характер [20]. Тем не менее нужно отметить значительную редкость POLE/POLD1-ассоциированных опухолей среди метастатических РТК.

Еще реже, по-видимому, встречаются опухоли с биаллельными наследственными мутациями в гене MUTYH — гене репарации (эксцизионная репарация оснований ДНК, base excision repair, BER), участвующем в устранении из генома продукта окисления гуанина (8-оксогуанин). Отсутствие устранения таких поврежденных нуклео-

тидов способствует накоплению в геноме замен вида G:C>A:T (8-оксогуанин комплементарен как цитозину, так и аденину) [48]. Давно замечено, что MUTYH-ассоциированные РТК демонстрируют относительно благоприятный прогноз, обильную лимфоцитарную инфильтрацию; и возникают на фоне полипоза/олигополипоза [49]. Диагностика MUTYH-ассоциированных РТК облегчается тем обстоятельством, что для них характерен только один тип повреждений в каскаде RAS-МАРК — это мутации p.G12C в гене KRAS. Кроме того, у большинства российских пациентов славянского этнического происхождения обнаруживается хотя бы одна из пан-европейских founder-мутаций MUTYH p.Y179C и p.G396D, либо частая в России мутация p.R245H [50]. У MUTYH-ассоциированных неоплазм также наблюдается несколько повышенная мутационная нагрузка, но, к сожалению, на сегодняшний день опубликовано лишь три сообщения о случаях лечения подобных пациентов ИКТИО (2 случая РТК, 1 случай рака желудка) [48, 51, 52]. Так как во всех этих случаях наблюдался стойкий ответ опухоли на терапию, можно ожидать, что будут проведены клинические испытания, обосновывающие эффективность подобного лечения этой редкой категории новообразований кишки. Можно отметить, что биаллельные дефекты некоторых других генов системы BER (NTHL1, MBD4) также ассоциированы с полипозом и РТК, а также накоплением специфических паттернов повреждений ДНК [53, 54]. Статус некоторых подобных рецессивных генов РТК пока не вполне ясен. Например, это касается биаллельных мутаций в гене MSH3, минорном гене MMR. Возможно, крайне редкие наследственные и намного более частые соматические дефекты этого гена ассоциированы со специфической «легкой» разновидностью микросателлитной нестабильности, не имеющей самостоятельного предиктивного значения, но дополнительно способствующей ответу на иммунотерапию в контексте MSI-H/dMMR РТК [55, 56]. Крайне интересная идея была реализована в недавних клинических исследованиях ARETHUSA и MAYA — без учета первоначальной мутационной опухолевой нагрузки, исследователи сделали попытку изменить ее уровень за счет рационального примененного химиотерапевтического лечения, и уже после этого назначить ИКТИО [57, 58]. Предварительно ими была отобрана подгруппа метастатических pMMR РТК с дефектом гена MGMT (ген, исправляющий нарушения метилирования). Поиск велся среди KRAS-позитивных неоплазм, и привел к выявлению около 15 % потенциальных участников (давно известно, что мутации KRAS и гиперметилирование MGMT

коррелируют между собой). Доклинические исследования моделей РТК и опыт лечения глиом человека показал, что MGMT-дефектные опухоли демонстрируют чувствительность к алкилирующему агенту темозоломиду, но в случае РТК быстро формируют резистентность, часто связанную с приобретением дефектов системы MMR [59]. Назначение темозоломида привело к переменному по величине нарастанию ТМВ у пациентов, продемонстрировавших контроль заболевания (порядка 55–60 % больных), а иммунотерапия после прогрессирования на фоне темозоломида позволила добиться стабилизации болезни в 4/6 (67 %) подобных случаев (в одном из них контроль заболевания длился более 2 лет) [57]. Опухоли больных после прохождения терапии темозоломидом демонстрировали множественные следы генетических повреждений, связанных как с самим химиотерапевтическим агентом, так и с возникшим дефектом MMR. В исследовании MAYA лечение ИКТИО и темозоломидом назначалось после двух циклов монокимиотерапии темозоломидом, без оценки ТМВ после назначения темозоломида, и разделить эффект двух компонентов лечения оказалось сложнее [58].

По данным нескольких исследований, среди неселектированных метастатических MSS/pMMR РТК с высокой мутационной нагрузкой ответ на иммунотерапию достоверно более вероятен, чем в случае ТМВ-low MSS/pMMR неоплазм [60–62]. Тем не менее частота ответов на иммунотерапию (14–25 %) существенно ниже, чем в случае MSI-H/dMMR РТК. Возможно, эта разница связана с тем, что в MSS РТК, отнесенным к категории ТМВ-high с применением порога в 10 мут/Мб, количество мутаций всё равно в среднем ниже, чем в MSI-H опухолях. Кроме того, MSI-H ассоциирована с инсерциями/делециями в микросателлитных повторах, которые могут приводить к сдвигу «рамки считывания». При локализации таких мутаций в 3' областях генов они не вызывают нонсенс-опосредованную деградацию транскриптов (nonsense-mediated decay), вследствие чего в опухоли осуществляется трансляция пептидов, включающих неродственные любому белку организма длинные аминокислотные последовательности. Этим объясняется большая, по сравнению с другими механизмами повышения ТМВ, иммуногенность MSI-H/dMMR-ассоциированных опухолей [63]. Более того, в недавнем исследовании был выявлен особый профиль глобального нарушения сплайсинга в MSI-H/dMMR РТК, возникающий вследствие инсерций/делеций в микросателлитных повторах, служащих сайтами связывания фактора сплайсинга U2AF. Этот паттерн нарушений сплайсинга характерен и для MSS опу-

холой с мутациями фактора U2AF [64]. Образовавшиеся в результате нарушения сплайсинга альтернативные транскрипты могут оказаться иммуногенными, но при этом не будут влиять на уровень ТМВ или выявляться посредством нацеленных на определение ТМВ методов. Следует отметить, что повышенной иммуногенностью характеризуются и точечные аминокислотные замены, обусловленные биаллельными дефектами гена MUTYH; а POLE- и POLD1-ассоциированные дефекты связаны с колоссальным повышением ТМВ [20, 48]. Пилотные исследования демонстрируют, что локализация значимых соматических мутаций в ряде локусов (например, в генах ремоделирующего хроматин комплекса SWI/SNF: ARID1A, ARID1B, PBRM и т. д.) может помочь выделить MSS/pMMR/ТМВ-high РТК, которые с высокой вероятностью окажутся чувствительны к иммунотерапии [65–67]. Впрочем, здесь нужно отметить, что единичные мутации в отдельных локусах в качестве маркеров эффективности иммунотерапии нуждаются в очень тщательной проверке независимости от характера связи с общим повышением мутационной нагрузки: очевидно, что в ТМВ-high опухолях мутации в любых локусах будут наблюдаться чаще, особенно в генах крупного размера. Неудивительно, например, что мутации в гене TTN, кодирующем наиболее протяженный транскрипт/белок у человека, связывают с позитивным предиктивным значением в отношении иммунотерапии, но вопрос о том, какова природа этой связи, есть ли собственное онкоиммунологическое значение у таких мутаций, остается по меньшей мере спорным [68, 69].

Если иммунотерапия метастатического РТК лишь в редких ситуациях приносит пользу пациентам в отсутствие MSI-H/dMMR и/или ТМВ-high, то в случае неоадьювантной иммунотерапии (НАИТ) ситуация иная [4, 70]. К примеру, уже в пилотном исследовании комбинации анти-PD1/анти-CTLA4 в неоадьювантном режиме в группе pMMR местнораспространенных РТК наблюдалось 4/15 (27 %) ответов [13]. Более того, ТМВ в этих случаях не являлась предиктором ответа на иммунотерапию. Возможно, что подобные результаты связаны с малочисленностью исследуемой группы, в другом исследовании, в котором иммунотерапия назначалась после химиолучевой терапии MSS/pMMR РТК, все же наблюдалась ассоциация между небольшим повышением мутационной нагрузки и более выраженным морфологическим ответом на лечение [21, 71]. Добавление иммунотерапии к стандартному неоадьювантному лечению местнораспространенного РТК удваивает число полных клинических ответов на лечение даже в случае MSS/pMMR РТК, неселектированного по

уровню ТМВ (50 % cCR) [72]. Вероятно, причина высокой эффективности НАИТ заключается в том, что местнораспространенный рак в целом обогащен неоплазмами, чья гематогенная диссеминация затруднена в силу наличия иммунного ответа. Иными словами, T4bNxM0 — уже своего рода макроскопический морфологический признак «латентной» иммуногенности.

Считается, что только 0,5–1 % соматических мутаций, изменяющих первичную структуру белка, дают начало иммуногенным неоантигенам, эспонирующимся HLA на мембране опухолевой клетки [73]. «Восприятие» мутантного фрагмента белка в качестве неоантигена — комплексный процесс. Он зависит и от свойств самого участка белка с мутацией, и от аллельной композиции главного комплекса гистосовместимости (HLA), унаследованной «хозяином» от родителей, и от состояния антиген-презентирующей системы, вычлещающей потенциально иммуногенный неопептид с мутацией и транспортирующий его к HLA, и от свойств микроокружения опухоли, и от системного состояния иммунной системы. Существует много подходов к предсказанию иммуногенности отдельных мутаций на фоне конкретной наследственной композиции HLA. Биоинформатический анализ показывает, что даже при MSI-H и высокой ТМВ отдельные опухоли могут иметь низкий уровень экспрессируемых неоантигенов [74]. Вместе с тем низкая доля неоантигенов оказалась ассоциирована с местным распространением опухоли [74]. Известно, что развитие гипермутабельных неоплазм ограничивается давлением отбора — клетки-носители наиболее иммуногенных соматических мутаций элиминируются иммунной системой [75]. В такой ситуации необычно низкая доля неоантигенов может быть следствием оптимального функционирования иммунологического надзора, ограничивающего развитие опухоли. С другой стороны, даже единичные частые драйверные мутации в хорошо известных «раковых генах» (таких как TP53 или KRAS) могут быть высокоиммуногенными. В связи с этим низкая ТМВ не может служить гарантией неуязвимости опухоли перед иммунным ответом [76].

Заключение

Определение MSI-H/dMMR является важнейшим предиктивным фактором эффективности иммунотерапии при метастатическом РТК. Величина мутационной опухолевой нагрузки значительно варьирует среди MSI-позитивных опухолей, что отчасти объясняет вариабельность ответа на ИКТИО при MSI-H/dMMR РТК. Использование уровня мутационной опухолевой нагрузки в качестве самостоятельного маркера

чувствительности к иммунотерапии затрудняется отсутствием стандартных методов вычисления ТМВ и единого клинически значимого порогового значения. Новый доказанный, не зависящий от статуса MSI маркер эффективности ИКТИО при РТК — мутации в генах полимераз POLE/POLD1, связанные с крайне высоким уровнем ТМВ. К другим редким разновидностям РТК, потенциально чувствительным к иммунотерапии, относятся опухоли, ассоциированные с биллельными повреждениями MUTYH и других генов системы BER. В неoadъювантном режиме при местнораспространенных формах РТК иммунотерапия демонстрирует определенную эффективность даже в отсутствие MSI-H/dMMR.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФ 23-15-00461.

Funding

This work was supported by the RSF grant No. 23-15-00461.

Участие авторов

Янус Г.А., Иевлева А.Г., Ершова А.Н. — разработка концепции научной работы, составление черновика статьи; Янус Г.А., Алексахина С.Н., Мартыненко Д.Е., Липендина К.А. — поиск и анализ данных литературы (различные аспекты), обработка данных; Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Author contributions

Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ershova A.N. developed the study concept and drafted the article; Yanus G.A., Aleksakhina S.N., Martynenko D.E., Lipendina K.A. found and analyzed literature data (various aspects) and processed the data; Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. carried out critical analysis of the work and edited the text, introducing valuable intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28(19): 3167-75.-DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
- Lipson E.J., Sharfman W.H., Drake C.G., et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(2): 462-8.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2625.
- Llosa N.J., Cruise M., Tam A., et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015; 5(1): 43-51.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
- Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.-DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
- Overman M.J., McDermott R., Leach J.L., et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182-1191.-DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30422-9.
- André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2207-2218.-DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
- André T., Lonardi S., Wong K.Y.M., et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022; 33(10): 1052-1060.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.008.
- Lenz H.J., Van Cutsem E., Luisa Limon M., et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II checkmate 142 study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(2): 161-170.-DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
- Andre E., Elez E., Van Cutsem E., et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *Journal of Clinical Oncology.* 2024; 42(3_suppl): LBA768-LBA768.-DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA768.
- 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: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
- Benson AB, Venook AP, Adam M, et al. NCCN Guidelines Version 4.2024: Colon Cancer. *National Comprehensive Cancer Network.* URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed at 16.08.2024.
- San-Román-Gil M., Martínez-Delfrade I., Albarrán-Fernández V., et al. Case report: Efficacy of immunotherapy as conversion therapy in dMMR/MSI-H colorectal cancer: a case series and review of the literature. *Front Immunol.* 2024; 15: 1352262.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1352262.
- Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med.* 2020; 26(4): 566-576.-DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8.
- Chalabi M., Verschoor Y.L., Tan P.B., et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. *N Engl J Med.* 2024; 390(21): 1949-1958.-DOI: 10.1056/NEJMoa2400634.
- Hu H., Kang L., Zhang J., et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(1): 38-48.-DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
- Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(25): 2363-2376.-DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.
- Han K., Tang J.H., Liao L.E., et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition improves organ preservation in T4bM0 colorectal cancer with mismatch repair deficiency: a retrospective observational study. *Dis Colon Rectum.* 2023; 66(10): e996-e1005.-DOI: 10.1097/DCR.0000000000002466.

18. Wang Z., Cheng S., Yao Y., et al. Long-term survivals of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant and adjuvant therapy in dMMR/MSI-H colorectal and gastric cancers. *Cancer Immunol Immunother.* 2024; 73(9): 182.-DOI: 10.1007/s00262-024-03764-9.
19. Yu J.H., Liao L.E., Xiao B.Y., et al. Long-term outcomes of dMMR/MSI-H rectal cancer treated with anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(3): e237096.-DOI: 10.6004/jnccn.2023.7096.
20. Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2024; 35(7): 643-655.-DOI: 10.1016/j.annonc.2024.03.009.
21. Bando H., Tsukada Y., Inamori K., et al. Preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(6): 1136-1146.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213.
22. Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(7): 876-887.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00274-1.
23. Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S., et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature.* 1993; 363(6429): 558-61.-DOI: 10.1038/363558a0.
24. Svrcek M., Lascols O., Cohen R., et al. MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: Differences between tumors. *Bull Cancer.* 2019; 106(2): 119-128.-DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.12.008.
25. Lin D.I., Quintanilha J.C.F., Danziger N., et al. Pan-tumor validation of a NGS fraction-based MSI analysis as a predictor of response to Pembrolizumab. *NPJ Precis Oncol.* 2024; 8(1): 204.-DOI: 10.1038/s41698-024-00679-7.
26. Peltomäki P., Nyström M., Mecklin J.P., Seppälä T.T. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology.* 2023; 164(5): 783-799.-DOI: 10.1053/j.gastro.2022.08.058.
27. Ranganathan M., Sacca R.E., Trottier M., et al. Prevalence and Clinical implications of mismatch repair-proficient colorectal cancer in patients with lynch syndrome. *JCO Precis Oncol.* 2023; 7: e2200675.-DOI: 10.1200/PO.22.00675.
28. Wensink E., Bond M., Kucukkose E., et al. A review of the sensitivity of metastatic colorectal cancer patients with deficient mismatch repair to standard-of-care chemotherapy and monoclonal antibodies, with recommendations for future research. *Cancer Treat Rev.* 2021; 95: 102174.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102174.
29. Morton D., Seymour M., Magill L., et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(8): 1541-1552.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00046>.
30. Cohen R., Hain E., Buhard O., et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 551-555.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4942.
31. Fu X., Huang J., Zhu J., et al. Prognosis and immunotherapy efficacy in dMMR&MSS colorectal cancer patients and an MSI status predicting model. *Int J Cancer.* 2024; 155(4): 766-775.-DOI: 10.1002/ijc.34946.
32. Geurts B.S., Zeverijn L.J., van Berge Henegouwen J.M., et al. Characterization of discordance between mismatch repair deficiency and microsatellite instability testing may prevent inappropriate treatment with immunotherapy. *J Pathol.* 2024; 263(3): 288-299.-DOI: 10.1002/path.6279.
33. Loughrey M.B., McGrath J., Coleman H.G., et al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology.* 2021; 78(3): 401-413.-DOI: 10.1111/his.14233.
34. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012; 487(7407): 330-337.-DOI: 10.1038/nature11252.
35. Salem M.E., Puccini A., Grothey A., et al. Comparative molecular analysis between microsatellite instability-high (MSI-H) tumors with high tumor mutational burden (TMB-H) versus MSI-H tumors with TMB-intermediate/low. *Annals of Oncology.* 2018; 29(suppl_8): viii649-viii669.
36. Choi J., Park K.H., Kim Y.H., et al. Large-scale cancer genomic analysis reveals significant disparities between microsatellite instability and tumor mutational burden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2024; 33(5): 712-720.-DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-23-1466.
37. Marques A., Cavaco P., Torre C., et al. Tumor mutational burden in colorectal cancer: Implications for treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024; 197: 104342.-DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104342.
38. Zhang Y., Wang D., Zhao Z., et al. Enhancing the quality of panel-based tumor mutation burden assessment: a comprehensive study of real-world and in-silico outcomes. *NPJ Precis Oncol.* 2024; 8(1): 18.-DOI: 10.1038/s41698-024-00504-1.
39. Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1096-1103.-DOI: 10.1093/annonc/mdz134.
40. Chida K., Kawazoe A., Kawazu M., et al. A low tumor mutational burden and PTEN mutations are predictors of a negative response to PD-1 blockade in MSI-H/dMMR gastrointestinal tumors. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(13): 3714-3724.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0401.
41. Manca P., Corti F., Intini R., et al. Tumour mutational burden as a biomarker in patients with mismatch repair deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer.* 2023; 187: 15-24.-DOI: 10.1016/j.ejca.2023.03.029.
42. Barbe R., Belkouchi Y., Menu Y., et al. Imaging-guided prognostic score-based approach to assess the benefits of combotherapy versus monotherapy with immune checkpoint inhibitors in metastatic MSI-H colorectal cancer patients. *Eur J Cancer.* 2024; 202: 114020.-DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114020.
43. Bortolomeazzi M., Keddar M.R., Montorsi L., et al. Immunogenomics of colorectal cancer response to checkpoint blockade: analysis of the KEYNOTE 177 trial and validation cohorts. *Gastroenterology.* 2021; 161(4): 1179-1193.-DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.064.
44. Ratovomanana T., Nicolle R., Cohen R., et al. Prediction of response to immune checkpoint blockade in patients with metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Ann Oncol.* 2023; 34(8): 703-713.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.010.
45. Fabrizio D.A., George T.J. Jr, Dunne R.F., et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden

- identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol.* 2018; 9(4): 610-617.-DOI: 10.21037/jgo.2018.05.06.
46. Gustav M., Reitsam N.G., Carrero Z.I., et al. Deep learning for dual detection of microsatellite instability and POLE mutations in colorectal cancer histopathology. *NPJ Precis Oncol.* 2024; 8(1): 115.-DOI: 10.1038/s41698-024-00592-z.
 47. Disel U., Sivakumar S., Pham T., et al. Increased KRAS G12C prevalence, high tumor mutational burden, and specific mutational signatures are associated with MUTYH mutations: a pan-cancer analysis. *Oncologist.* 2024; 29(2): e213-e223.-DOI: 10.1093/oncolo/oyad230.
 48. Nielsen M., de Miranda N.F., van Puijenbroek M., et al. Colorectal carcinomas in MUTYH-associated polyposis display histopathological similarities to microsatellite unstable carcinomas. *BMC Cancer.* 2009; 9: 184.-DOI: 10.1186/1471-2407-9-184.
 49. Yanus G.A., Akhapkina T.A., Ivantsov A.O., et al. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies. *Clin Genet.* 2018; 93(5): 1015-1021.-DOI: 10.1111/cge.13228.
 50. Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2020; 38(3): 894-898.-DOI: 10.1007/s10637-019-00842-z.
 51. Mathias-Machado M.C., Peixoto R.D., Ashton-Prolla P., et al. Complete response to immunotherapy in a patient with mutyh-associated polyposis and gastric cancer: a case report. *Case Rep Oncol.* 2023; 16(1): 504-510.-DOI: 10.1159/000530965.
 52. Grolleman J.E., de Voer R.M., Elsayed F.A., et al. Mutational signature analysis reveals NTHL1 deficiency to cause a multi-tumor phenotype. *Cancer Cell.* 2019; 35(2): 256-266.e5.-DOI: 10.1016/j.ccell.2018.12.011.
 53. Palles C., West H.D., Chew E., et al. Germline MBD4 deficiency causes a multi-tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet.* 2022; 109(5): 953-960.-DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.03.018.
 54. Adam R., Spier I., Zhao B., et al. Exome sequencing identifies biallelic MSH3 germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis. *Am J Hum Genet.* 2016; 99(2): 337-51.-DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.015.
 55. Chen M.H., Chang S.C., Lin P.C., et al. Combined microsatellite instability and elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats (EMAST) might be a more promising immune biomarker in colorectal cancer. *Oncologist.* 2019; 24(12): 1534-1542.-DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0171.
 56. Crisafulli G., Sartore-Bianchi A., Lazzari L., et al. Temozolomide treatment alters mismatch repair and boosts mutational burden in tumor and blood of colorectal cancer patients. *Cancer Discov.* 2022; 12(7): 1656-1675.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1434.
 57. Morano F., Raimondi A., Pagani F., et al. Temozolomide followed by combination with low-dose ipilimumab and nivolumab in patients with microsatellite-stable, o6-methylguanine-DNA methyltransferase-silenced metastatic colorectal cancer: the MAYA trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(14): 1562-1573.-DOI: 10.1200/JCO.21.02583.
 58. Wojciechowicz K., Cantelli E., Van Gerwen B., et al. Temozolomide increases the number of mismatch repair-deficient intestinal crypts and accelerates tumorigenesis in a mouse model of Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2014; 147(5): 1064-72.e5.-DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.052.
 59. Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the canadian cancer trials group CO.26 study. *JAMA Oncol.* 2020; 6(6): 831-838.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0910.
 60. Valero C., Lee M., Hoen D., et al. Response rates to anti-PD-1 immunotherapy in microsatellite-stable solid tumors with 10 or more mutations per megabase. *JAMA Oncol.* 2021; 7(5): 739-743.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7684.
 61. Taffin N., Sandow L., Thawani R., et al. Survival in metastatic microsatellite-stable colorectal cancer correlated with tumor mutation burden and mutations identified by next-generation sequencing. *J Gastrointest Oncol.* 2024; 15(2): 681-688.-DOI: 10.21037/jgo-23-809.
 62. Roudko V., Bozkus C.C., Orfanelli T., et al. Shared immunogenic poly-epitope frameshift mutations in microsatellite unstable tumors. *Cell.* 2020; 183(6): 1634-1649.e17.-DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.004.
 63. Jonchère V., Montémont H., Le Scanf E., et al. Microsatellite instability at U2AF-binding polypyrimidic tract sites perturbs alternative splicing during colorectal cancer initiation. *Genome Biol.* 2024; 25(1): 210.-DOI: 10.1186/s13059-024-03340-5.
 64. Li Y., Yang X., Zhu W., et al. SWI/SNF complex gene variations are associated with a higher tumor mutational burden and a better response to immune checkpoint inhibitor treatment: a pan-cancer analysis of next-generation sequencing data corresponding to 4591 cases. *Cancer Cell Int.* 2022; 22(1): 347.-DOI: 10.1186/s12935-022-02757-x.
 65. Wang J., Xiu J., Farrell A., et al. Mutational analysis of microsatellite-stable gastrointestinal cancer with high tumour mutational burden: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(2): 151-161.-DOI: 10.1016/S1473-2045(22)00783-5.
 66. Wang D., Wang J., Zhou D., et al. SWI/SNF complex genomic alterations as a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors in multiple cancers. *Cancer Immunol Res.* 2023; 11(5): 646-656.-DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0813.
 67. Wang Z., Wang C., Lin S., Yu X. Effect of TTN mutations on immune microenvironment and efficacy of immunotherapy in lung adenocarcinoma patients. *Front Oncol.* 2021; 11: 725292.-DOI: 10.3389/fonc.2021.725292.
 68. Chen R., Yao Z., Jiang L. Construction and validation of a TTN mutation associated immune prognostic model for evaluating immune microenvironment and outcomes of gastric cancer: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(29): e38979.-DOI: 10.1097/MD.0000000000038979.
 69. Hernando-Calvo A., Han M., Ayodele O., et al. A phase II, open-label, randomized trial of durvalumab with olaparib or cediranib in patients with mismatch repair-proficient colorectal or pancreatic cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2024; 23(3): 272-284.e9.-DOI: 10.1016/j.clcc.2024.05.002.
 70. Tsukada Y., Bando H., Inamori K., et al. Three-year outcomes of preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab in microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer.* 2024; 131(2): 283-289.-DOI: 10.1038/s41416-024-02730-7.
 71. Xia F., Wang Y., Wang H., et al. Randomized phase II trial of immunotherapy-based total neoadjuvant therapy for proficient mismatch repair or microsatellite stable locally advanced rectal cancer (TORCH). *J Clin Oncol.* 2024; 42(28): 3308-3318.-DOI: 10.1200/JCO.23.02261
 72. Challoner B.R., Woolston A., Lau D., et al. Genetic and immune landscape evolution in MMR-deficient colorectal cancer. *J Pathol.* 2024; 262(2): 226-239.-DOI: 10.1002/path.6228.

73. Chuwdhury G.S., Guo Y., Chiang C.L., et al. ImmuneMirror: A machine learning-based integrative pipeline and web server for neoantigen prediction. *Brief Bioinform.* 2024; 25(2): bbae024.-DOI: 10.1093/bib/bbae024.
74. Ballhausen A., Przybilla M.J., Jendrusch M., et al. The shared frameshift mutation landscape of microsatellite-unstable cancers suggests immunoediting during tumor evolution. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 4740.-DOI: 10.1038/s41467-020-18514-5.
75. Lo W., Parkhurst M., Robbins P.F., et al. Immunologic recognition of a shared p53 mutated neoantigen in a patient with metastatic colorectal cancer. *Cancer Immunol Res.* 2019; 7(4): 534-543.-DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0686.

Поступила в редакцию / Received / 07.11.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.11.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

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

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

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

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

Ксения Александровна Липендина / Ksenia A. Lipendina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9288-8758>.

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

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





Роберт Иванович Вагнер
Robert Ivanovich Wagner
(1925-2025)

© З.А.-Г. Раджабова

История развития направления лечения опухолей головы и шеи (100-летию со дня рождения Роберта Ивановича Вагнера посвящается)

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

© Zamira A-G. Radzhabova

The Evolution of Head and Neck Oncology: Commemorating the Centenary of Birth of Robert Ivanovich Wagner

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

В статье продемонстрированы путь формирования направления опухолей головы и шеи, объединение групп новообразований и появление новой специальности по лечению опухолей головы и шеи.

Данное направление имеет свои истоки еще в 1928–1939 гг., когда большое внимание онкологов уделялось изучению опухолей на клеточном уровне и проводились опыты по прививанию опухолей животным. Статья посвящена памяти учителя и родоначальника данного объединенного направления в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Роберта Ивановича Вагнера.

Ключевые слова: онколог; Роберт Иванович Вагнер; ученый; злокачественные опухоли головы и шеи; онкология

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г. История развития направления лечения опухолей головы и шеи (100-летию со дня рождения Роберта Ивановича Вагнера посвящается). *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 967-975.- DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2383

The article demonstrates the formation of the head and neck tumor direction, the unification of the groups of neoplasms and the emergence of a new specialty in the treatment of head and neck tumors.

This direction has its origins back in 1928–1939, when a great attention of oncologists was paid to the study of tumors at the cellular level and experiments were carried out on the inoculation of tumors in animals. The article is dedicated to the memory of the teacher and the founder of this united direction at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Robert Ivanovich Wagner.

Keywords: oncologist; Robert Ivanovich Wagner; scientist; malignant head and neck tumors; oncology

For citation Zamira A-G. Radzhabova. The Evolution of Head and Neck Oncology: Commemorating the Centenary of Birth of Robert Ivanovich Wagner. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 967-975.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2383

✉ Контакты: Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, radzam@mail.ru

Роберт Иванович Вагнер родился 16 сентября 1925 г. родился в г. Омске в семье рабочего. В 1950 г. окончил Омский государственный медицинский институт. Затем работал главным врачом и хирургом Седельниковской районной больницы Омской области. В 1954 г. назначен заведующим организационно-методическим кабинетом Омского областного онкологического диспансера. В 1955 г. направлен на специализацию по онкологии в Ленинградский государственный институт усовершенствования врачей. В 1956 г. поступил в клиническую ординатуру НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава СССР. В 1958 г. стал аспирантом

института по специальности «клиническая онкология» на базе 2 хирургического отделения. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Анатомическая и клиническая оценка операции Крайля». С 1972 по 1989 г. работал заведующим торакальным отделением НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. В 1973 г. защитил докторскую диссертацию «Вопросы диагностики и тактики хирургического лечения рака легкого». В 1977 г. получил ученое звание профессора. В 1986 г. избран членом-корреспондентом РАМН. В 1996 г. организовал научную группу по лечению опухолей головы и шеи на базе торакального отделения. Заслужен-

ный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии РСФСР.

Список научных трудов Роберта Ивановича превышает 500 работ, включая 14 фундаментальных монографий и книжных изданий, 19 методических пособий и научно-популярных брошюр. Часть из них выполнена в поэтической форме, демонстрируя многогранность творческих способностей ученого.

За значительные достижения в области онкологии Р.И. Вагнер удостоен пяти государственных наград, среди которых выделяется золотая медаль ВДНХ (1983) — за создание методики ранней диагностики рака легких с использованием флюорографического скрининга в Ленинграде и ее внедрение в клиническую практику. Серия работ по меланоме кожи принесла ему диплом и премию имени Н.Н. Петрова от РАМН за лучшие исследования по онкологической тематике. Дополняют список наград почетная грамота Президиума Верховного Совета РСФСР и нагрудный знак «Отличник здравоохранения». Является автором шести патентов на изобретения, зарегистрированных ученым в ходе профессиональной деятельности.

Роберт Иванович Вагнер умер 16 ноября 2015 г.

Злокачественные опухоли органов головы и шеи занимают значительное место среди других онкологических патологий. Даже при образовании наружной локализации, доступном для обнаружения, пациенты продолжают обращаться при 3-й и 4-й стадиях заболевания [1].

Основанный в 1926 г. Николаем Николаевичем Петровым (1876–1964) как первое в Советском Союзе профильное онкологическое учреждение, институт за годы своей работы превратился в крупный научно-исследовательский центр. Его многогранная деятельность внесла значительный вклад в развитие онкологической науки и организацию борьбы с раком в стране. Здесь сформировалась уникальная отечественная школа онкологии, активно развивавшая как экспериментальные исследования, так и клиническую практику лечения злокачественных опухолей. Институт стал пионером в изучении предраковых состояний и разработке профилактических мер. Специалистами учреждения опубликованы фундаментальные работы по теоретическим и клиническим аспектам онкологии. Несмотря на сложности, путь становления и развития института оказался чрезвычайно продуктивным. История развития направления «лечение опухолей головы и шеи» в институте берет свое начало еще в 1928–1939 гг.

С 1939 по 1951 г. работы продолжил Владимир Емельянович Цымбал (1899–1950), первоначально в лаборатории цитологии, а впослед-

ствии — после объединения цитологической и патологоанатомической лаборатории, заведовал которой в тот период Михаил Федорович Глазунов (1896–1967). В 1938 г. Владимиром Емельяновичем была защищена докторская диссертация [4]. В 1955 г., после смерти В.Е. Цымбала, была выделена самостоятельная лаборатория экспериментальной морфологии, которую возглавил Николай Григорьевич Хлопин (1897–1961). В период его заведования большое внимание уделялось вопросам развития опухолей; проводились работы на клеточном уровне [2], начинались исследования гистогенеза нормальных и опухолевых тканей [3].

Тематика исследований гладкой мускулатуры затронула и глазные мышцы, затем появились работы по изучению эксплантации — гистогенеза и изменениям, происходящим после эксплантации различных доброкачественных и злокачественных опухолей, в том числе при опухолях слюнных желез и щитовидной железы.

В 1960–1961 гг. М.Ф. Глазунов изучил большую группу поражений губы роговым моллюском как доброкачественных, так и у 11 злокачественных форм заболевания. Это привело к выводу о едином заболевании, вызываемым поражением вирусом, а морфологическое разнообразие зависит от особенностей субстрата и его физиологического состояния. В кератоакантоме и некоторых папиллярных новообразованиях нижней губы М.Ф. Глазунов обнаружил изменения, подобные наблюдаемым при контактиозном моллюске. Была установлена их вирусная природа.

В соответствии с архивными данными, известно, что с 1957 по май 1966 г. в Научно-исследовательском институте онкологии АМН СССР состоялись 94 научные конференции, на которых было заслушано 173 доклада и проведено 20 демонстраций. В это время были представлены работы ведущих специалистов по изучению особенностей клиники и лечения сосудистых опухолей верхних дыхательных путей, а также применения синестрола при лечении рака гортани. Этим вопросам посвятил свои выступления профессор Николай Алексеевич Карпов (1899–1985). Владимир Викторович Лазо сделал доклад об особенностях клиники и лечении метастазов рака гортани. Внимание привлекло сообщение А.А. Емельянова об объективной оценке степени достаточности коллатералей перед перевязкой общей сонной артерии. Уже в 1963 г. на заседаниях ученого совета (рис. 1) обсуждалось 10 диссертационных работ, среди которых было рассмотрено исследование А.А. Тийвель «Так называемые боковые аберрантные струмы и метастазирующие опухоли щитовидной железы» [2].

Вопросам возникновения и лечения опухолей головы и шеи уделялось внимание уже в 1960-х гг. Именно тогда зародилось направление по изучению образований в данных локализациях. Необходимо отметить, что исследование опухолей головы и шеи в этот период не было централизованным, а выполнялось ЛОР-специалистами — врачами, занимающимися патологией дыхательных путей, а также сотрудниками экспериментальных лабораторий. Тем не менее, уже в это время была сформулирована единая цель: понять, как возникает опухоль и как с ней бороться.

Н.А. Карпов по предложению профессора Н.Н. Петрова полностью посвятил себя работе в НИИ онкологии, где в сентябре 1956 г. занял должность заведующего отделом опухолей верхних дыхательных путей (1956–1972). Ранее отоларингологическое отделение находилось в больнице «В память 25 октября» (ныне Александровская больница). Профессор активно занимался изучением онкологических проблем в оториноларингологии, исследовал малоизученные вопросы ЗНО верхних дыхательных путей (тонзиллярные, парафарингеальные, сосудистые, невrogenные опухоли). Он разрабатывал технику щадящих и расширенных хирургических вмешательств на гортани при злокачественных опухолях верхних дыхательных путей, а также методы операций на магистральных сосудах шеи. Значительное внимание уделял изучению предопухолевых за-

болеваний ЛОР-органов, внедрению новых диагностических и лечебных подходов [5]. В 1958 г. Н.А. Карпов выступил на 2-й Всесоюзной онкологической конференции, где были доложены результаты совместной с И.И. Любавиной работы по ранней диагностике ЛОР-опухолей, изучению вопросов малигнизации папилломатозных опухолей полости носа [3].

Н.А. Карпов разрабатывал основные виды хирургических вмешательств — щадящие органосохраняющие и радикальные с удалением гортани и регионарных лимфатических узлов. Большое внимание уделялось как хирургическим, так и лучевым в сочетании с хирургическим методам лечения. Им был создан способ закрытой резекции верхней челюсти. В это же время В.В. Лазо была предложена техника сагиттальной резекции гортани, а И.А. Оловяниковым — техника удаления парафарингеальных опухолей. В 1963 г. в ЛОР-отделении была применена методика артериальной регионарной химиотерапии при опухолях верхней челюсти [5].

В 1956 г. в клиническую ординатуру НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава СССР поступил Роберт Иванович Вагнер (1925–2015). В этот период в институте сложился сильный коллектив специалистов. На заседаниях диссертационного совета НИИ онкологии участвовали ведущие ученые: профессор Н.Н. Петров, профессор М.Ф. Глазунов (заведующий отделом морфологии опухолей),



Рис. 1. Заседание диссертационного совета с докладом Н.В. Тимофеева-Ресовского «Опухолевый процесс — генетическое воздействие», 1959 г. НИИ онкологии. В первом ряду слева направо: профессор Н.Н. Петров, профессор М.Ф. Глазунов — заведующий отделом морфологии опухолей профессор Н.А. Карпов — заведующий отделом опухолей верхних дыхательных путей профессор Н.Г. Хлопин — заведующий отделом цитологической диагностики [5]

Fig. 1. Dissertation council meeting featuring Timofeev-Resovsky's presentation "The Tumor Process as a Genetic Effect" (1959), Research Institute of Oncology. First row (left to right): Prof. N.N. Petrov; Prof. M.F. Glazunov, Head of Tumor Morphology; Prof. N.A. Karpov, Head of Upper Respiratory Tract Tumors; Prof. N.G. Khlopin, Head of Cytological Diagnostics [5]

профессор Н.А. Карпов (заведующий отделом опухолей верхних дыхательных путей), профессор Н.Г. Хлопин (заведующий отделом цитологической диагностики) [5]. В 1958 г. Роберт Иванович стал аспирантом института по специальности «клиническая онкология» на базе 2 хирургического отделения. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Анатомическая и клиническая оценка операции Крайля». В 1962 г. провел исследование на тему «Анатомическая и клиническая оценка операции Крайля», выполненное под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора Александра Ивановича Ракова (1902–1972). В том же 1962 г. на эту тему Р.И. Вагнером была досрочно защищена кандидатская диссертация, которая легла в основу классической монографии «Радикальные операции на шее при метастазах рака» (1969). Работа в последующем стала ключевой в формировании направления лечения пациентов с опухолями головы и шеи [6].

Рюрик Александрович Мельников (1924–1993) — ученик Семёна Абрамовича Холдина (1896–1975), талантливый хирург-онколог, известный ученый, педагог и организатор здравоохранения, заслуженный деятель науки РСФСР; профессор внес огромный вклад в изучение морфологии опухолей, клинической картины заболевания. Значимым и интересным явилось экспериментальное исследование на приматах. В 1963 г. Рюрик Александрович защитил докторскую диссертацию на тему «Злокачественные новообразования верхней челюсти (экспериментальное и клиническое исследования)» [6]. Занимаясь данным направлением челюстно-лицевой хирургии, Р.А. Мельников успешно проводил опыты на приматах. Работа заключалась в исследовании у них индуцированных злокачественных новообразований (ЗНО) языка, гайморовой пазухи и верхней челюсти и является второй в мире, в которой удалось индуцировать злокачественную опухоль у обезьян. Результаты были доложены на Международных противораковых конгрессах в Лондоне, Москве и Токио. Опубликована монография «Злокачественные опухоли у обезьян» [7]. С 1965 г. Р.А. Мельников стал руководителем отделения опухолей желудочно-кишечного тракта.

С 1972 по 1979 г. ЛОР-отделом НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова руководил старший научный сотрудник Владимир Викторович Лазо, уделявший большое внимание изучению ЛОР-патологии, опухолям придаточных пазух носа, опухолям гортани, операциям на регионарном лимфатическом аппарате. В 1979 г. отоларингологическое отделение было закрыто в связи с реорганизацией института.



Рис. 2. Александр Ильич Пачес
Fig. 2. Aleksandr Ilyich Paches

Направление, объединившее работу с опухолями головы и шеи, в СССР возглавил Александр Ильич Пачес (1925–2014). В 1964 г. он защитил докторскую диссертацию, а в 1965 г. Николай Николаевич Блохин (1912–1993) предложил ему организовать и возглавить клинику опухолей головы и шеи в Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН. А.И. Пачес (рис. 2) стал заниматься единым научным направлением, которое объединило в себя лечение ЗНО слюнных желез, меланомы кожи головы и шеи, полости рта и полости носа, опухолей носоглотки, ротоглотки, гортаноглотки, гортани, придаточных пазух носа, орбиты. Благодаря целеустремленности и неутомимой деятельности А.И. Пачеса, подобные отделения были созданы в различных городах и республиках нашей страны [8–10].

Формирование отдельного направления по лечению опухолей головы и шеи в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова связано с именем Роберта Ивановича Вагнера. Именно он дал толчок его развитию на базе торакального отделения, возглавляемого профессором Александром Ивановичем Раковым. С 1958 г. Р.И. Вагнер начал трудовую деятельность в отделении. Он активно занимался лечением пациентов не только с ЗНО легких, но также с опухолями головы и шеи. Его первые научные работы, связанные с радикальными операциями на шее, были опубликованы в 1969 г. С 1972 по 1989 г., после смерти А.И. Ракова, он возглавил торакальное отделение, где уже произошло слияние направлений по лечению опухолей торакальной зоны,

ЗНО головы и шеи, опухолей кожи, в том числе меланомы. В 1967 г., по инициативе известных онкологов Umberto Veronesi (1925–2016), Александра Ивановича Ракова (1902–1972), Николая Николаевича Трапезникова (1928–2001) и др., была создана «Меланомная группа Всемирной организации здравоохранения» с координирующим центром в Миланском институте онкологии. В течение 20 лет на торакальном отделении функционировал реферативный центр по диагностике и лечению меланомы кожи, который курировал проведение многоцентровых рандомизированных исследований. Накопленный опыт по диагностике и лечению больных меланомой кожи был обобщен в многочисленных публикациях [11–13].

В 1981 г. была завершена диссертационная работа Елены Аркадьевны Валдиной под руководством Р.И. Вагнера на тему «Папиллярный рак щитовидной железы (особенности клиники, морфологии и лечебной тактики)» [14]. В 1996 г. на базе торакального отделения, возглавляемого на тот момент профессором Алексеем Степановичем Барчуком (1936–2019), сформирована и создана группа по изучению опухолей головы и шеи, которую возглавил член-корреспондент РАМН Роберт Иванович Вагнер.

В 2000 г. была успешно завершена диссертационная работа Валентина Вадимовича Анисимова «Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения)».

Уже в 2005 г. группа специалистов по изучению опухолей головы и шеи во главе с Р.И. Вагнером накопила достаточный опыт диагностики и лечения. Были созданы подходы в работе с пациентами с данной патологией [15]. С 2005 г. получило развитие направление фотодинамической терапии у больных с опухолями кожи. В 2006 г. Марк Львович Гельфонд защитил докторскую диссертацию «Фотофизические и фитохимические методы лечения злокачественных опухолей». Данная методика нашла широкое применение в лечении диссеминированных форм меланомы кожи.

В 2006 г. защищена докторская диссертация Александром Евгеньевичем Михниным «Количественные характеристики опухолевого роста у больных злокачественной меланомой кожи», где впервые были исследованы и определены предикторы, влияющие на скорость роста первичных и вторичных опухолевых очагов [16], изучены возможности лечения опухолей кожи при помощи лазера [17]. В 2010 г. начата работа по изучению метастазов опухолей при невыясненном первичном очаге, которая послужила основой для диссертации О.С. Фроловой [18].

В 2000–2010 гг. были инициированы исследования по изучению диагностических возможно-

стей биопсии сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи. Данным направлением в отделении занимались профессор, доктор медицинских наук А.С. Барчук; член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук Р.И. Вагнер; кандидат медицинских наук А.С. Тарков; доктор медицинских наук А.И. Арсеньев; А.Н. Голубев; Н.Ю. Аристидов; доктор медицинских наук М.Л. Гельфонд; профессор, доктор медицинских наук В.Н. Клименко; специалист ультразвуковой диагностики кандидат медицинских наук Е.В. Костромина; профессор, доктор медицинских наук И.И. Семенов; доктор медицинских наук З.А.-Г. Раджабова.

В 2010 г. под руководством А.С. Барчука и И.И. Семенова была успешно защищена кандидатская диссертация Замирой Ахмед-Гаджиевны Раджабовой на тему «Пути совершенствования до- и субоперационных методов определения степени регионарного распространения меланомы кожи». Разработана методика цветного доплеровского картирования для выявления микрометастазов первичной опухоли в регионарном лимфатическом коллекторе. Установлены показатели доплеровской спектрограммы нормальных и пораженных метастазами лимфатических узлов. На морфологически верифицированном операционном материале обнаружены наиболее значимые особенности регионарного распространения меланомы кожи. Дана оценка новой методике определения микрометастазов меланомы кожи в «сторожевом» лимфатическом узле, а также собраны рекомендации по ее применению в клинике [19].

Изучены анатомо-топографические особенности метастазирования меланомы в «сигнальном» лимфатическом узле. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, получены патент на изобретение и три удостоверения на рационализаторские предложения. В 2011 г. по результатам исследований в группе «Опухоли головы и шеи» была защищена кандидатская диссертация С.А. Тарковым на тему «Факторы прогноза и клиничко-морфологические особенности меланомы кожи головы и шеи». Работа позволила индивидуализировать подходы в лечении данной группы пациентов [20].

В 2013 г. по решению директора НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова профессора, доктора медицинских наук Алексея Михайловича Беляева выделено и сформировано отдельное подразделение опухолей головы и шеи на 25 коек, на должность заведующей которого была назначена Замира Ахмед-Гаджиевна Раджабова. Данное решение было принято и поддержано Робертом Ивановичем Вагнером, до последних своих дней принимавшим активное участие в деятельности отделения, передавая свой опыт современному поколению.

В 2015 г. успешно завершено диссертационное исследование Рустама Асульдиновича Нажмудинова на тему «Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ), в предоперационном стадировании немелкоклеточного рака легкого» под руководством доктора медицинских наук Е.В. Левченко и доктора медицинских наук, профессора С.В. Канаева. Работа Р.А. Нажмудинова нашла отражение в статьях [21].

С 2013 г. инициированы несколько новых направлений в диагностике и лечении злокачественных опухолей головы и шеи. В отделении были разработаны несколько методик, получены патенты на изобретение. Ведется тесное сотрудничество с руководителем отделения торакальной онкологии членом-корреспондентом РАН, профессором, доктором медицинских наук Евгением Владимировичем Левченко.

В 2017 г. под руководством профессора, доктора медицинских наук Алексея Михайловича Беляева успешно защищена кандидатская диссертация Дарьей Александровной Синячкиной «Оптимизация диагностических мероприятий и лечебной тактики при распространенном раке щитовидной железы» [22].

Несмотря на то, что в отделении успешно проводились разработанные Р.И. Вагнером методики радикальных операций, с 2017 г. начато новое направление в исследовании сторожевых лимфатических узлов у пациентов с опухолями полости рта. Биопсия сторожевого лимфатического узла является диагностической процедурой, позволяющей уточнить показания к выполнению шейной лимфодиссекции. Учитывая высокую вероятность скрытых метастазов, большинство больных с ранними стадиями плоскоклеточного рака полости рта не имеют метастазов в регионарных лимфатических узлах и не нуждаются в выполнении шейной лимфодиссекции, которая может сопровождаться осложнениями.

В 2021 г. под руководством заведующей отделением опухолей головы и шеи кандидата медицинских наук Замиры Ахмед-Гаджиевны Раджабововой и заведующего радиотерапевтическим отделением доктора медицинских наук Сергея Николаевича Новикова выполнено диссертационное исследование Максима Андреевича Котова «Способ оценки метастатического поражения сигнального лимфатического узла при ранних формах плоскоклеточного рака полости рта» (патент РФ на изобретение № 2019137153 от 19.11.2019). Данное направление внедрено в работу отделения и является рутинной практикой в лечении больных раком полости рта [23].

С начала образования отделения в 2014 г. совместно с профессором, доктором медицинских наук Георгием Георгиевичем Прохоровым в работу внедрена методика криохирургического вмешательства у пациентов с опухолями кожи. Она усовершенствовалась путем внедрения нового аппарата МКС в работу отделения опухолей головы и шеи, который позволил использовать криогенный метод лечения у пациентов с опухолями ротовой полости. Так, с 2017 по 2022 г. проведена работа и успешно завершена кандидатская диссертация Семена Сергеевича Артемьева, в которой было доказано, что пункционная криодеструкция в сочетании с химиолучевой терапией является органосохраняющим методом лечения, позволяющим обеспечить надежный локальный контроль над первичной опухолью полости рта. По теме диссертации получен патент на изобретение № 2709549 от 18.12.2019 «Способ лечения местнораспространенных ЗНО полости рта и ротоглотки». Данная методика также позволит оказать помощь пациентам с выраженным болевым синдромом путем криогенного воздействия на опухоль и нервные окончания [24].

С начала формирования отделения опухолей головы и шеи были разработаны методики резекции верхней и нижней челюстей и способы восстановления с использованием экзопротезов после экзентерации орбиты и краниофациальной резекции. В 2019 г. организовано новое направление в отношении лечения пациентов с местнораспространенным раком носоглотки.

С 2021 г. по настоящее время в отделении успешно проводятся СО₂-резекции у пациентов с опухолями гортани, миндалин, ротоглотки. Вмешательство позволяет выполнить органосохраняющие операции эндоскопическим методом с использованием микрохирургической техники.

В 2022 г. завершена и успешно защищена докторская диссертация Замиры Ахмед-Гаджиевны Раджабововой на тему «Хирургическое и комплексное лечение местнораспространенного рака гортани и рака шейного отдела пищевода» под руководством члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Евгения Владимировича Левченко [25, 26]. Десятилетняя работа совместно с отделением торакальной онкологии, начатая в 2012 г. при поддержке члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Р.И. Вагнера и завершенная после его ухода, но воплощенная в жизнь. Это последняя диссертационная работа, которую Роберт Иванович с нетерпением ожидал и прочитал. Несмотря на уже тяжелое состояние, он делал свои пометки, находясь на больничной койке. Работа посвящена лечению наиболее тяжелой группы пациентов с опухолями шейного

отдела пищевода и распространенными формами рака гортани. В ней был описан новый метод хирургического лечения, заключающийся в реконструкции сформированного дефекта после удаления опухоли пищевода путем транс-трахеальным доступом на шее; получен патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов». Разработан и внедрен в практику новый способ органосохраняющего хирургического лечения у пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода в зависимости от анатомо-топографического расположения первичной опухоли относительно уровня перстневидного хряща и уровня необходимой резекции, а также новый способ реконструкции дефекта глотки при помощи кожного-мышечного лоскута на сосудистой ножке в два этапа (патент на изобретение № 261082 от 11.02.2016 «Способ пластики дефекта глотки»), направленный на хирургическую реабилитацию пациентов неблагоприятного прогноза для микрохирургической реконструкции с послеоперационными дефектами глотки в короткие сроки. Получен патент на изобретение № 2786832 от 09.03.2022 «Способ комбинированного лечения местнораспространенных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода и гортано-глотки» [27].

В 2023 г. под руководством доктора медицинских наук З.А.-Г. Раджабовой защитил кандидатскую диссертацию Александр Сергеевич Митрофанов на тему «Суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли как этап комбинированного лечения местнораспространенного рака носоглотки». Работа была проведена совместно с сотрудниками отделения сосудов головного мозга РНИИ им. проф. А.Л. Поленова [27]. Данная методика позволила оказать помощь пациентам с обширным местным распространением, терапия которым чаще всего откладывалась или не выполнялась из-за высоких рисков осложнений при проведении химио- или лучевой терапии. На первом этапе снизились риски и появилась возможность провести полноценное лечение (патент на изобретение № 2762238 от 17.02.2021 «Способ комбинированного лечения местнораспространенных злокачественных опухолей носоглотки»).

С 2023 г. врачом Мадиной Абдурахмановой Магарамовой в отделении проводится научная работа с редкими опухолями придаточных пазух носа; исследованы редкие формы рака, такие как NUT- и SNUC-карциномы, готовится защита кандидатской диссертации [1]. Также проводится набор ретроспективного материала по изучению первично-множественных злокачественных опухолей головы и шеи, планируется кандидатская

работа по изучению данной проблемы аспирантом отделения.

С 2013 г. и по настоящее время отделение опухолей головы и шеи под руководством доктора медицинских наук Замиры Ахмед-Гаджиевны Раджабовой работает по принципам, заложенным учителем и родоначальником данного направления в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, членом-корреспондентом РАН, профессором, доктором медицинских наук Робертом Ивановичем Вагнером. Не прекращается практическая и научная деятельность, всегда есть куда стремиться и что познать. Мы продолжаем совершенствоваться, участвуем практически во всех проводимых мероприятиях по данной тематике. Идет поиск новых направлений, которые дадут возможность улучшить состояние пациентов с тяжелой инвалидирующей патологией.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Раджабова З.А.-Г., Левченко Е.В., et al. Онкологическая помощь в России: Злокачественные новообразования полости носа, среднего уха и придаточных пазух. *Медицинский алфавит*. 2024; 32: 60–70.-DOI: 10.33667/2078-5631-2024-32-60-70. [Merabishvili V.M., Radzhabova Z.A.Gl, Levchenko E.V., et al. The state of cancer care in Russia: malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and paranasal sinuses, prevalence and survival of patients (clinical and population-based study). *Medical Alphabet*. 2025; (32): 60–70.-DOI: 10.33667/2078-5631-2024-32-60-70.
2. Серебров А.И., Холдин С.А., Чаплин А.В. (ред.). 30 лет Институту онкологии АМН СССР. 1926–1956. 1956. [Serebrov A.I., Kholdin S.A., Chaklin A.V. (eds.). Thirty Years of the USSR Academy of Medical Sciences Institute of Oncology. 1926–1956. 1956 (In Rus)].
3. Раков А.И. 40 лет Ленинградскому онкологическому институту Минздрава СССР. 1926–1966. Л.: Медицина. 1966. [Rakov A.I. Forty Years of the Leningrad Institute of Oncology of the USSR Ministry of Health. 1926–1966. Leningrad: Meditsina. 1966 (In Rus)].
4. Цымбал В.Е. Опухоли слюнных желез: дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1938. [Tsybmal V.E. Tumors of the Salivary Glands [Thesis for Doctor of Medical Sciences]. Leningrad. 1938 (In Rus)].
5. Беляев А.М., Барчук А.С., Берштейн Л.М., et al. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения. СПб.: Ладога. 2012. [Belyaev A.M., Barchuk A.S., Berstein L.M., et al. N.N. Petrov Research Institute of Oncology: 85 Years in Healthcare Service. Saint Petersburg: Ladoga. 2012 (In Rus)].

6. Раков А.И., Вагнер Р.И. Радикальные операции на шее при метастазах рака. Л.: Медицина. 1969. [Rakov A.I., Wagner R.I. Radical Neck Surgery for Cancer Metastases. Leningrad: Meditsina. 1969 (In Rus)].
7. Мельников Р.А., Барабадзе Э.М. Злокачественные опухоли у обезьян: Клинико-экспериментальное исследование. Л.: Наука. 1968. [Melnikov R.A., Barabadze E.M. Malignant tumors in monkeys: Clinical and experimental study. Leningrad: Nauka. 1968 (In Rus)].
8. Артюшкин С.А., Пашинян А.Н., Бабияк В.И. К 100-летию кафедры оториноларингологии Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 1914–2014: Исторические очерки. СПб. 2014. [Artyushkin S.A., Pashinyan A.N., Babiyak V.I. To the 100th Anniversary of the Department of Otolaryngology at the North-Western Medical University Named after I.I. Mechnikov. 1914–2014: Historical Notes. Saint Petersburg. 2014 (In Rus)].
9. Карпов Н.А. Из истории диагностики рака гортани. *Журнал ушных, носовых и горловых болезней*. 1978; 1: 81–82. [Karpov N.A. From the history of laryngeal cancer diagnosis. *Journal of Ear, Nose, and Throat Diseases*. 1978; 1: 81–82 (In Rus)].
10. Светицкий П.В., Гончарова Е.Г. История отделений опухолей головы и шеи. *Опухоли головы и шеи*. 2023; 13(4): 124–129. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-124-129. [Svetitsky P.V., Goncharova E.G. History of head and neck oncology departments. *Head and Neck Tumors*. 2023; 13(4): 124–129. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-4-124-129 (In Rus)].
11. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук Л.С. Меланома кожи. Ч. 1: Эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика. СПб.: Наука. 1995. [Anisimov V.V., Wagner R.I., Barchuk L.S. Skin melanoma. Part 1: epidemiology, etiology, pathogenesis, prevention. Saint Petersburg: Nauka. 1995 (In Rus)].
12. Анисимов В.В., Горделадзе А.С., Барчук А.С., et al. Меланома кожи: Атлас клинической и морфологической диагностики. СПб.: Наука. 1999. [Anisimov V.V., Gorde-ladze A.S., Barchuk A.S., et al. Skin melanoma: Atlas of clinical and morphological diagnostics. Saint Petersburg: Nauka. 1999 (In Rus)].
13. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук Л.С. Меланома кожи. Ч. 2: Диагностика, клиническое течение, прогноз. СПб.: Наука. 1996. [Wagner R.I., Anisimov V.V., & Barchuk L.S. Skin melanoma. Part 2: Diagnosis, clinical features, prognosis. Saint Petersburg: Nauka. 1996 (In Rus)].
14. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Хирургические аспекты. М.: Издательство не указано. 1993. [Valdina E.A. Thyroid diseases: Surgical aspects. Moscow: Publisher not indicated 1993 (In Rus)].
15. Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Барчук А.С., et al. Актуальные вопросы хирургического лечения первичной меланомы кожи. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 2: 55–58. [Anisimov V.V., Semiletova Y.V., Barchuk A.S., et al. Current issues in surgical treatment of primary skin melanoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2010; 2: 55–58 (In Rus)].
16. Михнин А.Е. Количественная характеристика опухолевого роста у больных злокачественной меланомой кожи: дис. ...д-ра мед. наук. СПб., 2006. [Mikhnin A.E. Quantitative characteristics of tumor growth in patients with malignant skin melanoma [Doctoral dissertation]. Saint Petersburg. 2006. (In Rus)].
17. Москалик К.Г., Вагнер Р.И., Козлов А.П. Применение лазера в лечении меланомы лица. *Вопросы онкологии*. 2008; 54(6): 757–759. [Moskalyk K.G., Wagner R.I., Kozlov A.P. Laser application in facial melanoma treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2008; 54(6): 757–759 (In Rus)].
18. Михнин А.Е., Фролова О.С. Опухоли неизвестного первичного очага с изолированными метастазами в шейные лимфоузлы: дискуссионные вопросы. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(2): 27–33. [Mikhnin A.E., Frolova O.S. Tumors of unknown primary origin with isolated cervical lymph node metastases: Controversies. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2013; 59(2): 27–33 (In Rus)].
19. Раджабова З.А.-Г. Совершенствование до- и интраоперативных методов оценки регионарного распространения меланомы кожи: автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб. 2010. [Radzhabova Z.A.-G. Improvement of pre- and intraoperative methods for assessing regional spread of skin melanomas [Candidate of Medical Sciences abstract]. Saint Petersburg. 2010 (In Rus)].
20. Михнин А.Е., Тарков С.А., Фролова О.С. Меланома головы и шеи в сравнении с другими локализациями: факторы выживаемости. *Сибирский онкологический журнал*. 2012; 4: 80–81. [Mikhnin A.E., Tarkov S.A., Frolova O.S. Head and neck melanoma compared to other localizations: Survival factors. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 4: 80–81 (In Rus)].
21. Канаев С.В., Нажмуудинов Р.А., Новиков С.Н., et al. Диагностическая ценность СPECT-СТ в оценке поражения регионарных лимфоузлов при немелкоклеточном раке легкого. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015; 2: 29–34. [Kanaev S.V., Nazhmudinov R.A., Novikov S.N., et al. Diagnostic value of SPECT-CT in assessing regional lymph node involvement in non-small cell lung cancer. *Kursk scientific and practical bulletin "Human and Health"*. 2015; 2: 29–34 (In Rus)].
22. Ракитина Д.А., Беляев А.М., Раджабова З.А., et al. Контрастное УЗИ щитовидной железы в дифференциальной диагностике узловых образований. *Опухоли головы и шеи*. 2017; 7(2): 12–15. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-12-15. [Rakitina D.A., Belyaev A.M., Radzhabova Z.A., et al. Contrast-enhanced thyroid ultrasound in differential diagnosis of focal nodular lesions. *Head and Neck Tumors*. 2017; 7(2): 12–15. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-12-15 (In Rus)].
23. Котов М.А., Раджабова З.А.-Г., Новиков С.Н., et al. Биопсия сторожевых лимфоузлов при плоскоклеточном раке языка cT1-2N0: проспективное одноцентровое исследование. *Опухоли головы и шеи*. 2020; 10(1): 84–92. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-84-92. [Kotov M.A., Radzhabova Z.A.-G., Novikov S.N., et al. 2020. Sentinel lymph node biopsy in cT1-2N0 tongue squamous cell carcinoma: A prospective single-center study. *Head and Neck Tumors* 2020; 10(1): 84–92. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-84-92 (In Rus)].
24. Артемьев С.С., Раджабова З.А.-Г., Нажмуудинов Р.А., et al. Криохирургическое лечение опухолей ротоглотки. *Практическая онкология*. 2019; 20(4): 343–350. DOI: 10.31917/2004343. [Artemiev S.S., Radzhabova Z.A.-G., Nazhmudinov R.A., et al. Cryosurgical treatment of oropharyngeal tumors. *Practical Oncology*. 2019; 20(4): 343–350. DOI: 10.31917/2004343 (In Rus)].
25. Раджабова З.А.-Г. Хирургическое и комбинированное лечение местнораспространенного рака гортани и шейного отдела пищевода: дис. ...д-ра мед. наук. СПб. 2022. [Radzhabova Z.A.-G. Surgical and combined treatment of locally advanced laryngeal cancer and cervical esophageal cancer [Doctoral dissertation]. Saint Petersburg. 2022 (In Rus)].

26. Раджабова З.А.-Г., Левченко Е.В., Дунаевский И.В., et al. Анализ результатов комбинированного лечения больных с верифицированным раком шейного отдела пищевода и гипофаринкса. *Опухоли головы и шеи*. 2016; 6(3): 61–63.-DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-61-63. [Radzhabova Z.A.-G., Levchenko E.V., Dunayevsky I.V., et al. Analysis of combined treatment outcomes in patients with verified cervical esophageal and hypopharyngeal cancer. *Head and Neck Tumors*. 2016; 6(3): 61–63.-DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-61-63 (In Rus)].
27. Шайхов М.М., Раджабов С.Д., Воронов В.Г., et al. Суперселективная химэмболизация в персонализированном комбинированном лечении рака носоглотки. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(6): 1091–1098.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1091-1098. [Shaykhov M.M., Radzhabov S.D., Voronov V.G., et al. Superselective chemoembolization in personalized combined treatment of nasopharyngeal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(6): 1091–1098.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1091-1098 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 19.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 04.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Замира Ахмед-Гаджиевна Раджабова / Zamira A-G. Radzhabova / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>; SPIN: 5137-6393; Researcher ID (WOS): X-6941-2018.



