

Хирургия и ОНКОЛОГИЯ

•••
••• Трехлетние результаты
••• российского многоцентрового
••• проспективного
••• рандомизированного
••• исследования RuCort3

•••
••• Особенности мутаций
••• в гене *KRAS* в реальной
••• клинической практике

•••
••• Дистальный край резекции
••• в колоректальной хирургии
••• *in vivo* и после формалиновой
••• фиксации

••••
Surgery
and oncology
••••

Журнал «Хирургия и онкология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках. Журнал удостоен знака отличия DOAJ Seal.

Хирургия И ОНКОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для онкологов, хирургов,
радиотерапевтов, специалистов
по лучевой диагностике

Е Ж Е К В А Р Т А Л Ы Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Ж У Р Н А Л

<https://www.onco-surgery.info>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения онкологических заболеваний, обобщение доступной информации в области хирургии и онкологии на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

Обобщенные современные данные по узким тематикам специальности предоставляются в разделе «Обзор литературы». Формат издания также предполагает публикацию клинических наблюдений редких форм заболеваний и применения нестандартных лечебных методик.

В журнале публикуются результаты как фундаментальных, так и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

Учредитель: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23, эт. 3, пом. II, к. 31

Статьи присылать
в электронно-редакционную систему
<https://www.onco-surgery.info>

Редакторы: Е.В. Головина, Л.М. Энеева
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор Н.А. Виленкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых*

*коммуникаций Эл № ФС 77-85909
от 25.08.2023.*

**При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Хирургия
и онкология» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.**
ISSN 2949-5857 (Online)

Хирургия и онкология. 2025.
Том 15. № 1. 1–91.

© Верстка. ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Прежние названия
журнала: «Онкологическая
колопроктология»,
переименован в августе
2019 г., «Тазовая хирургия
и онкология», переименован
в августе 2023 г.

<https://www.onco-surgery.info>

1
ТОМ 15
'25

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России (Северо-Западного, Южного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федерального округа) (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Гордеев Сергей Сергеевич, д.м.н., заведующий отделом планирования и координации научных исследований, ведущий научный сотрудник онкологического отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОСКР (Москва, Россия)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Иванов Валерий Анатольевич, к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Егенов Омар Алиевич, к.м.н., хирург-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики РУДН, ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии МКНЦ им. А.С. Логинова (Москва, Россия)

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Башанкаев Бахма Николаевич, главный научный консультант, GMS Hospital, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель руководителя Комитета Государственной думы по охране здоровья (Москва, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач РФ и Республики Татарстан (Казань, Россия)

Геворкян Юрий Артушевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Каганов Олег Игоревич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия)

Калинин Алексей Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминального) ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Костенко Николай Владимирович, д.м.н., проректор по лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (Астрахань, Россия)

Мамедли Заман Заурович, д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель РОСКР (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы EAU по написанию рекомендаций по лечению рака предстательной железы, президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Моисеенко Фёдор Владимирович, д.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

Тамразов Расим Ильхамович, д.м.н., хирург (Москва, Россия)

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы», руководитель департамента науки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Марина Васильевна, к.м.н., заместитель директора по радиологическим методам лечения НИИ клинической онкологии, заведующая отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Аветисян Артур Арменакович, к.м.н., заместитель директора, главный врач Национального центра онкологии им. В.А. Фанарджяна, хирург-онколог, маммолог (Ереван, Армения)

Балаяникова Светлана Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)

Гоцадзе Илья Давидович, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)

Гулиев Фуад Адалетович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

Исмаилов Ильгар Абид оглы, заведующий хирургическим отделением Республиканского медико-диагностического центра (Баку, Азербайджан)

Кохнюк Виктор Тихонович, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)

Макишев Абай Каиргожинович, профессор, академик Академии клинической и фундаментальной медицины РК, заведующий кафедрой онкологии АО «Медицинский Университет Астана» (Астана, Казахстан)

Митин Тимур, д.м.н., профессор, доцент кафедры радиационной медицины Орегонского университета здоровья и науки, член Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), Американского колледжа радиологии (ACR), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американской ассоциации исследований рака (AACR), Фонда поддержки научных исследований в онкологии, Общества паллиативной радиационной онкологии (Портленд, США)

Наврұзов Саримбек Наврұзович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей, член Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO), Ассоциации колоректальных хирургов стран АСЕАН, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской онкологической организации (ECCO) (Ташкент, Республика Узбекистан)

Парваиз Амжад, профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Фуад Шамильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ, заведующий кафедрой общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по хирургии МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Карачун Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Рыбаков Евгений Геннадиевич, д.м.н., профессор РАН, научный руководитель 3-го хирургического отделения (онкопроктологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

Хатьков Игорь Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

Шельгин Юрий Анатольевич, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)

THE JOURNAL OF N.N. BLOKHIN NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY, MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA, AND OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION “RUSSIAN COLORECTAL CANCER SOCIETY”



The journal Surgery and oncology is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries. The journal was awarded the DOAJ Seal.



Surgery and oncology

THE JOURNAL
is intended for oncologists,
surgeons, radiotherapists,
specialists in radiation diagnostics

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

<https://www.onco-surgery.info>

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of cancer, a synthesis of available information in the field of surgery and oncology and publication in Russian, publication and analysis of results of domestic research in this area.

Summarized current data on narrower topics of the specialty are provided in the section "Literature Review". The format of the publication also involves the publication of clinical cases of rare forms of diseases and use of unconventional treatment methods.

The journal publishes results of fundamental and clinical research, and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.

FOUNDED IN 2010

1
VOL. 15
'25

Founder:

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

Editorial Office:

Room II/31, Build. 15, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522

Articles should be sent

to the electronic editorial system
<https://www.onco-surgery.info>

*Editors: E.V. Golovina, L.M. Eneeva
Coordinating Editor V.E. Bugayov*

Proofreader N.A. Vilenkina

*Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk*

Subscription & Distribution Service

*I.V. Shurgaeva,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru*

Project Manager

*A.G. Prilepskaya +7 (965) 319-10-53,
alla@abvpress.ru*

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media

*ЭИ № ФС 77-85909
dated 25.08.2023.*

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the “Surgery and Oncology”.

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 2949-5857 (Online)

Surgery and Oncology.
2025. Vol. 15. No. 1. 1–91.

© Layout PH “ABV-Press”, 2025

The former titles of the journal: “Colorectal Oncology”, renamed in August 2019, “Pelvic Surgery and Oncology”, renamed in August 2023.

<https://www.onco-surgery.info>

EDITOR-IN-CHIEF

Stilidi, Ivan S., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Specialist-Oncologist of the Ministry of Health of Russia (North-West, South, Ural, Siberian, Far Eastern Federal Districts) (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Gordeev, Sergey S., MD, PhD, Head of the Department of Planning and Coordination of Scientific Research, Senior Researcher of the Oncological Department of Abdominal Oncology No. 3 (Coloproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of RCCS (Moscow, Russia)

COMMISSIONING EDITOR

Ivanov, Valery A., MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Egenov, Omar A., MD, PhD, Surgeon-Oncologist of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aliev, Vyacheslav A., MD, PhD, Professor of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics of the RUDN, a leading researcher at the Department of Coloproctology of the A.S. Loginov Moscow State Medical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Artamonova, Elena V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department No. 1 at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ayupov, Rustem T., MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Bashankaev, Badma N., Chief Scientific Consultant at GMS Hospital; Assistant in the Department of Surgery at the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Head of the State Duma Committee on Health Protection (Moscow, Russia)

Gataulin, Ilgiz G., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Gevorkyan, Yuriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Oncology at the Rostov Research Institute of Oncology, Rosmedtechnologies (Rostov-on-Don, Russia)

Kaganov, Oleg I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Research, Samara Regional Clinical Oncological Dispensary (Samara, Russia)

Kalinin, Aleksey E., MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 6 (abdominal) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kostenko, Nikolay V., MD, PhD, Vice-Rector for Clinical Work and Regional Health Development, Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education With a Course of Coloproctology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital (Astrakhan, Russia)

Mamedli, Zaman Z., MD, PhD, Head of the Oncological Department of Abdominal Oncology No. 3 (Coloproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chairman of RCCS (Moscow, Russia)

Matveev, Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Moiseenko, Fedor V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Division No. 1 at the Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nevolskikh, Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)

Tamrazov, Rasim I., MD, PhD, surgeon (Moscow, Russia)

Ter-Avanesov, Mikhail D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy at the Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedyanin, Mikhail Yu., MD, PhD, Head of the Chemotherapeutic Treatment Service at Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department, Head of the Department of Science of the N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Chernykh, Marina V., MD, PhD, Deputy Director for Radiological Methods of Treatment, Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Department of Radiotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Avetisyan, Artur A., MD, PhD, Deputy Director, Chief Physician of the V.A. Fanardjian National Center of Oncology, Oncologist, mammologist (Yerevan, Armenia)

Balyasnikova, Svetlana S., MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)

Gotsadze, Ilya D., MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)

Guliev, Fuad A., MD, PhD, Head of the Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Ismailov Ilgar Abid oglu, Head of the Surgical Department of the Republican Medical Diagnostic Center (Baku, Azerbaijan)

Kokhnyuk, Victor T., MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

Makishev, Abai K., Professor, Academician of the Academy of Clinical and Fundamental Medicine of the Republic of Kazakhstan, Head of the Department of Oncology JSC "Astana Medical University" (Astana, Kazakhstan)

Mitin, Timur, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Medicine Oregon Health and Science University, Member of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), American College of Radiology (ACR), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Association for Cancer Research (AACR), Russian Foundation for Cancer Care Research, Society of Palliative Radiation Oncology (SPRO) (Portland, USA)

Navruzov, Sarimbek N., MD, PhD, Professor of Department of Oncology and Radiology, Tashkent Institute of Advanced Medical Education, Member of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), ASEAN Society of Colorectal Surgeons, European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Cancer Organization (ECCO) (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Parvaiz, Amjad, Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal), Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev, Fuad Sh., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)

Barsukov, Yury A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gallyamov, Eduard A., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Winner of the Government Prize of Russia, Head of the Department of General Surgery, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Director of Surgery, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Karachun, Aleksey M., MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Rybakov, Evgeniy G., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the 3rd Surgical Department (Oncoproctology) at A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Senior Researcher of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

Khatkov, Igor E., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

Shelygin, Yury A., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Scientific Director of A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)

Содержание

От редакции	10
-------------------	----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Kirolos Eskandar</i> Exploring the potential of bi-specific antibodies in cancer immunotherapy	11
--	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>А.В. Польшовский, Д.В. Кузьмичев, А.А. Трякин, М.В. Черных, О.А. Кузнецова, И.А. Карасев, Д.В. Алексанцев, А.М. Карачун, Е.В. Ткаченко, Е.И. Тюряева, Д.В. Самсонов, И.М. Гридасов, С.Е. Прокофьев, З.З. Мамедли</i> Трехлетние результаты российского многоцентрового проспективного рандомизированного исследования RuCort3	18
---	----

<i>М.Ш. Манукян, И.С. Базин, А.А. Трякин</i> Особенности мутаций в гене <i>KRAS</i> в реальной клинической практике при раке поджелудочной железы	28
--	----

<i>А.С. Горбунова, А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, А.А. Ловенгер, Ф.М. Абдул</i> Дистальный край резекции в колоректальной хирургии <i>in vivo</i> и после формалиновой фиксации.	36
---	----

<i>Н.Ю. Соколов, З.А. Багателия, Д.Н. Греков, И.А. Поляков, В.М. Кулушев, В.А. Алимов, К.С. Титов, С.С. Лебедев, А.К. Чекини, И.О. Тинькова, Н.М. Подзолкова</i> Комбинированное лечение пациенток с метастазами в яичники при раке органов желудочно-кишечного тракта	42
---	----

<i>А.Е. Орлов, О.И. Каганов, М.М. Бондаренко, А.А. Махонин</i> Морфологическая оценка тубулярных желез носоглотки	49
--	----

<i>О.В. Кожевникова, Р.И. Князев, В.С. Ананьев, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук</i> Отдаленные результаты резекции кишки как компонента циторедуктивной операции при распространенном раке яичников	54
--	----

<i>А. Сейдинович, Я.В. Вишневецкая, И.В. Самойленко, Е.Г. Рыбаков, А.М. Карачун, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев</i> Сравнительный анализ гистологических предикторов неблагоприятного течения аноректальной меланомы и меланомы кожи.	62
---	----

<i>Ш.Ш. Ханходжаев, М.В. Черных, И.М. Лебедеенко, Е.О. Санникова, Д.И. Федосеенко</i> Лучевая терапия метастазов в позвоночник с использованием симультанного интегрированного буста	71
---	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>С.А. Звезда, О.Ю. Емельянова, Н.М. Фёдоров, Е.М. Франк, Д.Г. Димитриади</i> Гигантская гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (клиническое наблюдение)	83
--	----

НЕКРОЛОГ

Памяти Михаила Ивановича Давыдова (1947–2025)	91
---	----

Contents

Editorial	10
LITERATURE REVIEW	
<i>Kirolos Eskandar</i> Exploring the potential of bi-specific antibodies in cancer immunotherapy	11
ORIGINAL REPORT	
<i>A.V. Polynovsky, D.V. Kuzmichev, A.A. Tryakin, M.V. Chernykh, O.A. Kuznetsova, I.A. Karasev, D.V. Aleksantsev, A.M. Karachun, E.V. Tkachenko, E.I. Turyaeva, D.V. Samsonov, I.M. Gridasov, S.E. Prokofiev, Z.Z. Mamedli</i> Three-year results of the Russian multicenter prospective randomized trial RuCort3	18
<i>M.Sh. Manukyan, I.S. Bazin, A.A. Tryakin</i> Characteristics of KRAS gene mutations in real clinical practice for pancreatic cancer	28
<i>A.S. Gorbunova, A.A. Aniskin, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.V. Polynovsky, A.A. Lovenger, F.M. Abdul</i> Distal resection margin in colorectal surgery <i>in vivo</i> and after formalin fixation	36
<i>N.Yu. Sokolov, Z.A. Bagatelia, D.N. Grekov, I.A. Polyakov, V.M. Kulushev, V.A. Alimov, K.S. Titov, S.S. Lebedev, A.K. Chekini, I.O. Tinkova, N.M. Podzolkova</i> Combined treatment of patients with ovarian metastases from gastrointestinal cancer	42
<i>A.E. Orlov, O.I. Kaganov, M.M. Bondarenko, A.A. Makhonin</i> Morphological assessment of the tubular glands of the nasopharynx	49
<i>O.V. Kozhevnikova, R.I. Knyazev, V.S. Ananyev, D.V. Kuzmichev, V.A. Aliev, S.O. Nikogosyan, A.S. Shevchuk</i> Long-term results of bowel resection as a component of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer	54
<i>A. Seydinovich, Ya.V. Vishnevskaya, I.V. Samoilenko, E.G. Rybakov, A.M. Karachun, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev</i> Comparative analysis of histological predictors of adverse course of anorectal melanoma and skin melanoma	62
<i>Sh.Sh. Khankhodjaev, M.V. Chernykh, I.M. Lebedenko, E.O. Sannikova, D.I. Fedoseenko</i> Radiotherapy of spinal metastases using simultaneous integrated boost	71
CASE REPORT	
<i>S.A. Zvezda, O. Yu. Emelyanova, N.M. Fedorov, E.M. Frank, D.G. Dimitriadi</i> Giant gastric gastrointestinal stromal tumor (clinical case)	83
OBITUARY	
In memory of Mikhail Ivanovich Davydov (1947–2025)	91

ОТ РЕДАКЦИИ



Дорогие читатели!

Перед вами первый номер журнала за 2025 год. И вы наверняка заметили, что стало больше оригинальных исследований. Это значит, что исполнилось наше желание (надеемся, что и ваше) видеть на страницах журнала результаты ваших научных трудов. Мы очень рады этому.

Два интереснейших исследования посвящены терапии рака прямой кишки. Опубликованы долгожданные 3-летние результаты многоцентрового исследования RuCort3, подтвердившие эффективность индукционной и консолидирующей полихимиотерапии как этапов комплексного лечения. Работа А.С. Горбуновой и соавт. видится особенно важной для хирургов, так как в ней говорится об одном из важнейших критериев оценки радикальности вмешательства – дистальном крае резекции и нюансах его метаморфоз.

Результаты еще двух оригинальных исследований указывают на необходимость радикализации хирургического лечения пациентов с первичными и вторичными поражениями яичников: в одном случае Н.Ю. Соколов и соавт. на основании результатов анализа лечения пациенток с метастазами рака желудочно-кишечного тракта указывают на необходимость удаления метастатически измененных яичников (по причине недостаточной эффективности системной терапии в подобных клинических случаях), а в другом – О.В. Кожевникова и соавт. подтверждают необходимость максимальных циторедукций с резекциями толстой и тонкой кишки при раке яичников.

В номере также поднимаются вопросы о поиске новых предикторов/мишеней для лечения злокачественных новообразований. В работе А. Сейдинович и соавт. представлена попытка выделить закономерности между меланомой аноректальной зоны и меланомой кожи. Коллектив авторов во главе с М.Ш. Манукян подтверждает необходимость расширения диагностической панели для больных раком поджелудочной железы.

Рады отметить, что еще две работы будут полезны и радиотерапевтам. Так, А.Е. Орлов и соавт. подтвердили наличие слюнных желез на задней поверхности носоглотки, что должно помочь модифицировать объемы облучаемых зон и потенциально снизить ксеростомию у пациентов. Результаты работы Ш.Ш. Ханходжаева и соавт. указывают на преимущество выполнения симультанного интегрированного буста в рамках длительности обезболивающего эффекта при лучевой терапии по поводу метастазов в позвонки.

Обо всем этом и многом другом читайте в нашем новом номере!

*С уважением,
редакционная коллегия*

Exploring the potential of bi-specific antibodies in cancer immunotherapy

Kirolos Eskandar

Diakonie Klinik Mosbach, Germany

Contacts: Kirolos Eskandar kiroloss.eskandar@gmail.com

Bi-specific antibodies (BsAbs) represent a groundbreaking advancement in cancer immunotherapy, offering a novel approach to target and eliminate cancer cells by engaging two distinct antigens simultaneously. This review delves into the mechanistic foundations and clinical applications of BsAbs, highlighting their unique dual-targeting capabilities that bridge immune cells with malignant cells to enhance anti-tumor activity. We discuss the various types and design strategies of BsAbs, including their modular structures and engineering innovations that have propelled their efficacy and specificity. The review also examines preclinical and clinical trial data, showcasing the promising results and success stories in different cancer types. Despite their potential, BsAbs face challenges such as manufacturing complexities, stability issues, and toxicity concerns, which we explore alongside current solutions and regulatory considerations. By integrating the latest advancements and emerging trends, this review provides a comprehensive overview of BsAbs and their transformative role in the future of cancer therapy.

Keywords: bi-specific antibodies, cancer immunotherapy, dual-targeting, antibody engineering, clinical applications

For citation: Kirolos Eskandar. Exploring the potential of bi-specific antibodies in cancer immunotherapy. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):11–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-11-17>

Изучение потенциала применения биспецифических антител при иммунотерапии рака

Киросос Эскандар

Diakonie Klinik Mosbach, Germany

Контакты: Киросос Эскандар kiroloss.eskandar@gmail.com

Биспецифические антитела (BsAb) – принципиально новое достижение в иммунотерапии рака. Это новый таргетный подход к удалению раковых клеток путем одновременного взаимодействия двух различных антигенов. Настоящий обзор рассматривает основы механизма действия и клинического применения BsAbs, подчеркивает их уникальные возможности воздействия на две мишени. Последнее позволяет нацеливать активность клеток иммунной системы на злокачественные клетки для усиления противоопухолевой активности. Авторы рассматривают различные типы и стратегии создания BsAb, включая их модульные структуры и инновации в области инженерии, которые повысили их эффективность и специфичность. В настоящем обзоре также представлены данные доклинических и клинических исследований, демонстрирующие многообещающие результаты и истории успеха при терапии различных типов рака. Несмотря на терапевтический потенциал, разработка BsAbs сталкивается с такими проблемами, как производственные сложности, проблемы стабильности и токсичности, которые мы рассматриваем наряду с текущими решениями, и нормативные аспекты. Объединяя последние достижения и тенденции, эта статья представляет собой исчерпывающий обзор BsAbs и их преобразующей роли в будущем терапии рака.

Ключевые слова: биспецифические антитела, иммунотерапия рака, двойное таргетирование, инженерия антител, клинические применения

Для цитирования: Kirolos Eskandar. Exploring the potential of bi-specific antibodies in cancer immunotherapy. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):11–7. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-11-17>

Introduction

Bi-specific antibodies (BsAbs) are an innovative class of therapeutic antibodies engineered to recognize and bind to two different antigens or epitopes simultaneously. This dual-targeting capability offers a significant advantage over conventional monoclonal antibodies (MoAbs), which are monospecific and target a single antigen. The structure of BsAbs typically includes two different antigen-binding sites, which can be designed in various formats such as tandem single-chain variable fragments (scFvs), dual-variable domain immunoglobulins, or full-length IgG-like antibodies. The modularity in their design allows for a high degree of specificity and flexibility in therapeutic applications [1].

The concept of BsAbs dates back to the 1960s when Nisonoff and his team first proposed the idea of combining two different antigen-binding sites within a single antibody structure. However, it was not until the advent of hybridoma technology in the 1970s that the practical production of pure antibodies became feasible, revolutionizing the field of immunotherapy [2]. The development of quadroma technology in the 1980s further advanced BsAbs by allowing the creation of hybrid-hybridomas capable of producing antibodies with dual specificity. Significant milestones include the development of the single-chain variable fragment (scFv) technology in the late 1980s and the introduction of the “knobs-into-holes” engineering approach in the 1990s, which improved the efficiency of assembling heterodimeric antibodies [3].

Compared to MoAbs, BsAbs offer several therapeutic advantages, particularly in oncology. MoAbs typically target a single antigen, which can limit their efficacy due to the heterogeneity of tumors and the potential for antigen escape. In contrast, BsAbs can simultaneously engage two different antigens, enhancing their ability to recruit immune effector cells and target tumor cells more effectively. For example, the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab links CD3 on T cells with CD19 on B cells, leading to targeted cytotoxicity against B-cell malignancies. Such dual targeting not only improves specificity but also reduces the likelihood of resistance mechanisms that often undermine single-target therapies [4].

The historical progression of BsAbs has been marked by continuous improvements in antibody engineering and production techniques. Initial challenges, such as the correct assembly of heavy and light chains, have been addressed through various innovative approaches, including the use of linker peptides and recombinant DNA technologies. These advancements have enabled the production of BsAbs with improved stability, efficacy, and safety profiles. Currently, there are several BsAbs approved for clinical use, and numerous others are undergoing clinical trials, demonstrating the broad potential of this technology in treating various cancers [5].

Methodology

A systematic approach was utilized for this literature review, adhering to the PRISMA (Preferred Reporting

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines to gather relevant articles and studies in Emergency medicine’s critical cases. A thorough search was conducted in reputable databases, including PubMed, Google Scholar, Scopus, and Web of Science, using specific keywords such as “Bi-specific antibodies,” “Cancer immunotherapy,” “Dual-targeting,” “Antibody engineering,” “Clinical applications” to ensure comprehensive coverage of pertinent literature.

The inclusion criteria for the studies were as follows: (1) publications in English, (2) studies focusing specifically on cancer immunotherapy, and (3) studies reporting on bi-specific antibodies. Initially, 92 articles were retrieved from the databases. After a meticulous examination to eliminate duplicate references, 29 unique articles met the inclusion criteria. These articles underwent rigorous evaluation through a comprehensive assessment of their titles, abstracts, and full texts, confirming their alignment with the established inclusion criteria and warranting their inclusion in the review.

To provide a clear overview of the study selection process, the PRISMA flow diagram is included below (fig. 1), illustrating the number of records identified, screened, and included in the review, along with reasons for exclusion at each stage.

Mechanisms of action

Bi-specific antibodies demonstrate a range of mechanisms of action that contribute to their efficacy in cancer immunotherapy. One of their primary capabilities is dual-targeting, which involves simultaneously binding to two different antigens. This dual-targeting approach allows BsAbs to bridge immune cells with cancer cells effectively, thereby enhancing the immune response against tumors [1]. By binding to a tumor-associated antigen (TAA) on cancer cells and a specific marker on immune cells, BsAbs can direct immune effector cells, such as T cells, to the tumor site, promoting targeted cell killing [6].

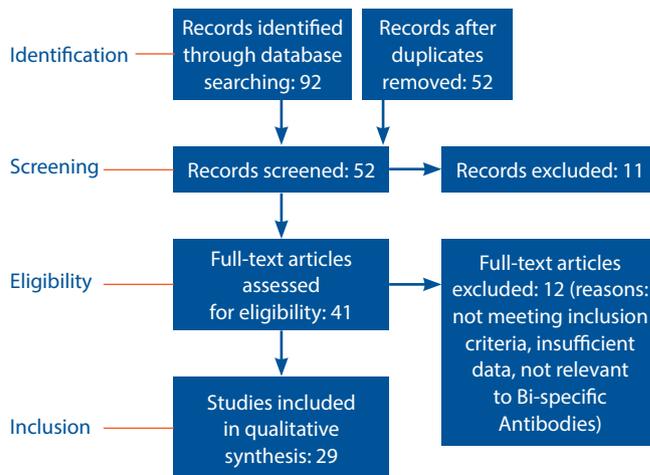


Fig. 1. Illustrates the PRISMA flow diagram

A notable example of this is the BsAb blinatumomab, which targets CD19 on B cells and CD3 on T cells, facilitating the recruitment and activation of T cells to destroy B-cell malignancies [1]. This mechanism is not limited to T cells; BsAbs can also engage natural killer (NK) cells and macrophages through similar strategies. For instance, AFM13 targets CD30 on Hodgkin lymphoma cells and CD16A on NK cells, thereby enhancing the NK cells' cytotoxic activity against the cancer cells [6].

Moreover, BsAbs can modulate immune checkpoints, which are critical regulators of immune activation and tolerance. By targeting checkpoint molecules such as PD-1, CTLA-4, and LAG-3, BsAbs can release immune cells from inhibitory signals, thereby amplifying the anti-tumor immune response. These antibodies can be designed to block inhibitory pathways or activate stimulatory pathways on immune cells, further enhancing their anti-cancer efficacy [7].

To enhance specificity and efficacy, BsAbs are engineered with advanced molecular designs that improve their binding affinity and stability. These designs include tandem diabodies (TandAbs) and dual-variable domain immunoglobulins (DVD-Ig), which allow for more precise targeting and reduced off-target effects. Such engineering innovations help BsAbs to achieve better tumor localization and penetration, thus improving therapeutic outcomes [8].

Types and design of Bi-specific antibodies

Bi-specific antibodies exhibit a variety of structural designs and classifications that are critical for their function in cancer immunotherapy. One common classification is based on their structure, which includes formats such as tandem single-chain variable fragments (scFvs) and dual-variable domain antibodies (DVD-Ig). Tandem scFvs are composed of two single-chain variable fragments linked together, allowing simultaneous binding to two different antigens. This format offers flexibility and reduced size, enhancing tissue penetration and reducing manufacturing complexity [9]. Dual-variable domain antibodies, on the other hand, consist of two antigen-binding sites engineered within the same molecule, providing the ability to engage two targets with high specificity [9].

Modular designs and engineering strategies are pivotal in optimizing the functionality of BsAbs. One such strategy is the “knobs-into-holes” technology, which involves engineering the antibody's Fc region to create asymmetrical interfaces that promote the heterodimerization of two different heavy chains. This method enhances the stability and manufacturability of BsAbs. Additionally, the CrossMab technology allows for the efficient swapping of antibody domains to produce bi-specific molecules with distinct antigen-binding sites, enhancing their therapeutic potential [10].

Advances in antibody engineering technologies have significantly propelled the development of BsAbs. Recent progress in computational modeling and structure-based design has enabled the precise engineering of antibody-antigen interactions, improving the binding affinity and specificity

of BsAbs. Techniques such as directed evolution and high-throughput screening facilitate the rapid optimization of BsAb candidates, ensuring that only the most effective molecules advance to clinical development [11]. Furthermore, advances in protein engineering have introduced novel formats such as trispecific antibodies and multi-specific antibodies, which can target multiple antigens simultaneously, providing a more comprehensive approach to cancer treatment [1].

These innovations in BsAb design and engineering underscore the transformative potential of these molecules in oncology, offering new avenues for targeted cancer therapy with improved efficacy and reduced side effects.

Preclinical studies and animal models

Preclinical studies have been pivotal in the development of BsAbs for cancer therapy, offering crucial insights into their efficacy and safety profiles before human clinical trials. These studies often employ various animal models to mimic human disease conditions and evaluate therapeutic responses.

Key findings from preclinical research indicate that BsAbs exhibit significant potential in targeting and eliminating cancer cells. For instance, studies using mouse models have demonstrated that BsAbs can effectively bridge T cells with cancer cells, leading to potent anti-tumor activity. The use of cell line-derived xenograft models, where human cancer cells are implanted into immunodeficient mice, has been particularly instrumental in these evaluations. Such models allow for the assessment of BsAbs in a controlled environment that closely mimics human tumor growth and metastasis [12, 13].

Animal model studies have provided valuable insights into the mechanisms by which BsAbs function and their potential therapeutic benefits. For example, genetically engineered mouse models have been used to study the dual-targeting capabilities of BsAbs, revealing how these antibodies can simultaneously bind to two different antigens, thereby enhancing specificity and reducing off-target effects. Additionally, these models have helped elucidate how BsAbs modulate immune checkpoints, further augmenting their anti-tumor efficacy [13, 14].

The safety and efficacy profiles of BsAbs have also been extensively evaluated in animal models. These studies typically involve monitoring the animals for adverse effects, such as cytokine release syndrome, and assessing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the BsAbs [15]. Non-human primate models, in particular, have been used to study the safety of BsAbs due to their closer physiological similarities to humans. These models help in understanding the potential immunogenicity and toxicity of BsAbs, providing a comprehensive safety assessment before clinical trials [12, 13].

Clinical applications and trials

The clinical application of BsAbs in oncology has gained significant traction, with numerous ongoing clinical trials and several notable successes. Current

clinical trials are exploring BsAbs across various cancer types, showcasing their versatility and potential in cancer immunotherapy.

One of the most promising areas of clinical research involves BsAbs targeting CD3 and CD20, which have shown considerable efficacy in treating B-cell lymphomas. For instance, glofitamab, a BsAb with a unique 2:1 design enabling high-avidity bivalent binding to CD20 on B cells, has demonstrated impressive results. In a phase 1/2 trial for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), glofitamab achieved an overall response rate (ORR) of 56 % and a complete response rate of 43 %, with a median response duration of 18.4 months [16].

Additionally, other BsAbs, such as epcoritamab and mosunetuzumab, have shown significant promise. Epcoritamab, in clinical trials, has demonstrated strong efficacy and manageable safety profiles, particularly in combination therapies. Similarly, mosunetuzumab has been evaluated in various settings, including as a monotherapy and in combination with other treatments, showing encouraging response rates and durability [1].

Clinical trials also highlight the success of BsAbs in solid tumors. For example, the phase 1 study of zanidatamab, a BsAb targeting HER2, showed durable responses in patients with advanced HER2-positive cancers, including gastroesophageal adenocarcinoma and biliary tract cancers. These findings underline the potential of BsAbs to provide new therapeutic options where traditional therapies have failed [17].

BsAbs are also being tested in combination with other therapies to enhance their efficacy and overcome resistance mechanisms. For instance, combining BsAbs with immune checkpoint inhibitors or standard chemotherapies has shown synergistic effects, potentially leading to more effective and durable responses in patients with refractory or relapsed cancers [18].

Challenges and limitations

The development and clinical implementation of BsAbs in oncology are accompanied by several challenges and limitations. One of the primary issues is the complexity of manufacturing BsAbs, which involves intricate production processes to ensure correct folding and stability. The use of different platforms, such as mammalian and microbial expression systems, has been explored to address these complexities [19]. However, the variability in product quality and the presence of aggregates remain significant hurdles [20].

Stability and half-life are critical factors for the effectiveness of BsAbs. Engineering BsAbs to have an extended half-life while maintaining their functional integrity is a complex task. Techniques such as the introduction of Fc regions or albumin-binding domains have been employed to improve serum half-life, yet these modifications can sometimes lead to increased immunogenicity or altered pharmacokinetics.

Off-target effects and toxicity are major concerns with BsAbs. The dual-targeting nature of these antibodies increases the risk of unintended interactions with non-target tissues, leading to potential off-target toxicity. Strategies to enhance specificity, such as the incorporation of conditional activation mechanisms, are being developed to mitigate these risks. Nonetheless, achieving a balance between efficacy and safety remains a delicate process [21].

Immune-related adverse events are also a significant challenge in the clinical application of BsAbs. These antibodies can trigger an exaggerated immune response, leading to conditions such as cytokine release syndrome (CRS). Preclinical and clinical studies are focused on identifying biomarkers and developing protocols to predict and manage these adverse events effectively [21].

Combination therapies

Combination therapies involving BsAbs represent a promising frontier in cancer treatment, enhancing the therapeutic effects of existing modalities while aiming to mitigate their limitations. BsAbs exhibit synergistic effects when combined with other immunotherapies, such as immune checkpoint inhibitors. These combinations leverage the dual-targeting capability of BsAbs, which can simultaneously engage cancer cells and immune cells, thereby amplifying the immune response against tumors. For instance, combining BsAbs with PD-1/PD-L1 inhibitors has shown potential in enhancing anti-tumor efficacy by effectively overcoming immune evasion mechanisms employed by cancer cells [22].

The integration of BsAbs with traditional treatments, including chemotherapy and radiation, also holds significant promise. Chemotherapy can increase the immunogenicity of tumors, making them more susceptible to subsequent immune-mediated attacks facilitated by BsAbs. Notably, clinical trials have demonstrated improved outcomes when BsAbs are used alongside conventional treatments. For example, the combination of pembrolizumab, an anti-PD-1 antibody, with platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer has resulted in significantly improved overall survival rates compared to chemotherapy alone [23, 24].

However, the use of combination therapies is not without risks. One of the primary concerns is the potential for increased toxicity and immune-related adverse events. The dual action of BsAbs can sometimes lead to off-target effects, exacerbated by the addition of other potent therapies. Monitoring and managing these adverse effects require careful consideration and robust clinical strategies [5].

Despite these challenges, the potential benefits of combining BsAbs with other therapies are substantial. These combination strategies are at the forefront of clinical research, with numerous trials ongoing to optimize dosing regimens, minimize side effects, and maximize therapeutic efficacy. The evolving landscape of combination therapies

involving BsAbs continues to offer hope for more effective and durable cancer treatments [22, 23].

Regulatory and approval pathways

The regulatory and approval pathways for BsAbs involve a series of rigorous steps and considerations to ensure safety and efficacy. One of the primary challenges in this process is the complexity of manufacturing and quality control. BsAbs, being more intricate than monoclonal antibodies (mAbs), require advanced technologies and methodologies for production, which can complicate scaling and consistency [25]. Regulatory bodies, such as the FDA and EMA, impose stringent guidelines to oversee these complexities, ensuring that each batch of BsAbs meets the necessary standards before approval [25].

Several BsAbs have successfully navigated these pathways, demonstrating their therapeutic potential. For instance, Epcoritamab, marketed as EPKINLY™, targets CD20 and CD3, and has been approved for treating diffuse large B-cell lymphoma. Similarly, Glofitamab, known as Columvi®, targets CD20 and CD3e, and has shown promising results in treating diffuse large B-cell lymphoma [26]. These approvals mark significant milestones, showcasing the therapeutic efficacy of BsAbs in oncology.

The regulatory success of BsAbs can be attributed to the robust preclinical and clinical data supporting their use. Case examples like Epcoritamab and Glofitamab highlight the importance of demonstrating clear clinical benefits and manageable safety profiles. Regulatory agencies consider multiple factors, including the innovative design of BsAbs, their dual-targeting capabilities, and their ability to bridge immune cells with cancer cells [17].

The approval process also involves addressing potential safety concerns, such as off-target effects and immune-related adverse events. Comprehensive clinical trials are essential to identify and mitigate these risks, ensuring that BsAbs provide more benefits than risks to patients [17].

Future directions and innovations

The field of BsAbs is rapidly evolving, driven by emerging technologies and the potential for personalized cancer treatment. Significant advancements are being made in the design and development of BsAbs, which are increasingly seen as promising tools in the fight against cancer.

Emerging technologies in BsAb development are enhancing their specificity, efficacy, and safety. For instance, new methods in protein engineering and modular design are allowing for more precise targeting of cancer cells while minimizing off-target effects. Techniques such as

site-specific conjugation and advanced screening platforms are improving the functionality and stability of BsAbs, thereby enhancing their therapeutic potential [27]. Additionally, the integration of artificial intelligence (AI) and machine learning in the design and development processes is streamlining the identification of optimal antibody configurations and target sites, leading to more effective treatments [4].

Personalized cancer treatment is another promising direction for BsAbs. Advances in genomic profiling and precision medicine are enabling the development of BsAbs tailored to individual patients' genetic and molecular profiles. This approach allows for the creation of highly specific antibodies that can target unique cancer mutations or biomarkers present in a patient's tumor, leading to more effective and personalized treatment regimens [28]. The use of comprehensive genomic databases and real-world data is further aiding in the identification of new targets and the refinement of BsAb therapies to meet the needs of diverse patient populations [28].

The integration of BsAbs with precision medicine and genomic profiling is paving the way for innovative treatment strategies. By leveraging detailed genetic information, researchers can develop BsAbs that not only target specific cancer cells but also adapt to the evolving nature of the tumor microenvironment. This adaptability is crucial for overcoming resistance mechanisms and improving long-term outcomes for patients. Moreover, the use of companion diagnostics and biomarker-based approaches is enhancing the selection of patients who are most likely to benefit from BsAb therapies, thereby maximizing therapeutic efficacy and minimizing adverse effects [27].

Conclusion

In conclusion, BsAbs represent a groundbreaking advancement in cancer immunotherapy, offering novel mechanisms of action, such as dual-targeting capabilities and immune cell bridging, which enhance their therapeutic efficacy. Despite the challenges in manufacturing, stability, and potential toxicity, ongoing preclinical studies and clinical trials demonstrate their significant promise in treating various cancers. Innovations in antibody engineering, personalized treatment approaches, and the integration with precision medicine and genomic profiling are further propelling BsAbs towards becoming a cornerstone of future oncology therapies. As these advancements continue to evolve, BsAbs are poised to transform cancer treatment paradigms, offering more effective and tailored therapeutic options for patients.

R E F E R E N C E S / Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ma J., Mo Y., Tang M. et al. Bispecific Antibodies: From Research to Clinical Application. *Front Immunol* 2021;12:626616. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626616>
2. Yu S., Li A., Liu Q. et al. Recent advances of bispecific antibodies in solid tumors. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):155. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0522-z>
3. Xu G., Luo Y., Wang H. et al. Therapeutic bispecific antibodies against intracellular tumor antigens. *Cancer Lett* 2022;538:215699. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215699>
4. Wei J., Yang Y., Wang G., Liu M. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2022;13:1035276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035276>
5. Moon D., Tae N., Park Y. et al. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022;22(1):e4. <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e4>
6. Blanco B., Domínguez-Alonso C., Alvarez-Vallina L. Bispecific immunomodulatory antibodies for cancer immunotherapy. *Clin Canc Res* 2021;27(20):5457–64. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3770>
7. Marin-Acevedo J.A., Kimbrough E.O., Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J Hematol Oncology* 2021;14(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01056-8>
8. Wu Y., Yi M., Zhu S. et al. Recent advances and challenges of bispecific antibodies in solid tumors. *Exp Hematol Oncol* 2021;10:56. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00250-1>
9. Wang Q., Chen Y., Park J. et al. Design and Production of Bispecific Antibodies. *Antibodies (Basel, Switzerland)* 2019;8(3):43. <https://doi.org/10.3390/antib8030043>
10. Madsen A.V., Pedersen L.E., Kristensen P., Goletz S. Design and engineering of bispecific antibodies: insights and practical considerations. *Front Bioeng Biotech* 2024;12:1352014. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1352014>
11. Keri D., Walker M., Singh I. et al. Next generation of multispecific antibody engineering. *Antib Ther* 2023;7(1):37–52. <https://doi.org/10.1093/abt/tbad027>
12. Franklin M.R., Platero S., Saini K.S. et al. Immuno-oncology trends: preclinical models, biomarkers, and clinical development. *J Immunotherap Cancer* 2022;10(1):e003231. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003231>
13. Ferreira G.S., Veening-Griffioen D.H., Boon W.P.C. et al. Levelling the translational gap for animal to human efficacy data. *Animals: an open access journal from MDPI* 2020;10(7):1199. <https://doi.org/10.3390/ani10071199>
14. Costes L.M., Meresse B., Cerf-Bensussan N., Samsom J.N. The role of animal models in unravelling therapeutic targets in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):437–50. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.007>
15. Tubau-Juni N., Hontecillas R., Ehrlich M. et al. Preclinical Studies: Efficacy and Safety. In: *Accelerated Path to Cures*. 2018. P. 25–40. https://doi.org/10.1007/978-3-319-73238-1_3
16. Falchi L., Jardin F., Haioun C. et al. Glofitamab (Glofit) Plus R-CHOP Has a Favorable Safety Profile and Induces High Response Rates in Patients with Previously Untreated (1L) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Defined As High Risk By Circulating Tumor DNA (ctDNA) Dynamics: preliminary safety and efficacy results. 2023, December 11. <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper173953.html>
17. Esfandiari A., Cassidy S., Webster R.M. Bispecific antibodies in oncology. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21(6):411–2. <https://doi.org/10.1038/d41573-022-00040-2>
18. MSK ASH 2023 Insights: Promising Results for Bispecific Antibodies as. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. 2023, December 11. <https://www.mskcc.org/clinical-updates/msk-ash-2023-insights-promising-results-for-bispecific-antibodies-as-first-line-therapies-for-patients-with-follicular-and-cell-lymphoma>
19. Wu Y., Yi M., Zhu S. et al. Recent advances and challenges of bispecific antibodies in solid tumors. *Exp Hematol Oncol* 2021;10(1):56. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00250-1>
20. Challenges of Manufacturing the Expanding Range of Bi/Multispecific Modalities. <https://www.pharmasalmanac.com/articles/challenges-of-manufacturing-the-expanding-range-of-bimultispecific-modalities>
21. Sun Y., Yu X., Wang X. et al. Bispecific antibodies in cancer therapy: Target selection and regulatory requirements. *Acta Pharm Sin B* 2023;13(9):3583–97. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.05.023>
22. Ott P.A., Hodi F.S., Kaufman H.L. et al. Combination immunotherapy: a road map. *J Immunotherap Cancer* 2017;5:16. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0218-5>
23. You G., Won J., Lee Y. et al. Bispecific Antibodies: A smart arsenal for cancer immunotherapies. *Vaccines* 2021;9(7):724. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070724>
24. Zhu S., Zhang T., Zheng L. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):156. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01164-5>
25. Bispecific Antibodies (n.d.). <https://www.accc-cancer.org/home/learn/precision-medicine/treatment/bispecific-antibodies>
26. Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US – The Antibody Society. 2024, July 29. <https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies/>
27. Huang X., Zhu M., Chen R. et al. Innovative drugs promote precision cancer therapy. *Clinical Cancer Bulletin* 2023;2(1). <https://doi.org/10.1007/s44272-023-00002-8>
28. Powering the future of precision oncology medicine with big data. (2023). In: www.carislifeosciences.com.

ORCID of author / ORCID автораKirolos Eskandar: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3284>**Ethics approval and consent to participate.** Not applicable.

Одобрение этики и согласие на участие. Неприменимо.

Consent for publication. Not applicable.

Согласие на публикацию. Неприменимо.

Availability of data and material. Data sharing not applicable to this article as no data-sets were generated or analyzed during the current study.

Наличие исходных данных и материалов. Совместное использование данных неприменимо к этой статье, так как во время текущего исследования не было создано или проанализировано ни одного набора данных.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was performed without external funding.
Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-18-27>

Трехлетние результаты российского многоцентрового проспективного рандомизированного исследования RuCort3

А.В. Полюновский¹, Д.В. Кузьмичев¹, А.А. Трякин¹, М.В. Черных¹, О.А. Кузнецова¹, И.А. Карасев¹, Д.В. Александров¹, А.М. Карачун², Е.В. Ткаченко², Е.И. Тюряева², Д.В. Самсонов^{2,3}, И.М. Гридасов⁴, С.Е. Прокофьев⁴, З.З. Мамедли¹

¹ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФБГУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁴ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; Россия, 355047 Ставрополь, ул. Октябрьская, 182а

Контакты: Андрей Владимирович Полюновский Polynovskiy@gmail.com

Введение. Проблема лечения пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки (мрРПК) считается одной из наиболее острых в современной онкопроктологии, оставаясь в центре внимания ведущих исследователей, что обусловлено рядом проблем, таких как частота местных рецидивов и отдаленных метастазов, частота выполнения сфинктеросохраняющих операций, возможность органосохраняющего лечения, повышение частоты полных морфологических ответов и низкая комплаентность к адъювантной химиотерапии (АХТ).

Цель исследования – оценка эффективности неоадъювантной последовательной индукционной химиотерапии (ХТ), химиолучевой терапии (ХЛТ) и консолидирующей ХТ по схеме CapOx у больных мрРПК.

Материалы и методы. С декабря 2019 г. по июнь 2024 г. в открытое рандомизированное исследование III фазы были включены больные мрРПК из 3 центров. Критериями включения пациентов в исследование были подтвержденная аденокарцинома ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки, стадия заболевания, по данным магнитно-резонансной томографии на аппарате Тесла 3, CRM+/4N0–2M0, возраст 18–75 лет, показатель ECOG 0–1. Пациенты были разделены на 2 группы: исследуемую и контрольную. В исследуемой группе лечение начиналось с 2 курсов индукционной ХТ по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день курса внутривенно капельно, капецитабин 2000 мг/м² 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 14 дней, 7 дней перерыв). Далее проводился пролонгированный курс ХЛТ с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни проведения лучевой терапии. Через 1–2 нед после окончания ХЛТ проводилось еще 2 курса консолидирующей ХТ по схеме CapOx. Через 10–12 нед от момента окончания ХЛТ выполнялось контрольное обследование. В контрольной группе проводили пролонгированный курс ХЛТ с РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни проведения лучевой терапии. Первичной конечной точкой была 3-летняя безрецидивная выживаемость, рассчитанная с момента начала лечения до даты прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент жив без прогрессирования заболевания, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера.

Результаты. В исследование были включены 245 пациентов, полный курс лечения прошли 178 (72,8 %) больных, еще 12 (4,9 %) находятся в процессе лечения или ожидания операции, 24 (9,7 %) исключены из исследования (организационные проблемы, отказ от лечения после рандомизации, выявление синхронной опухоли или метастазов перед началом лечения и др.). Остальные 31 (12,6 %) пациент не завершили запланированный протокол лечения (прогрессирование болезни, смерть, отказ от продолжения лечения). Частота токсических осложнений III–IV степени не превышала 4,7 % в группе ХЛТ и 6,8 % в группе ХЛТ + ХТ и была сопоставима. В связи с достигнутым полным клиническим ответом (clinical complete response, cCR) 19 больных воздержались от хирургического лечения, из них 6 (5,8 %) пациентов в группе ХЛТ и 13 (12,1 %) в группе ХЛТ + ХТ ($p = 0,05$). Медиана наблюдения без признаков прогрессирования в группе cCR составила 1086 дней (36,2 мес). Сфинктеросохраняющие операции в группе ХЛТ + ХТ выполнены 54 (65,8 %) больным, в группе ХЛТ – 41 (53,2 %) ($p = 0,05$). При выборочном анализе группы пациентов с нижеампулярной локализацией нами выявлено также достоверное увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций в исследуемой группе – 23 (46,9 %) пациента против 16 (31,4 %) в контрольной ($p = 0,05$). Частота послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo, оказалась сопоставима в 2 группах.

Данные достижения клинически значимого морфологического ответа согласно классификации Мандарда в сравниваемых группах показали достоверное увеличение в исследуемой группе – 41,2 % против 29,8 % в контрольной. При анализе приверженности к проведению АХТ в группе ХЛТ полный курс АХТ завершили лишь 31,2 % пациентов, тогда как в исследуемой – 71,2 %, что явилось статистически значимым ($p = 0,05$). При этом в последней 4 запланированных неoadъювантных курса ХТ прошли 95 % больных. Не начали АХТ 32,5 % в группе ХЛТ и 16 % в исследуемой группе. Медиана наблюдения всех пациентов составила 36 мес. Анализ частоты возникновения местных рецидивов в группе ХЛТ показал 2 (1,9 %) рецидива, в группе ХЛТ + ХТ – 3 (2,8 %) (1 рецидив произошел из-за того, что пациент был оперирован в неспециализированной клинике после завершения предоперационного лечения в рамках протокола). Отдаленные метастазы в группе ХЛТ были обнаружены у 20 (19,2 %) пациентов, в исследуемой – у 21 (19,6 %) – без достоверной разницы. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 75 % в группе ХЛТ и 77 % в группе ХЛТ + ХТ.

Выводы. Выбранная методика одного из вариантов тотальной неoadъювантной терапии является перспективным направлением в лечении больных мРРПК, позволившим в представленном исследовании продемонстрировать достоверное увеличение частоты значимого лечебного патоморфоза, выполнения сфинктеросохраняющих операций, в том числе нижеампулярной локализации, и органосохраняющего лечения и повышения комплаентности к проведению ХТ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, тотальная неoadъювантная химиотерапия, химиолучевая терапия, индукционная/консолидирующая химиотерапия

Для цитирования: Полюновский А.В., Кузьмичев Д.В., Трякин А.А. и др. Трехлетние результаты российского многоцентрового проспективного рандомизированного исследования RuCort3. Хирургия и онкология 2025;15(1):18–27. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-18-27>

Three-year results of the Russian multicenter prospective randomized trial RuCort3

A. V. Polynovsky¹, D. V. Kuzmichev¹, A. A. Tryakin¹, M. V. Chernykh¹, O. A. Kuznetsova¹, I. A. Karasev¹, D. V. Aleksantsev¹, A. M. Karachun², E. V. Tkachenko², E. I. Turyaeva², D. V. Samsonov^{2,3}, I. M. Gridasov⁴, S. E. Prokofiev⁴, Z. Z. Mamedli¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., village Pesochny, St. Petersburg 197758, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Ministry of Defense; 6 Akademika Lebedeva St., 194044 Saint Petersburg, Russia; ⁴Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary; 182a Oktyabrskaya St., Stavropol 355047, Russia

Contacts: Andrey Vladimirovich Polynovsky Polynovskiy@gmail.com

Background. The development of local recurrences and distant metastases make the problem of treating locally advanced rectal cancer one of the main problems in modern oncology. The organ-preserving approach, sphincter-preserving operations, the role of a complete clinical response to therapy and the low compliance of patients with adjuvant treatment remain in the focus of attention of scientists.

Aim. Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant sequential induction chemotherapy (CT), chemoradiotherapy (CRT), and CapOx consolidating chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.

Methods. From December 2019 to June 2024, an open-label, randomized phase III study enrolled patients with locally advanced rectal cancer from 3 centers. The inclusion criteria for patients in the study were: histologically confirmed adenocarcinoma, lower and middle rectal cancer, magnetic resonance imaging on a Tesla 3 machine CRM+/4N0-2M0, age 18–75 years, ECOG performance status 0–1. Patients were divided into 2 groups: in the study group, treatment began with 2 courses of induction CT according to the CapOx regimen (oxaliplatin 130 mg/m² on the 1st day of the course intravenously by drip, capecitabine 2000 mg/m² twice a day at 12-hour intervals for 14 days, 7 days break). Then, a long course of chemoradiotherapy was carried out: 44 Gy to the areas of regional metastasis, 50–54 Gy to the primary tumor against the background of CT with capecitabine 825 mg/m² 2 times a day per os on the days of radiation therapy. One to two weeks after the end of CRT, two more courses of consolidation CT were carried out according to the CapOx scheme. A control examination was performed 10–12 weeks after the end of CRT. In the control group, a prolonged course of CRT was carried out: ROD 2 Gy, SOD 44 Gy to the areas of regional metastasis and SOD 50–54 Gy to the primary tumor against the background of CT with capecitabine 825 mg/m² 2 times a day per os on the days of radiation therapy. The primary endpoint was 3-year disease-free survival, calculated from the start of treatment to the date of progression and/or death from any cause or the date of last follow-up. Situations when a patient did not die and did not have disease progression were considered as censored events. Survival was calculated using the Kaplan–Meier method.

Results. 247 patients were included in the study, 178 (72.1 %) underwent a complete course of treatment, 12 (4.9 %) patients are in the process of treatment or waiting for surgery, 25 (10.1 %) patients were excluded from the study for various reasons: organizational problems, refusal of treatment after randomization, detection of a synchronous tumor or metastases before starting treatment. The remaining 32 (12.9 %) patients did not follow the planned treatment protocol due to progression, death or refusal to continue treatment. The prevalence of acute grade III–V toxicities during preoperative treatment was 6.8 % in the CRT + CT group versus 4.7 % in the CRT group. 19 patients with a complete

clinical response refused surgical treatment. 6 (5.8 %) patients in the CRT group and 13 (12.1 %) patients from the group in the CRT + CT group ($p = 0.05$). The disease free median duration of follow-up in group complete clinical response was 1086 days (36.2 months). Sphincter-sparing operations in the CRT + CT group were performed in 54 (65.8 %) patients versus 41 (53.2 %) in the CRT group ($p = 0.05$). A subgroup analysis of patients with low rectal cancer showed a significant increase in the frequency of sphincter preservation operations in the main group – 23 (46.9 %) *versus* 16 (31.4 %) in the control group ($p = 0.05$). On the basis of the Clavien–Dindo classification, the prevalence of surgical complications was similar between the two groups. The total rate of pCR in the CRT + CT group was 41.2 %, which was significantly higher than that in the CRT group (29.8 %). We demonstrated that patients receiving CRT with neoadjuvant CT were well tolerated, with a compliance rate of 71.2 % than those received adjuvant CT (31.2 %, $p = 0.05$). In particular, 95 % of the patients in the main group underwent 4 planned courses of neoadjuvant CT. 32.5 % of patients in the chemoradiotherapy group did not start adjuvant CT versus 16 % in the study group. The median duration of follow-up was 36 month. Locoregional recurrence was observed in 5 patients: 3 (2.8 %) in the CRT + CT group (1 patient was operated in a non-specialized clinic, after completion of preoperative treatment within the protocol) and 2 (1.9 %) in the CRT group. There was no significant difference in distant metastases: 20 (19.2 %) patients in CRT group and 21 (19.6 %) patients in the study group. There was no significant difference in disease-free survival (75 % in the CRT group *versus* 77 % in the CRT + CT group).

Conclusion. Chemoradiotherapy with preoperative CT followed by surgery was efficacious for locally advanced rectal cancer with a significant increase frequency complete clinical response, sphincter-preserving operations, organ-preserving treatment including low rectal cancer and rate patient compliance with CT.

Keywords: locally advanced rectal cancer, total neoadjuvant chemotherapy, chemoradiotherapy, induction/consolidation chemotherapy

For citation: Polynovsky A.V., Kuzmichev D.V., Tryakin A.A. et al. Tree-year results of the Russian multicenter prospective randomized trial RuCort3. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):18–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-18-27>

Введение

Проблема лечения пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки (мРРПК) считается одной из наиболее острых в современной онкопроктологии, оставаясь в центре внимания ведущих исследователей. Это обусловлено высокой частотой встречаемости данного вида заболевания в общемировом масштабе и высокой частотой местных рецидивов и отдаленных метастазов после проведения специализированного лечения [1]. Немаловажной проблемой также являются низкая комплаентность пациентов к проведению адьювантной химиотерапии (АХТ) [2–5], что зачастую связано с тяжелым послеоперационным периодом и потенциальными осложнениями, а также неудовлетворительное качество жизни вследствие калечащих операций с необходимостью формирования постоянных коло-/илеостом. В желании преодолеть данные проблемы предпринимаются попытки интенсифицировать программы предоперационной терапии включением в них курсов химиотерапии (ХТ), что в современной литературе получило название тотальной неoadьювантной терапии (ТНТ) [6, 7]. Однако четких критериев данного подхода (количество, последовательность курсов) по-прежнему нет. В связи с этим в 2019 г. нами было инициировано многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование III фазы по изучению безопасности и эффективности применения индукционной и консолидирующей ХТ CapOx в сочетании с неoadьювантной химиолучевой терапией (ХЛТ) у больных мРРПК, зарегистрированное в реестре клинических испытаний ClinicalTrials (№ NCT04135313). В данной статье приведены 3-летние результаты данного исследования.

Дизайн исследования

Настоящая работа является открытым проспективным рандомизированным исследованием III фазы по изучению безопасности, переносимости и эффективности 2 курсов индукционной ХТ по схеме CapOx в сочетании с неoadьювантной ХЛТ и 2 курсами консолидирующей ХТ CapOx у больных мРРПК. На рис. 1 представлен дизайн нашего исследования.

В период с декабря 2019 г. по июнь 2024 г. в исследование после письменного информированного согласия были включены пациенты с мРРПК со стадией опухолевого процесса cT3–4N0–2M0, CRM+. Критериями исключения являлись возраст старше 75 лет, предшествующее лечение – химио- или лучевая терапия, первично-множественный рак, состояние пациента ECOG >2, наличие противопоказаний к выполнению магнитно-резонансной томографии малого таза (в связи с невозможностью корректного клинического стадирования). Всем пациентам перед началом лечения проводили комплексное обследование, включающее обязательную мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, а также магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

Контрольный осмотр с оценкой эффекта проводили через 10–12 нед после завершения лечения, осмотр включал тот же спектр исследований, что и перед его началом.

Хирургический доступ (открытый или лапароскопический) и объем операции определялся оперирующим хирургом исходя из локализации и степени местной распространенности опухоли.

При регистрации полного клинического ответа (clinical complete response, cCR) пациенты включались в программу активного динамического наблюдения с дальнейшим динамическим контролем каждые 3 мес.

Режимы неоадьювантного лечения

В исследуемой группе лечение начиналось с 2 курсов индукционной ХТ по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день курса внутривенно капельно, капецитабин 2000 мг/м² 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 14 дней, 7 дней перерыв). Далее проводили пролонгированный курс ХЛТ с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни проведения лучевой терапии. Через 1–2 нед после окончания ХЛТ проводилось еще 2 курса консолидирующей ХТ по схеме CapOx. Через 10–12 нед от момента окончания ХЛТ выполнялось контрольное обследование.

В контрольной группе проводили пролонгированный курс ХЛТ с РОД 2 Гр, СОД 44 Гр на зоны регионарного метастазирования и СОД 50–54 Гр на первичную опухоль на фоне ХТ капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки перорально в дни проведения лучевой терапии. Для того чтобы исключить влияние интервала до операции на результаты лечения, был использован тот же период, что и в исследуемой группе, – 10–12 нед со дня завершения ХЛТ.

Конечные точки и статистические расчеты

В качестве основных критериев эффективности рассматривалась 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), рассчитывавшаяся с момента начала лечения до даты прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом у него отсутствовало прогрессирование заболевания, рассматривали как цензурированные события. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS v.23 (SPSS Inc., США).

Результаты

В период с декабря 2019 г. по июнь 2024 г. были исследованы 245 пациентов (см. рис. 1). Полный курс лечения (от начала ХЛТ или 1-го курса индукционной ХТ до выполненного оперативного вмешательства и завершения АХТ или регистрации cCR) прошли 178 больных. Из них 3 пациента исключены из подборки в связи с выявленными отдаленными метастазами перед началом лечения, 1 больной исключен в связи с выявленным синдромом дигидропиримидин дегидрогеназы перед началом лечения, еще 1 ошибочно рандомизирован с верхнеампулярной локализацией и у 2 выявлены синхронные опухоли, в связи с чем они

также были исключены из исследования. Кроме того, 7 пациентов исключены из исследования вследствие нарушения протокола лечения исполнителями протокола, 3 пациента исключены ввиду отказа от лечения сразу после рандомизации, 7 – ввиду незаполненной анкеты участника и невозможности связаться с исполнителем протокола. После завершения предоперационного лечения 4 пациента умерли в период ожидания перед контрольным осмотром: 1 – от инсульта, 2-й – вследствие расслоения аневризмы аорты, еще 2 – от острого инфаркта миокарда. У 8 пациентов зафиксировано прогрессирование заболевания после завершения предоперационного этапа лечения – все они переведены на 2-ю линию ХТ. Еще 12 больных находятся в процессе лечения или ожидают хирургического лечения. Дальнейший анализ результатов проведен на основании данных 209 пациентов из 6 онкологических центров, принявших участие в исследовании. Распределение больных в зависимости от центра, принявшего участие в исследовании, представлено в табл. 1. Характеристики пациентов по полу, возрасту, локализации опухоли и средней протяженности опухоли в лечебных группах сопоставимы.

Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 2.

Токсичность

Для оценки токсичности в контрольной и исследуемой группах мы использовали классификации NCI–CTC v. 5.0 и RTOG. Токсичность при проведении предоперационной терапии в группе ХЛТ наблюдалась у 27 (42,8 %) пациентов, в группе ХЛТ + ХТ – в 36 (49,1 %) случаях (табл. 3). При этом токсичность III–IV степени в контрольной группе составила 4,7 %, а в исследуемой – 6,8 %. Полный цикл лечения завершили 99,3 % пациентов.

Как видно из табл. 3, в обеих группах частота осложнений III–IV степени не превышала 4,7 % в группе ХЛТ и 6,8 % в группе ХЛТ + ХТ и была сопоставима. Тошнота, диарея, рвота и гематологическая токсичность I–II степени преобладали в группе ХТ + ХЛТ и в основном были связаны с проведением ХТ.

Хирургическое лечение и частота послеоперационных осложнений

Оперативное вмешательство является основным способом лечения больных с диагнозом мРПК. Хирургическое лечение в нашем исследовании выполнено 178 пациентам. В связи с достигнутым cCR 19 больных воздержались от хирургического лечения – из них 6 (5,8 %) – в группе ХЛТ и 13 (12,1 %) – в группе ХТ + ХЛТ ($p = 0,05$). Медиана наблюдения без признаков прогрессирования в группе с cCR составила 1086 дней (36,2 мес); каждые 3 мес больные проходят обязательный осмотр.

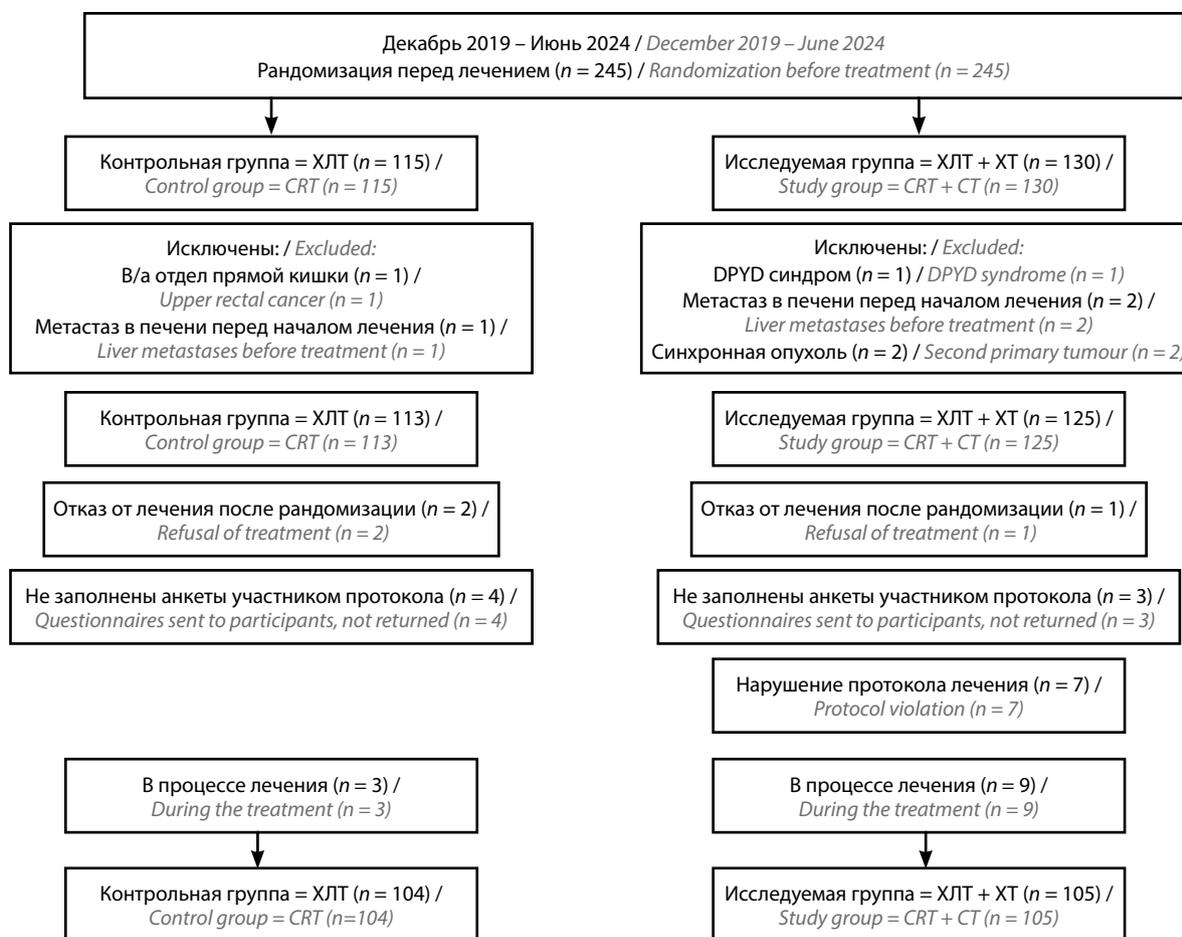


Рис. 1. Блок-схема включения пациентов в исследование. В контрольной группе 2 больных умерли после химиолучевой терапии (ХЛТ), 12 пациентов отказались от операции, у 6 отмечено прогрессирование, 1 выбрал другую клинику для операции. В исследуемой группе 2 больных умерли после неoadъювантного лечения, 6 отказались от операции, у 2 отмечено прогрессирование. Таким образом, 178 пациентов завершили полный цикл лечения. ХТ – химиотерапия

Fig. 1. Flowchart of patient inclusion in the study. In the control group 2 patients died after chemoradiotherapy (CRT), 12 patients refused surgery, 6 had progression, 1 chose another clinic for surgery. In the study group, 2 patients died after neoadjuvant treatment, 6 refused surgery, and 2 had progression. Thus, 178 patients completed the full cycle of treatment. CT – chemotherapy

Таблица 1. Распределение больных по центрам – участникам исследования

Table 1. Distribution of patients by participating centers of the study

Лечебное учреждение Medical institution	Число пациентов Number of patients	Процент от общего числа пациентов Percentage of the total number of patients
НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина N.N. Blokhin national research medical center of oncology	208	84,2
НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова N.N. Petrov national research medical center of oncology	26	10,5
Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер Stavropol regional clinical oncological dispensary	6	2,4
Калининградская областная больница Kaliningrad regional hospital	3	1,2
НМИЦ онкологии им П.А. Герцена P.A. Herzen national research medical center of oncology	1	0,85
Самарский областной клинический онкологический диспансер Samara regional clinical oncological dispensary	1	0,85

Как видно из табл. 4, сфинктеросохраняющие операции в исследуемой группе выполнены 54 (58,2 %) пациентам по сравнению с 41 (49,5 %) в группе ХЛТ, что явилось статистически значимым. Резекция R0 выполнена во всех случаях (100 %).

При отдельном анализе пациентов с нижеампулярной локализацией опухоли нами также выявлено достоверное увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций. В контрольной группе из 51 вмешательства выполнено сфинктеросохраняющих операций 16 (31,4 %), в исследуемой – 23 (46,9 %) из 49.

При анализе хирургических осложнений по классификации Clavien–Dindo мы не получили достоверного увеличения частоты осложнений в исследуемой группе ни по частоте летальности, ни по частоте осложнений III–IV степени (табл. 5). В этой группе 1 пациент умер на 2-е сутки послеоперационного пе-

риода от острого инфаркта миокарда и у 1 возникла флегмона передней брюшной стенки.

Лечебный патоморфоз

Частота достижения полного морфологического ответа (pCR) в контрольной группе составила 11 (13 %) пациентов, в исследуемой – 13 (13,7 %) ($p = 0,8$). При оценке частоты достижения клинически значимого морфологического ответа согласно классификации Мандарда (TRG I и TRG II) в сравниваемых лечебных группах отмечено достоверное увеличение в исследуемой группе: 41,2 % против 29,8 % в контрольной ($p = 0,04$).

Адъювантная химиотерапия

При анализе приверженности к проведению АХТ в группе ХЛТ полный курс АХТ завершили лишь 31,2 % пациентов, тогда как в исследуемой – 71,2 %, тогда как в исследуемой – 71,2 %, тогда как в исследуемой – 71,2 %, тогда как в исследуемой – 71,2 %.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов двух групп
Table 2. Comparative characteristics of patients in the study groups

	Контрольная группа (ХЛТ), <i>n</i> = 104 Standard of care group (CRT), <i>n</i> = 104	Исследуемая группа (ИндХТ + ХЛТ + консХТ), <i>n</i> = 105 Experimental group (indCT + CRT + consCT), <i>n</i> = 105	<i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): женский female мужской male	42 (41) 62 (59)	34 (32) 71 (68)	0,905
Возраст, <i>n</i> (%): Age, <i>n</i> (%): молодой (18–44 года) young (18–44 years old) средний (45–59 лет) average (45–59 years old) пожилой (60–74 года) elderly (60–74 years old)	12 (11,5) 35 (33,7) 57 (54,8)	13 (12,4) 40 (38,1) 52 (49,5)	0,95
Расстояние от анального края, <i>n</i> (%): Distance from anal edge, <i>n</i> (%): 0–5 см 0–5 cm 5,1–10 см 5,1–10 cm	72 (69,2) 32 (30,8)	74 (72,5) 31 (29,5)	0,9
Медиана протяженности опухоли (мин.; макс.), мм Median extent of the tumor, (min.; max.), mm	60 (29; 115)	61 (25; 117)	0,98
Стадия сТ по классификации TNM, <i>n</i> (%): cT stage according to the TNM classification, <i>n</i> (%): сТ3 (CRM+) сТ4	62 (59,6) 42 (40,4)	58 (55,2) 47 (44,8)	0,87

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: ХЛТ – химиолучевая терапия, индХТ – индукционная химиотерапия, консХТ – консолидирующая химиотерапия, сТ – определенный диагностическим методом первичный опухолевый очаг, TNM (tumor, nodus, metastasis) – классификация стадирования опухоли.

Note. Here and in Tables 3–5: CRT – chemoradiotherapy, indCT – induction chemotherapy, consCT – consolidation chemotherapy, cT – the primary tumor focus, determined by the diagnostic method, TNM (tumor, nodus, metastasis) – classification of tumor staging.

Таблица 3. Осложнения химиотерапии и химиолучевой терапии, *n* (%)

Table 3. Complications of chemotherapy and chemoradiotherapy, *n* (%)

Осложнение Complication	Контрольная группа (ХЛТ) Standard of care group (CRT)			Исследуемая группа (индХТ + ХЛТ + консХТ) Experimental group (indCT + CRT + consCT)			<i>p</i>
	I–II степень Grade I–II	III–IV степень Grade III–IV	V степень Grade V	I–II степень Grade I–II	III–IV степень Grade III–IV	V степень Grade V	
Максимальная зарегистрированная токсичность Maximum reported toxicity	24 (38,1)	3 (4,7)	0	30 (40,1)	5 (6,8)	0	–
Тошнота Nausea	1 (1,6)	0	0	11 (15)	1 (1,4)	0	0,001
Диарея Diarrhea	1 (1,6)	1 (1,6)	0	6 (8,2)	2 (2,7)	0	–
Рвота Vomiting	0	1 (1,6)	0	5 (6,8)	2 (2,7)	0	0,05
Гематологическая токсичность Hematological toxicity	1 (1,6)	0	0	9 (14,5)	1 (1,6)	0	0,05
Проктит Proctitis	23 (36)	0	0	30 (41)	0	0	–

Таблица 4. Оперативные вмешательства в контрольной и исследуемой группах и достигнутые полные клинические ответы (cCR)

Table 4. Surgical interventions in the control and study groups and achieved complete clinical responses (cCR)

Оперативное вмешательство Surgical intervention	Контрольная группа (ХЛТ) Standard of care group (CRT)	Исследуемая группа (индХТ + ХЛТ + консХТ) Experimental group (indCT + CRT + consCT)	<i>p</i>
Сфинктеросохраняющая операция, <i>n</i> (%) Sphincter-preserving operation, <i>n</i> (%)	41 (53,2)	54 (65,8)	0,05
Брюшно-промежностная экстирпация, <i>n</i> (%) Abdominal-perineal extirpation, <i>n</i> (%)	36 (46,8)	28 (34,2)	–
cCR, <i>n</i> (%)	6 (7,2)	13 (13,7)	0,07
<i>Всего, n</i> <i>Total, n</i>	83	95	–

что явилось статистически значимым ($p = 0,05$). При этом в исследуемой группе 4 запланированных неоадьювантных курса ХТ прошли 95 % больных. Не начали АХТ 32,5 % пациентов в группе ХЛТ, 16 % – в исследуемой.

Отдаленные результаты

Медиана наблюдения всех пациентов составила 36 мес. При анализе частоты возникновения местных рецидивов в группе ХЛТ выявлено 2 (1,9 %) рецидива, в группе ХЛТ + ХТ – 3 (2,8 %) (1 рецидив произошел вследствие того, что пациент оперировался в неспециализированной клинике после завершения предоперационного лечения в рамках протокола). Отдаленные метастазы в группе ХЛТ обнаружены у 20 (19,2 %) па-

циентов, в исследуемой – у 21 (19,6 %), итого без достоверной разницы. Показатели 3-летней БРВ составили 75 % в группе ХЛТ и 77 % – в группе ХЛТ + ХТ соответственно (рис. 2).

Обсуждение

Основной целью нашей работы было увеличение показателя БРВ. В настоящий момент нами получены следующие данные – 87 % в группе ХЛТ + ХТ против 83 % в группе ХЛТ, что демонстрирует потенциальный выигрыш в увеличении данного показателя при добавлении 4 курсов неоадьювантной ХТ к стандартной ХЛТ. В настоящий момент в источниках литературы нет четких критериев необходимой схемы ХТ (CapOx, FOLFOX и др.), количества и последовательности

Таблица 5. Распределение послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo, n (%)

Table 5. Distribution of postoperative complications according to Clavien–Dindo classification, n (%)

Осложнение Complication	Контрольная группа (ХЛТ) Standard of care group (CRT)	Исследуемая группа (индХТ + ХЛТ + консХТ) Experimental group (indCT + CRT + consCT)	<i>p</i>
Grade I	2 (3,85)	2 (3)	0,74
Grade II	3 (5,77)	7 (10,6)	
Grade IIIa	3 (5,77)	4 (6,06)	
Grade IIIb	5 (9,62)	3 (4,55)	
Grade IVb	0	1 (1,52)	
Grade V	0	1 (1,52)	

курсов ХТ; при этом все исследования трактуются как ТНТ [8–10]. Также в метаанализе ряда работ указывается на необходимость проведения ХТ длительностью не менее 4 циклов (3 мес) в режиме CapOx, что реализовано и в нашей работе [11]. М. Gabbani и соавт. в крупном метаанализе 2022 г. проанализировали 14 рандомизированных исследований, посвященных ТНТ, в котором также приводят результаты, подтверждающие увеличение БРВ у больных с ТНТ – до 70,6 % для 3-летней выживаемости и до 65,4 % для 5-летней БРВ [12]. В нашем исследовании мы пока не достигли медианы наблюдения 5 лет.

Частота достижения клинически значимого морфологического ответа согласно классификации Мандарда (TRG I и TRG II) в сравниваемых лечебных группах показала достоверное увеличение в исследуемой группе: 41,2 % против 29,8 % в контрольной. При анализе полученных данных мы обратились к данным литературы. В ряде метаанализов, посвященных ТНТ при мРПК, были продемонстрированы перспективные результаты относительно частоты достижения pCR. Так, в метаанализе F. Petrelli и соавт. 2020 г., в который вошло 3579 больных раком прямой кишки из 28 исследований (3 ретроспективных и 25 проспективных), совокупная частота pCR составила 22,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 19,4–25,7) [13]. Также в 10 работах с доступными данными было обнаружено, что ТНТ увеличивает относительный шанс достижения pCR на 39 % (отношение рисков 1,40, 95 % ДИ 1,08–1,8; $p = 0,01$). В метаанализе S. Liu и соавт. 2021 г., включавшем 8 рандомизированных исследований II–III фазы у 2196 пациентов с мРПК, было продемонстрировано значительное повышение частоты pCR по сравнению с группой стандартной ХЛТ (отношение рисков 1,77; 95 % ДИ 1,28–2,45; $p = 0,0005$) [14]. Столь важное значение частоте достижения pCR придается как наиболее значимому критерию эффективности неоадьювантного лечения, который в ряде исследований показал достоверное влияние на отдаленные результаты. В метаанализе, проведенном М. Maas и соавт., оценивалось влияние pCR на показатель БРВ.

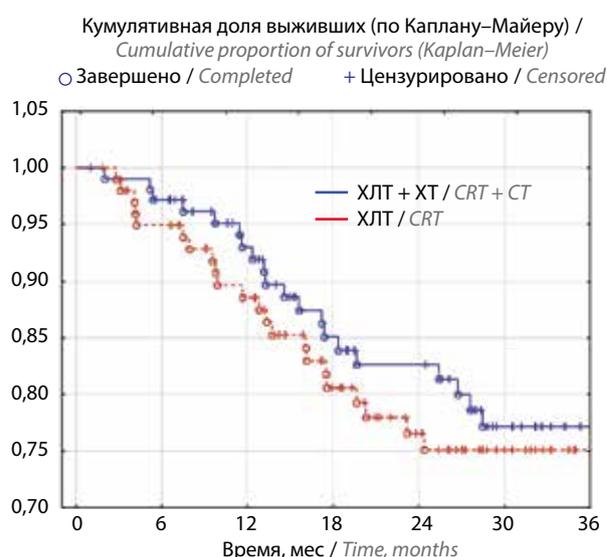


Рис. 2. Безрецидивная 3-летняя выживаемость (отношение рисков 1,16, 5 % доверительный интервал 0,45–0,56; $p = 0,6$)

Fig. 2. Disease-free 3-year survival (risk ratio 1.16, 5 % confidence interval 0.45–0.56; $p = 0.6$)

У 484 из 3105 пациентов был зарегистрирован pCR. Медиана наблюдения составила 48 мес. Показатель 5-летней БРВ соответствовал 83,3 % для пациентов, у которых был зарегистрирован pCR, и 65,6 % у пациентов без pCR ($p = 0,0001$). Авторы пришли к выводу, что пациенты с pCR после ХЛТ имеют более высокие онкологические результаты, чем пациенты без pCR [15].

Помимо системной профилактики, ТНТ интенсифицирует воздействие на первичную опухоль, тем самым позволяя достичь максимального регресса. Это особенно важно для низкорасположенных новообразований, при которых необходимо выполнять сфинктеросохраняющие операции или органосохраняющее лечение; при достижении pCR – реализовать стратегию watch and wait. Н. Нама и соавт. сообщают, что после 10 лет наблюдения за пациентами, которые отказались от операции на фоне cCR, частота общей выживаемости составила 97,7 %, а частота БРВ – 84 % [16]. В современной онкопроктологии сфинктеросохраняющее/

органосохраняющее лечение — это приоритетная задача, направленная на улучшение качества жизни и социально-трудовую реабилитацию больных [17]. В нашем исследовании мы получили достоверное увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций как во всей исследуемой группе в сравнении с контрольной (58,2 % против 49,5 %, $p = 0,05$), так и при поданализе групп с нижеампулярной локализацией (46,9 % против 31,4 %, $p = 0,03$). Это свидетельствует о высокой эффективности достижения опухолевого регресса при интенсификации предоперационной ХЛТ 4 курсами ХТ.

Следует отметить, что приверженность к проведению АХТ не всегда адекватна (полный курс лечения завершают около 50 % пациентов, а 20–30 % и вовсе его не начинают) [18]. В нашем исследовании в группе ХЛТ полный курс АХТ завершили лишь 31,2 % больных, тогда как в исследуемой — 71,2 %, что явилось статистически значимым и подтверждается данными литературы [12]. При этом в исследуемой группе 4 запланированных неoadъювантных курса ХТ прошли 95 %. Не начали АХТ 32,5 % в группе ХЛТ, 16 % — в исследуемой.

Заключение

Представленная в нашем исследовании программа лечения больных мРПК с использованием индукционной и консолидирующей ХТ как варианта ТНТ продемонстрировала перспективные непосредственные и отдаленные результаты лечения. Отмечено увеличение 3-летней БРВ (без статистической достоверности), а также частоты достижения клинически значимого морфологического ответа (TRG I–II). В исследуемой группе отмечено статистически достоверное увеличение частоты выполнения сфинктеросохраняющих операций как во всей группе, так и у пациентов с нижеампулярной локализацией, что является социально значимым фактором, влияющим на качество жизни больных.

В июне 2024 г. было принято решение о завершении дальнейшего набора пациентов для наблюдений. С учетом мировых тенденций и данных последних исследований дальнейшие перспективы лечения пациентов с мРПК видятся в отказе от индукционной ХТ в пользу консолидирующей ХТ, увеличении курсов неoadъювантной ХТ в режиме консолидации до 4–6.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.).
2. Breugom A.J., van den Broek C.B.M., van Gijn W. et al. The value of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients after preoperative radiotherapy or chemotherapy followed by TME-surgery: the PROCTOR/SCRIPT study. *Eur J Cancer* 2013;49:1.
3. Cionini L., Sainato A., de Paoli A. et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010;96:113–4.
4. Glynne-Jones R., Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. *EJC Suppl* 2013;11(2):45–59.
5. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:679–87.
6. Ludmir E.B., Palta M., Willett C.G. et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: an emerging option. *Cancer* 2017;123:1497–506. DOI: 10.1002/cncr.30600
7. Franke A.J., Parekh H., Starr J.S. et al. Total neoadjuvant therapy: a shifting paradigm in locally advanced rectal cancer management. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:1–12.
8. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;22(1):29–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
9. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L. et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6
10. Jin J., Tang Y., Hu C. et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40(15):1681–92. DOI: 10.1200/JCO.21.01667
11. Liao C.-K., Kuo Y.-T., Lin Y.-C. et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by consolidation chemotherapy before surgery for treating locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2022;29(5):3708–27. DOI: 10.3390/curroncol29050297
12. Gabbani M., Giorgi C., Napoli G. et al. Outcomes of locally advanced rectal cancer patients treated with total neoadjuvant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Colorectal Cancer* 2022;21(4):297–308. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.07.005
13. Petrelli F., Trevisan F., Cabiddu M. et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg* 2020;271(3):440–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003471
14. Liu S., Jiang T., Xiao L. et al. Total neoadjuvant therapy versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021;26(9):e1555–e6. DOI: 10.1002/onco.13824
15. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after

- chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835–44.
16. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
17. Romesser P.B., Park B.K., Nemirowsky D. et al. Organ preservation and total neoadjuvant therapy for rectal cancer: investigating long course chemoradiation versus short-course radiation therapy. *J Clin Oncol* 2023;41(4):10. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.10
18. Cionini L., Sainato A., de Paoli A. et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010;96:S113–4.

Вклад авторов

А.В. Полюновский: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание текста;
З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев: разработка концепции и дизайна статьи;
А.А. Трякин, М.В. Черных, А.М. Карачун, И.М. Гридасов: редактирование статьи;
О.А. Кузнецова, И.А. Карасев, Д.В. Алексанцев, Д.В. Самсонов, Е.В. Ткаченко, Е.И. Тюряева, С.Е. Прокофьев: сбор материала.

Authors' contributions

A.V. Polynovsky: development of the concept and design of the article, collection, processing material and writing text;
Z.Z. Mamedli, D.V. Kuzmichev: development of the concept and design of the article, collection of material;
A.A. Tryakin, M.V. Chernykh, A.M. Karachun, I.M. Gridasov: article editing;
O.A. Kuznetsova, I.A. Karasev, D.V. Aleksantsev, D.V. Samsonov, E.V. Tkachenko, E.I. Turyaeva, S.E. Prokofiev: collection of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Полюновский / A.V. Polynovsky: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
Д.В. Кузьмичев / D.V. Kuzmichev: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>
А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>
О.А. Кузнецова / O.A. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
И.А. Карасев / I.A. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>
Д.В. Алексанцев / D.V. Aleksantsev: <http://orcid.org/0000-0002-6478-0005>
А.М. Карачун / A.M. Karachun: <http://orcid.org/0000-0001-6641-7229>
Е.В. Ткаченко / E.V. Tkachenko: <http://orcid.org/0000-0001-6375-8335>
Е.И. Тюряева / E.I. Turyaeva: <http://orcid.org/0009-0001-4546-447X>
Д.В. Самсонов / D.V. Samsonov: <http://orcid.org/0000-0002-2642-5440>
И.М. Гридасов / I.M. Gridasov: <http://orcid.org/0009-0007-2933-1734>
С.Е. Прокофьев / S.E. Prokofiev: <https://orcid.org/0009-0000-6867-4448>
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-28-35>

Особенности мутаций в гене *KRAS* в реальной клинической практике при раке поджелудочной железы

М.Ш. Манукян, И.С. Базин, А.А. Трякин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мариам Ширавовна Манукян manukyanmariam6@gmail.com

Введение. Рак поджелудочной железы (РПЖ) долгое время оставался заболеванием с ограниченными вариантами терапии, где основу лечения составляли цитостатики. Однако с появлением первых ингибиторов *KRAS G12C* открылись новые перспективы в лечении распространенного РПЖ, что подчеркивает важность изучения мутаций *KRAS*, встречающихся в 80–95 % случаев. В связи с этим актуальным представляется анализ частоты встречаемости различных мутаций *KRAS* среди российской популяции пациентов с РПЖ, что может персонализировать дальнейшее обследование и терапию.

Цель исследования – изучить особенности статуса *KRAS* у пациентов младше и старше 65 лет с аденокарциномой поджелудочной железы в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 590 пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, проходивших молекулярно-генетическое исследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2022 по 2024 г. Критериями включения являлись наличие гистологической верификации диагноза, известный статус *KRAS*, *NRAS*, *BRCA 1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*. Из исследования исключили пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы – младше и старше 65 лет. Первичной конечной точкой являлась сравнительная оценка частоты и видов мутаций в обеих группах.

Результаты. В анализ включены данные 129 пациентов. Частота выявления дикого типа *KRAS* в общей популяции составила 24,8 % (20 и 29,7 % в группах до 65 лет и старше 65 лет соответственно, $p = 0,2$). Чаще всего в обеих возрастных группах встречались мутации p.G12V и p.G12D, составляющие 79,2 % всех мутаций в гене *KRAS*. У 2 (2 %) пациентов обнаружена мутация p.G12C. Было выявлено 5 клинически значимых мутаций в генах *BRCA 1/2*, у 1 пациента с *mBRCA1* был дикий тип гена *KRAS*. У остальных 4 пациентов с мутацией *BRCA2* также была выявлена мутация *KRAS*.

Заключение. С учетом увеличивающегося числа препаратов, влияющих на *KRAS*, и возможностей обнаружения других альтераций при *wtKRAS* необходима интеграция определения *KRAS* в рутинную практику врачей при обследовании пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, *KRAS*, *BRCA*

Для цитирования: Манукян М.Ш., Базин И.С., Трякин А.А. Особенности мутаций в гене *KRAS* в реальной клинической практике при раке поджелудочной железы. Хирургия и онкология 2025;15(1):28–35.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-28-35>

Characteristics of *KRAS* gene mutations in real clinical practice for pancreatic cancer

M.Sh. Manukyan, I.S. Bazin, A.A. Tryakin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Mariam Shirakovna Manukyan manukyanmariam6@gmail.com

Background. Pancreatic cancer (PC) has long been a disease with limited treatment options, where the foundation of therapy was primarily based on cytostatics. However, with the advent of the first *KRAS G12C* inhibitors, new prospects have emerged for the treatment of advanced PC, highlighting the importance of studying *KRAS* mutations, which occur in 80–95 % of cases. In this context, it is relevant to analyze the frequency of various *KRAS* mutations among the Russian population of patients with PC, which could help personalize further diagnostics and therapy.

Aim. To study the features of *KRAS* status in patients younger and older than 65 years with pancreatic adenocarcinoma in real clinical practice.

Materials and methods. We retrospectively analyzed the data of 590 patients with pancreatic adenocarcinoma who underwent molecular genetic research and treatment at the N.N. Blokhin from 2022 to 2024. Patients with primary multiple malignancies were excluded from the study. Inclusion criteria were the presence of histological verification of the diagnosis and known *KRAS*, *NRAS*, *BRCA 1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* status. Patients were divided into two age groups, younger and older than 65 years. The primary endpoint was a comparative assessment of the mutation rate in both groups.

Results. 129 patients were included in the analysis. The detection rate of wild-type *KRAS* in the general population was 24.8 %. The most common mutations in both age groups were *p.G12V* and *p.G12D*, accounting for 79.2 % of all mutations in the *KRAS* gene. The *p.G12C* mutation was detected in two patients (2 %). Five clinically significant mutations in the *BRCA 1/2* genes were identified; the patient with mBRCA1 had a wild type *KRAS* gene. The remaining 4 patients with a *BRCA2* mutation also had a *KRAS* mutation.

Conclusion. Given the increasing number of drugs that affect *KRAS* and the ability to detect other alterations in *wtKRAS*, integration of *KRAS* testing into routine practice in the evaluation of patients with pancreatic adenocarcinoma is necessary.

Keywords: pancreatic cancer, *KRAS*, *BRCA*

For citation: Manukyan M.Sh., Bazin I.S., Tryakin A.A. Characteristics of *KRAS* gene mutations in real clinical practice for pancreatic cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):28–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-28-35>

Введение

При раке поджелудочной железы (РПЖ) длительное время спектр применяемых препаратов оставался крайне узким. Помимо цитостатиков, была доказана эффективность PARP-ингибиторов у пациентов с мутациями в генах *BRCA 1/2* [1]. Иные таргетные препараты и иммунотерапия применяются в отдельных клинических ситуациях, если удастся найти таргетируемую альтерацию. Мутации *KRAS* при РПЖ встречаются в 80–95 % случаев [2–4]. Учитывая отсутствие до недавнего времени таргетных препаратов при *mKRAS*, рутинно данное исследование в клинической практике не проводилось. Появление первых ингибиторов *KRAS* открыло новый этап в изучении терапии распространенного РПЖ: на данный момент проводится множество исследований I–II фаз по изучению селективных и неселективных ингибиторов, а *iKRAS G12C* стали первыми препаратами, доказавшими эффективность [5]. В связи с этим интересно изучить частоту встречаемости различных мутаций *KRAS* на российской популяции больных в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 590 пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, проходивших молекулярно-генетическое исследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2022 по 2024 г. У всех пациентов диагноз подтвержден гистологически и определен статус *KRAS*, *NRAS*, *BRCA 1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*. Из исследования исключали пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями.

Описание методики

Исследование проводилось с использованием набора реагентов «Соло-тест ABC плюс» методом секвенирования

следующего поколения (NGS). В панель входили следующие гены: *BRCA 1*, *BRCA 2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *PIK3CA* (2, 5, 8, 10, 14, 21-й экзоны), *RAD54L*, *BAPD*. В случае обнаружения мутации проводился ее поиск в международных базах данных ClinVar и оценивалась ее клиническая значимость. Материалом для проведения исследования служила кровь пациента (по которой совершался поиск герминальных мутаций).

Молекулярно-генетическое исследование опухоли проводилось методом HRM-секвенирования (плавление с высоким разрешением, High Resolution Melting) при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) (RotorGene 6000, ABI Prism 3500). Определялось наличие мутаций в 12-м и 13-м кодонах 2-го экзона, в 61-м кодоне 3-го экзона, в 117-м и 146-м кодонах 4-го экзона гена *KRAS*. Также исследовались 12–13-й кодона 2-го экзона, 61-й кодон 3-го экзона и 146-й кодон 4-го экзона гена *NRAS*. Первичной конечной точкой являлась сравнительная оценка частоты мутаций в обеих группах. Были проанализированы безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) в разных возрастных группах, а также влияние мутации гена *KRAS* в этих группах.

Далее проведена оценка показателей выживаемости отдельно для пациентов с локализованным заболеванием и метастатическим процессом. Методом Каплана–Майера рассчитывались выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ, сравнение кривых выживаемости проведено с помощью *long-rank*-теста. Для оценки влияния дополнительных факторов на БРВ и ОВ использовали метод Сох-регрессии.

Статистический анализ выполнен с использованием программной среды SPSS, версия 26.

Результаты

Характеристика пациентов

За период 2022–2024 гг. 590 пациентов с разными стадиями РПЖ проходили обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (рис. 1). В окончательный анализ вошли данные 129 пациентов с известным статусом *KRAS*. Из них 64 (49,6 %) пациента старше 65 лет. В обе группы были включены пациенты как с исходно локализованным процессом, так и с метастатическим. Суммарно в обеих группах число пациентов с распространенным РПЖ составило 34,1 % ($n = 44$).

Между 2 возрастными группами не было выявлено статистически значимых различий по основным характеристикам, касающимся распространенности опухолевого процесса и демографических показателей (табл. 1). Также не было обнаружено различий по частоте *wtKRAS* ($p = 0,24$).

Молекулярный ландшафт опухоли

Мы подробно проанализировали результаты молекулярно-генетического исследования пациентов. Чаще всего в обеих возрастных группах встречались мутации p.G12V и p.G12D, составив 79,2 % всех мутаций в гене *KRAS*. У 2 больных обнаружена мутация p.G12C (2 %). Было выявлено 5 клинически значимых мутаций в генах *BRCA 1/2*, у 1 пациента с *mBRCA1* был дикий тип гена *KRAS*. У остальных 4 с мутацией *BRCA2* была также мутация *KRAS*. Среди всей популяции пациентов дикий тип опухоли встречался в 24,8 %. У больных старше 65 лет данный показатель составил 30 %. Корреляции между распространенностью процесса и статусом гена *KRAS* не выявлено ($p = 0,64$).

Подробнее характеристика мутаций и стадии заболевания представлена в табл. 2 и рис. 2 и 3.

Выживаемость пациентов с локализованным процессом

У 85 (65,9 %) пациентов был выявлен локализованный РПЖ, 46 (54,1 %) из них старше 65 лет. Подавляющему большинству из них на 1-м этапе проводилась химиотерапия в режиме mFOLFIRINOX, лишь у 11 (12,9 %) больных исходно выполнена операция с дальнейшей адъювантной химиотерапией.

В анализ БРВ были включены только данные пациентов, у которых исходно не было метастатического поражения (39 больных в группе до 65 лет и 46 – в группе 65 лет и старше). Медиана выживаемости без признаков заболевания у пациентов в обеих группах составила 13,5 и 14,5 мес соответственно ($p = 0,85$; отношение рисков (ОР) 0,88; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,372–2,096) (рис. 4). Мутационный статус гена *KRAS* не оказал влияния на БРВ ни в одной из возрастных групп ($p = 0,073$ в группе младше 65 лет и $p = 0,68$ в группе старше 65).

Исходно нерезектабельный процесс был у 28 (32,9 %) пациентов в связи с вовлечением брыжеечной артерии или артерий чревного ствола.

Всем больным в рамках индукционной химиотерапии проводилось лечение в режиме mFOLFIRINOX.

Оценить конверсию в резектабельное состояние возможно у 20 пациентов из 28, из которых 9 (45 %) удалось провести операцию. Учитывая малое число пациентов, сложно говорить о достоверности полученных результатов выживаемости, но медиана БРВ у прооперированных пациентов составила 18,6 мес против

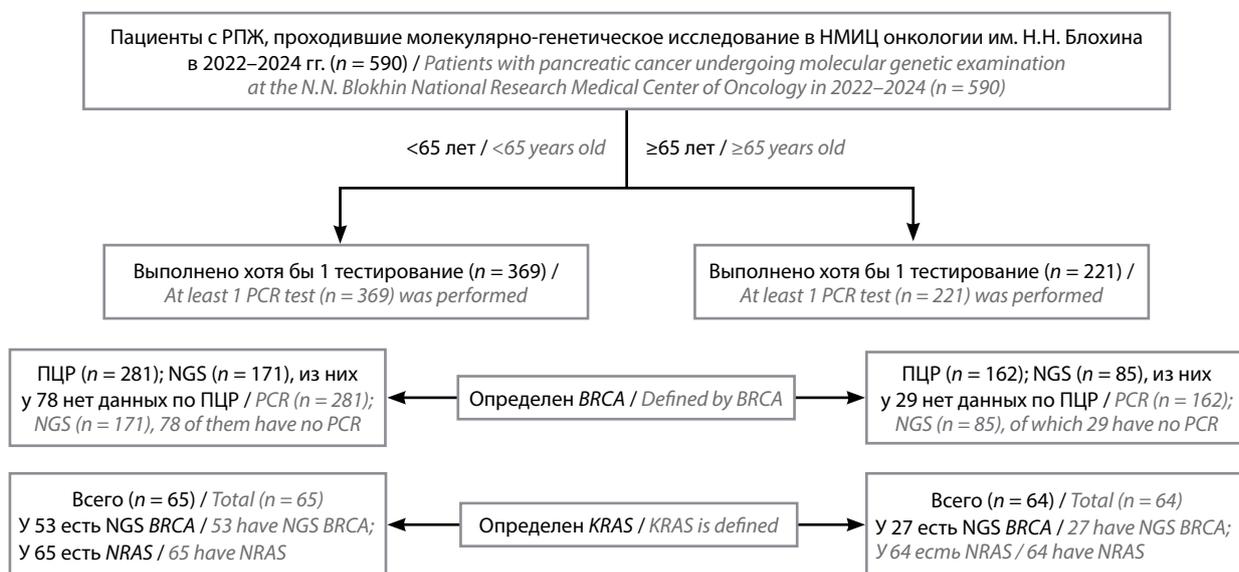


Рис. 1. Блок-схема пациентов, прошедших молекулярно-генетическое тестирование. РПЖ – рак поджелудочной железы; МГИ – молекулярно-генетическое исследование; НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр; ПЦР – полимеразная цепная реакция

Fig. 1. Flow chart of patients who have undergone molecular genetic testing. PCR – polymerase chain reaction

Таблица 1. Демографическая и клинико-морфологическая характеристика пациентов

Table 1. Demographic and clinical and morphological characteristics of patients

Данные пациентов Patient data	<65 лет, средний возраст 58 (33–64) <65 years, average age is 58 (33–64) (n = 65), n (%)	≥65 лет, средний возраст 68 (65–81) ≥65 years, average age 68 (65–81) (n = 64), n (%)	p
Аденокарцинома Adenocarcinoma			
Gx	11 (16,9)	11 (17,2)	0,54
G1	10 (15,4)	6 (9,4)	
G2	32 (49,2)	35 (54,7)	
G3	12/8,5)	12 (18,8)	
wtKRAS	13 (20)	19 (29,7)	0,2
mKRAS	52 (80)	45 (70,3)	
wtNRAS	65 (100)	63 (98,4)	0,31
mNRAS	0	1 (1,6)	
Мутации HRR Mutation HRR	n = 53	n = 27	0,06
mBRCA	2 (3,8)	3 (11,1)	
mATM	–	2 (7,4)	
mCHEK2	1 (1,5)	1 (4)	
mPALB2	1 (1,5)	–	
Мужчины Man	22 (33,8)	26 (40,6)	0,43
Женщины Woman	43 (66,2)	38 (59,4)	
T1–2	20 (30,8)	21 (32,8)	0,38
T3	21 (32,3)	24 (37,5)	
T4	24 (36,9)	19 (29,7)	
N0	28 (43,1)	26 (40,6)	0,78
N+	37 (56,9)	38 (59,4)	
M0	39 (60)	46 (71,9)	0,15
M1	26 (40)	18 (28,1)	
Локализация первичной опухоли: Localization of the primary:			0,52
голова head	37 (56,9)	40 (62,5)	
другое other	28 (43)	24 (37,5)	
Метастазы в печени Tumor liver metastases	20 (30,8)	15 (23,4)	0,35
Метастазы в легкие Metastases to the lungs	2 (3)	2 (3,1)	0,9

9,9 мес в группе больных, где не удалось достичь резектабельности ($p = 0,017$; ОР 0,532; 95 % ДИ 0,359–0,786) (рис. 5).

Выживаемость без прогрессирования у пациентов с исходно метастатическим процессом

Между 2 возрастных групп различий в метастатической ВБП получено не было, общая ВБП составила 5,8 и 5,2 мес в группах младше 65 лет и старше соответственно ($p = 0,76$; ОР 3,36; 95 % ДИ 0,128–88,94). Статус *KRAS* не влиял на метастатическую ВБП ($p = 0,9$).

Далее мы проанализировали влияние поддерживающей терапии на показатели выживаемости у пациентов с исходно метастатическим (M1) РПЖ. В анализ были включены пациенты, у которых не обнаружился прогресс в процессе или сразу после завершения 1-й линии химиотерапии. В итоговую выборку по 9 (50 %) больных из каждой возрастной группы. Из них 11 (61,1 %) получали поддерживающее лечение (9 пациентов получали капецитабин), а 7 находились под динамическим наблюдением. У 12 (66,7 %) пациентов была обнаружена мутация *KRAS*. Медиана ВБП

Таблица 2. Характеристика мутаций в гене KRAS
Table 2. Characteristics of mutations in the KRAS gene

Гены, в которых найдена мутация The genes in which the mutation is found	<65 лет (n = 65), <65 years (n = 65), n (%)	≥ 65 лет (n = 64), ≥ 65 years (n = 64), n (%)
p.G12V	17 (26,1)	12 (18,8)
p.G13P	1 (1,5)	0
p.A146T	0	1 (1,6)
p.G12A	0	1 (1,6)
p.G12C	0	2 (3,1)
p.G12D	26 (40)	21 (32,8)
p.G12R	4 (6,2)	7 (10,9)
p.G13S	1 (1,5)	0
p.Q61H	1 (1,5)	1 (1,6)
p.Q61K	1 (1,5)	0

у больных, получавших капецитабин после достижения стабилизации на 1-й линии лечения, составила 12,4 мес, в то время как у пациентов, находившихся на динамическом наблюдении, этот показатель равнялся 7,5 мес ($p = 0,008$). Несмотря на то что медиана ОВ на фоне поддерживающей терапии ($n = 10$) составила 23,5 мес против 11,1 мес в группе наблюдения ($n = 8$), полученные различия не достигли статистической значимости ($p = 0,5$). С учетом малого числа пациентов полученные результаты требуют осторожной интерпретации и дальнейшего изучения.

Общая выживаемость

Статистически значимых различий в ОВ в группах пожилого возраста и младше 65 лет получено не было.

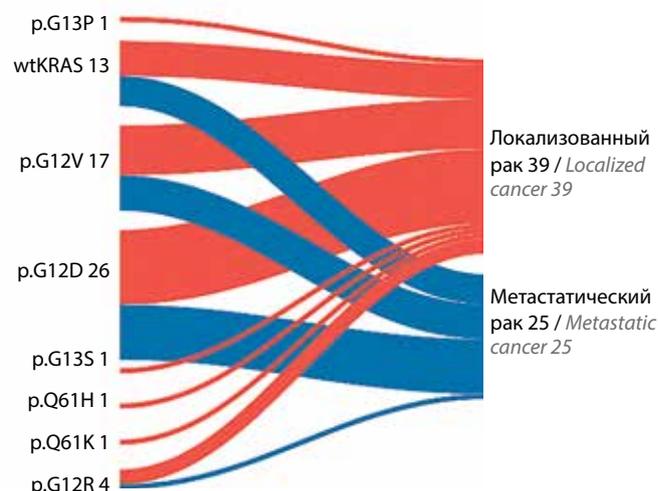
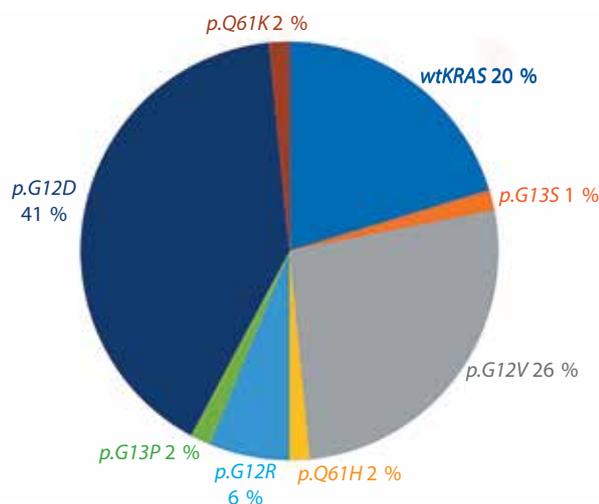


Рис. 2. Молекулярные характеристики пациентов <65 лет
Fig. 2. Molecular characteristics of patients <65 years

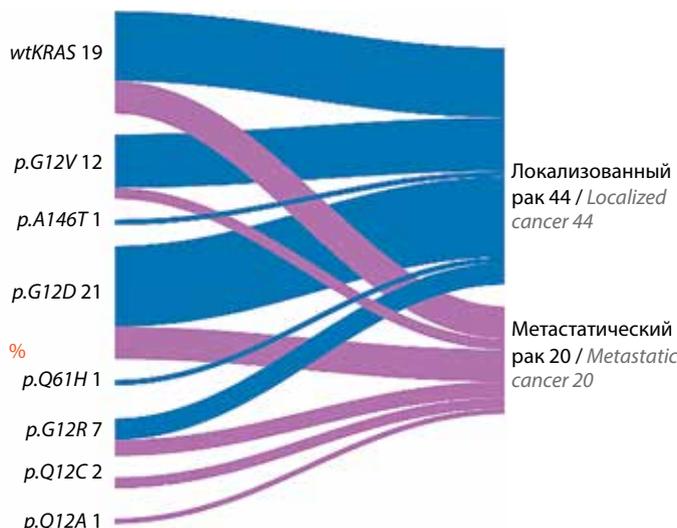
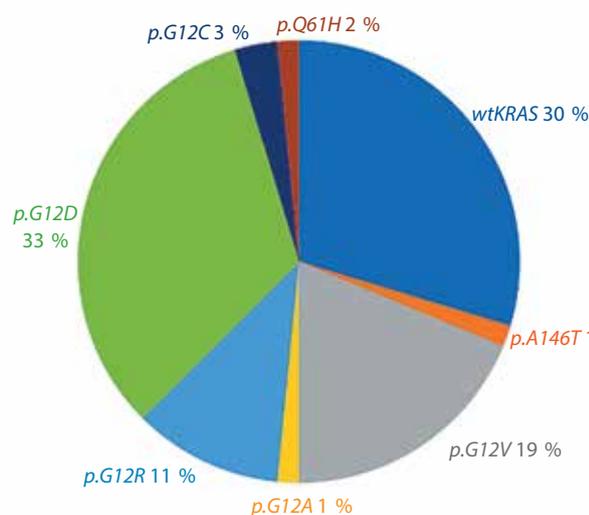


Рис. 3. Молекулярные характеристики пациентов ≥65 лет
Fig. 3. Molecular characteristics of patients ≥65 years of age

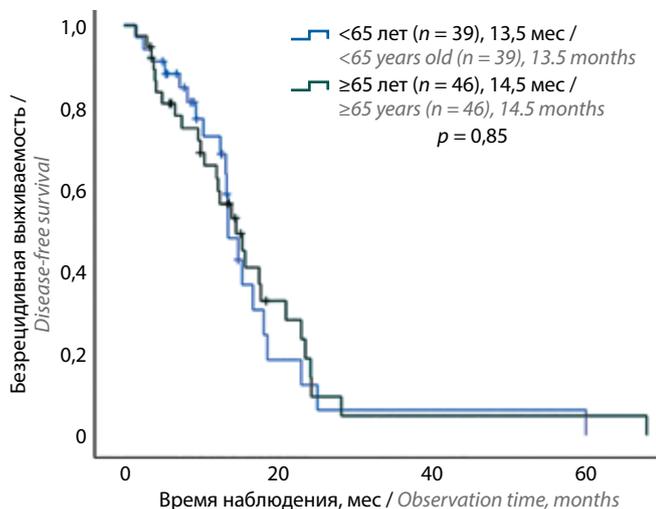


Рис. 4. График безрецидивной выживаемости по группам больных
Fig. 4. The schedule of disease-free survival by patient groups

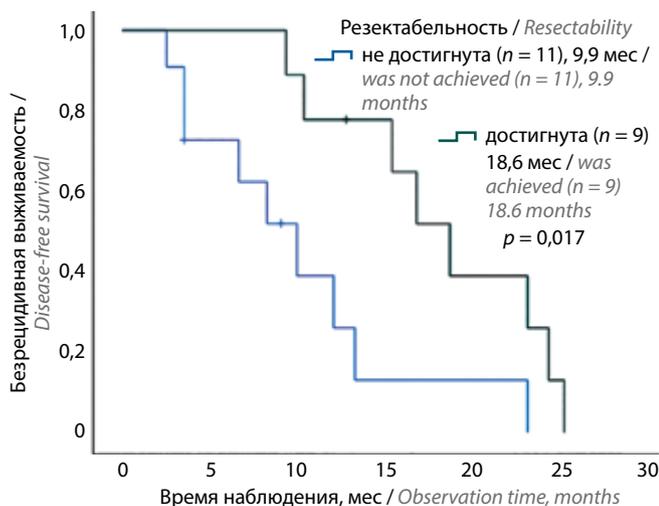


Рис. 5. График безрецидивной выживаемости в зависимости от достижения резектабельности
Fig. 5. The schedule of disease-free survival depending on the achievement of resectability

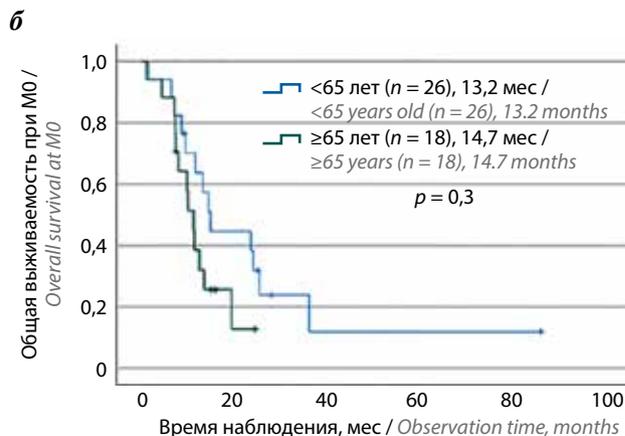
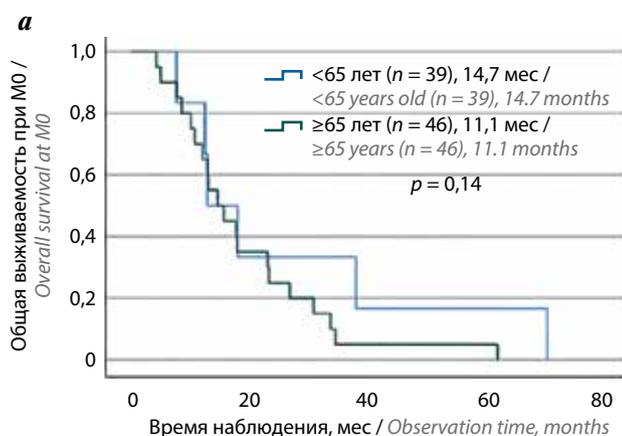


Рис. 6. Общая выживаемость у пациентов с локализованным (а) и метастатическим процессом (б)
Fig. 6. Overall survival in patients with localized (a) and metastatic (б) disease

При локализованном процессе данный показатель составил 13,2 и 14,7 мес у пациентов младше и старше 65 лет соответственно ($p = 0,3$; ОР 0,63; 95 % ДИ 0,01–35,02). В группе больных с распространенным процессом метастатическая ОВ составила 11,1 мес в группе пожилых пациентов и 14,7 мес в группе младше 65 лет ($p = 0,14$; ОР 1,43; 95 % ДИ 0,267–7,645). Статус *KRAS* не влиял на показатели выживаемости ни в группе локализованного РПЖ (рис. 6, а), ни при метастатическом процессе (рис. 6, б) ($p > 0,2$).

Обсуждение

Наиболее частыми мутациями при РПЖ являются изменения в *KRAS*, опухолевом супрессорном белке 53 (*TP53*), ингибиторе циклинзависимой киназы 2А (*CDKN2A*) и гене-супрессоре опухоли *SMAD4* [6]. Из данных 4 мутаций наибольший интерес вызывают альтерации в *KRAS*. По различным данным литературы, частота изменений в данном гене достигает 85–95 % случаев при аденокарциноме поджелудочной железы, чаще встречается у пациентов старше 50 лет, особенно у женщин [2–4]. В исследуемой популяции больных частота wt*KRAS* была выше и составила 24,8 %. Это может быть связано как с малым числом больных, так и с более молодым возрастом пациентов по сравнению с медианой постановки диагноза – 70 лет, по данным SEER [7].

В большинстве случаев активирующие мутации происходят на 12, 13, 61-м кодонах и влияют на агрессивность течения заболевания, в том числе на микроокружение опухоли, так как запускают нижестоящие сигнальные пути [2, 6]. В 40 % случаев обнаруживается мутация *G12D*, 2-е и 3-е место по встречаемости занимают *G12V* и *G12R* – 33 и 15 % соответственно [8]. Стоит учитывать, что анализ проведен в азиатской популяции пациентов и процентное соотношение среди европейского населения может различаться. Мутация *KRAS G12C* на сегодняшний день является единственной таргетируемой точкой (препараты прошли

регистрацию по данному показателю) и встречается в 1,7 % случаев [3, 5]. В стадии изучения находятся ингибиторы *G12D* и *pan-KRAS* [9, 10]. У 2 (2 %) пациентов в нашем исследовании была выявлена мутация *G12C*, но никто из них не получил таргетную терапию в связи с этим.

В нашей популяции пациентов также наиболее часто встречались мутации *p.G12D* (49 %), *p.G12V* (30 %) и *p.G12R* (11,5 %), что совпадает с иными международными исследованиями [11, 12].

Особый интерес вызывает малая часть пациентов с РПЖ, у которых был выявлен дикий тип *KRAS*, так как вероятность найти иные таргетируемые альтерации у них выше. Генетический ландшафт РПЖ у данной категории пациентов можно разделить на 3 группы: 1) активация *MAPK*-пути при отсутствии мутации *KRAS* (например, мутации *BRAF*) (3–4 %); 2) *MSI/dMMR* (1–2 %) и 3) РПЖ с различными слияниями киназ (*FGFR*, *ALK*, *RET*, *NTRK*, *MET*, *HER2* и т.д.) (4 %) [13].

В рамках настоящего исследования также был проведен ретроспективный анализ данных 342 пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы в клинике Франции. У 54 (16 %) из них оказался дикий тип *KRAS*. Медиана *ОВ* с момента постановки диагноза была значительно выше в группе *wtKRAS* по сравнению с группой *mKRAS* (50,8 мес, 95 % ДИ 32,0 – не достигнута против 21,1 мес, 95 % ДИ 18,9–23,4; $p < 0,004$).

Анализ проведен после корректировки по возрасту, статусу *ECOG* и исходной стадии заболевания. При системном лечении 1-й линии (в основном *FOLFIRINOX*) *ВБП* также была выше в группе *wtKRAS*. В данное исследование также включено малое число пациентов с диким типом опухоли, поэтому результаты работы неоднозначны. В любом случае мы видим более благоприятное течение заболевания у данной

категории больных [11]. Более длительная метастатическая *ОВ* при *wtKRAS* была показана и в других работах ($p = 0,026$) [14].

А.Е. Hendifar и соавт. ретроспективно проанализировали данные 1457 пациентов с РПЖ, которым было проведена оценка статуса *KRAS*. В результате было выявлено, что мутации в данном гене имеют разную прогностическую ценность. Общая выживаемость была выше у пациентов с *p.G12V* и *p.G12R* по сравнению с *p.G12D*. Интересно, что преимущество в *ВБП* у пациентов с данными мутациями было выявлено только в подгруппе пациентов, получивших лечение с фторпиримидинсодержащим режимом, но не на фоне лечения *GemNab* ($p = 0,02$). Наилучшие показатели выживаемости оказались у пациентов с диким типом РПЖ [12]. Тенденция к улучшению метастатической *ОВ* при *p.G12R* по сравнению с другими мутациями была показана и в работе С. Norton, где проанализированы данные 2433 пациентов с РПЖ [15].

В нашей работе различий в показателях выживаемости в зависимости от статуса *KRAS* не выявлено, требуется дальнейшее изучение пациентов для увеличения размеров выборки.

Заключение

Учитывая растущее количество изучаемых препаратов, применяемых по отношению к генам *KRAS*, а также возможности выявления иных альтераций при *wtKRAS*, требуется внедрение в рутинную практику определения *KRAS* на всех стадиях РПЖ, в особенности у пациентов с метастатическим процессом. Это позволит лучше узнать популяцию больных, определить прогнозы и, возможно, персонализировать дальнейшую терапию данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brown T.J., Reiss K.A. PARP inhibitors in pancreatic cancer. *Cancer J* 2021;27(6):465–75. DOI: 10.1097/PP0.0000000000000554
2. Zhang Z., Zhang H., Liao X. et al. KRAS mutation: The booster of pancreatic ductal adenocarcinoma transformation and progression. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1147676. DOI: 10.3389/fcell.2023.1147676
3. Luo J. KRAS mutation in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2021;48(1):10–8. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2021.02.003
4. Singhi A.D., George B., Greenbowe J.R. et al. Real-time targeted genome profile analysis of pancreatic ductal adenocarcinomas identifies genetic alterations that might be targeted with existing drugs or used as biomarkers. *Gastroenterology* 2019;156:2242–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.037
5. Strickler J.H., Satake H., George T.J. et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2023;388(1):33–43. DOI: 10.1056/NEJMoa2208470
6. Bazzichetto C., Luchini C., Conciatori F. et al. Morphologic and molecular landscape of pancreatic cancer variants as the basis of new therapeutic strategies for precision oncology. *Int J Mol Sci* 2020;21(22):8841. DOI: 10.3390/ijms21228841
7. SEER Cancer Statistics: Pancreas. U.S. Department of health and human services, national cancer institute. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
8. Zhang X., Mao T., Zhang B. et al. Characterization of the genomic landscape in large-scale Chinese patients with pancreatic cancer. *EBioMedicine* 2022;77:103897. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103897
9. Kemp S.B., Cheng N., Markosyan N. et al. Efficacy of a small-molecule inhibitor of KrasG12D in immunocompetent models of pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2023;13(2):298–311. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-1066
10. Yang J., Wang Q.L., Wang G.N. et al. A pan-KRAS degrader for the treatment of KRAS-mutant cancers. *Cell Discov* 2024;10:70. URL: <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00699-4>
11. Ben-Ammar I., Rousseau A., Nicolle R. et al. Precision medicine for KRAS wild-type pancreatic adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 2024;197:113497. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113497

12. Hendifar A.E., Blais E.M., Ng C. et al. Comprehensive analysis of KRAS variants in patients (pts) with pancreatic cancer (PDAC): Clinical/molecular correlations and real-world outcomes across standard therapies. *J Clin Oncol* 2020;15(1):4641.
13. Luchini C., Paolino G., Mattiolo P. et al. KRAS wild-type pancreatic ductal adenocarcinoma: molecular pathology and therapeutic opportunities. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):227. DOI: 10.1186/s13046-020-01732-6
14. Windon A.L., Loaiza-Bonilla A., Jensen C.E. et al. A KRAS wild type mutational status confers a survival advantage in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(1):1–10. DOI: 10.21037/jgo.2017.10.14
15. Norton C., Shaw M.S., Rubnitz Z. et al. KRAS Mutation status and treatment outcomes in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *JAMA Netw Open* 2025;8(1):e2453588. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.53588

Вклад авторов

М.Ш. Манукян: сбор и обработка материала, обзор литературы, статистическая обработка, анализ материала, редактирование;
И.С. Базин: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
А.А. Трякин: утверждение окончательного варианта статьи.

Author's contributions

M.Sh. Manukyan: collection and processing of material, literature review, statistical processing, material analysis, editing;
I.S. Bazin: editing, approval of the final version of the article;
A.A. Tryakin: approval of the final version of the article.

ORC ID авторов / ORC ID of authors

М.Ш. Манукян / M.Sh. Manukyan: <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>
И.С. Базин / I.S. Bazin: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>
А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Дистальный край резекции в колоректальной хирургии *in vivo* и после формалиновой фиксации

А.С. Горбунова, А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Полюновский, А.А. Ловенгер, Ф.М. Абдул
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия,
115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Александр Александрович Анискин docaniskin@gmail.com

Введение. Исторически стандартом дистального отступа при хирургическом лечении рака прямой кишки являлось «правило 5 см». В настоящий момент имеется тенденция к сокращению дистального хирургического отступа. Однако интраоперационные измерения препарата и данные гистологического исследования имеют различия. Значительную роль играет явление хирургической усадки, в особенности при определении дистального края резекции, так как интраоперационные данные могут не совпадать с данными после фиксации препарата. Возможные различия могут привести к сомнениям в онкологической адекватности выполненных границ резекции.

Цель исследования – изучение эффекта усадки дистального края резекции (DRM) при колоректальном раке после фиксации препарата в формалине.

Материалы и методы. В проспективный анализ были включены 20 пациентов с гистологически верифицированным раком прямой и сигмовидной кишки (аденокарцинома G1–3), которым было проведено хирургическое лечение. Выполняли измерение расстояния от нижнего полюса опухоли до дистального края резекции сразу после отсечения (*in vivo*) и через 5–12 мин после последнего измерения (*ex vivo*). Далее проводили измерение данного параметра после фиксации препарата в формалине (*in vitro*).

Результаты. При анализе было выявлено, что медиана усадки дистального края резекции от *in vivo* до *ex vivo* составила 30,5 мм (25,5 %) ($p = 0,0001$). Средняя усадка между *in vivo* и *in vitro* после фиксации формалином составила 51,0 мм (44,2 %).

Заключение. Измерение дистального края резекции при различных условиях влияет на оценку онкологического клиренса при интерпретации результатов патоморфологического заключения и определении результатов лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, дистальный край резекции, хирургическая усадка, формалиновая фиксация

Для цитирования: Горбунова А.С., Анискин А.А., Кузьмичев Д.В. и др. Дистальный край резекции в колоректальной хирургии *in vivo* и после формалиновой фиксации. Хирургия и онкология 2025;15(1):36–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-36-41>

Distal resection margin in colorectal surgery *in vivo* and after formalin fixation

A.S. Gorbunova, A.A. Aniskin, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.V. Polynovsky, A.A. Lovenger, F.M. Abdul

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Alexander Alexandrovich Aniskin docaniskin@gmail.com

Introduction. Historically, the standard for distal margin in rectal cancer surgery has been the 5 cm “rule”. Currently, there is a trend to reduction the distal surgical margin. However, intraoperative specimen measurements and histological examination data differ. The phenomenon of surgical shrinkage plays a significant role, especially in determining the distal resection margin, as intraoperative data may not coincide with measurement after fixation of the specimen. Possible differences may lead to doubts about the oncological adequacy of the performed resection boundaries.

Aim. To examine the shrinkage effect of distal resection margin in colorectal cancer after organ formalin fixation.

Materials and methods. The prospective analysis included data of 20 patients with histologically confirmed rectal cancer and sigmoid cancer (adenocarcinoma G1–3) for whom surgical treatment is recommended. The distance between

the lower edge of tumor to the distal resection margin was measured after resection (*in vivo*) and after 5–12 minutes after the last measurement. Then the determination of this distance was made after formalin fixation (*in vitro*).

Results. The analysis revealed that the average shrinkage of the distal resection margin from *in vivo* to *ex vivo* was 30.5 mm (25,5 %) ($p = 0.0001$). The average shrinkage between *in vivo* and *in vitro* bowel samples was 51.0 mm.

Conclusions. Measurement of the distal resection margin under different conditions influences the estimation of the oncological clearance in interpreting the results of pathological report and determining the results of treatment.

Keywords: rectal cancer, distal resection margin, shrinkage effect, formalin fixation

For citation: Gorbunova A.S., Aniskin A.A., Kuzmichev D.V. et al. Distal resection margin in colorectal surgery *in vivo* and after formalin fixation. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):36–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-36-41>

Введение

Внедрение тотальной мезоректумэктомии, а также развитие методов неоадьювантного лечения рака прямой кишки привело к значимому снижению частоты развития рецидивов заболевания [1–4].

Одними из важнейших прогностических факторов, влияющих на прогноз лечения пациентов с диагнозом «рак прямой кишки», являются циркулярный (CRM) и дистальный (DRM) края резекции [5, 6]. Дистальным краем резекции обозначают расстояние от дистальной границы резекции неизмененной кишки до края опухоли [6].

Исторически определение оптимального DRM можно разделить на 3 временных промежутка. Первый период (с 1910 по 1953 г.) отображен в работах W.S. Handley [7], P.P. Cole [8], W.E. Miles [9]. К нему относится «правило 8–10 см», которое свидетельствует о том, что минимальный дистальный хирургический отступ должен быть не менее 8 см. Вторым периодом (с 1954 по 1985 г.) начинается с публикации работы R.S. Grinnell, в которой DRM сокращен до 5 см [10]. Третий период начался в 1986 г. и продолжается по настоящее время. В работах R.J. Heald и R.D. Ryall [11], и A.M. Abulafi и N.N. Williams [12] описано «правило 2 см». Авторы отмечают, что риск возникновения внутрипросветных рецидивов не повышается при уменьшении DRM до 2 см [11, 12].

Однако сохранялись попытки выполнения сфинктеросохраняющих операций при опухолях средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки с целью сохранения качества жизни больных. При этом DRM был менее 2 см [13]. В работе N.D. Karanjia и соавт., опубликованной в 1990 г., были представлены результаты резекций *close shave*, где дистальный хирургический отступ проходил по «пальпаторно» определяемой линии нижнего края опухоли [14]. В работе оценивались препараты после формалиновой фиксации с DRM >1 или ≤1 см. Было показано, что частота локальных рецидивов в группе с DRM ≤1 см соответствует 3,6 %, в отличие от группы с DRM >1 см, где локальных рецидивов не отмечалось. При этом авторы не выявили различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости [14].

В работе A.M. Verhava и соавт. оценивали данные пациентов после сфинктеросохраняющих операций.

Пациенты были поделены на 2 группы: DRM >0,8 см и ≤0,8 см. Измерение дистального отступа проводилось на препарате, ранее фиксированном в формалине. Частота локальных рецидивов в группе с DRM >0,8 см соответствовала 5 %, а второй аналогичный показатель составил 8,7 %. Авторы пришли к выводу, что DRM ≤0,8 см негативно влияет на 5-летнюю общую выживаемость и увеличивает частоту локальных рецидивов ($p = 0,01$) [15]. Однако при интерпретации данных результатов стоит учитывать, что лечение проводилось в период с 1977 по 1985 г. — до внедрения тотальной мезоректумэктомии [15, 16].

В норвежском исследовании B.N. Bernstein и соавт. также оценивалась частота развития рецидивов рака прямой кишки в зависимости от DRM. Всего были проанализированы данные 3571 пациента с диагнозом «рак прямой кишки». При DRM ≤1 см частота возникновения локальных рецидивов составляла 14,5 %, а в группе с DRM >1 см — 9,6 %. При этом не отмечены влияние на общую выживаемость и возникновение отдаленных проявлений заболевания, а рекомендованный DRM определен величиной >1 см [17].

Важным аспектом при патоморфологическом исследовании препарата после фиксации в формалине является его усадка. Однако эффекты усадки традиционно не учитывались при исследовании [18].

S.P. Kwok и соавт. продемонстрировали изменение DRM до и после фиксации препарата в формалине. При измерении расстояния между нижним полюсом опухоли и линией резекции отмечено его уменьшение. DRM до отсечения составлял 4,2 см, после удаления препарата — 2,9 см, а после фиксации образца в формалине — 2,3 см [19].

В исследовании G.-P. Zhao и соавт. при изучении дистального интрамурального и мезоректального распространения опухоли также отмечено явление хирургической усадки кишки. При этом степень усадки после формалиновой фиксации достигала 85 % [20].

На сегодняшний день в мировой литературе недостаточно данных, в которых проведено сравнение DRM *in vivo* и *in vitro* толстой и прямой кишки, несмотря на актуальность исследования. Целью настоящего анализа является изучение эффекта усадки DRM при колоректальном раке после фиксации препарата в формалине.

Материалы и методы

На базе отделения абдоминальной онкологии № 3 (колопроктологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведен проспективный анализ, в который были включены данные пациентов с гистологически верифицированным раком сигмовидной и верхнеампулярного отдела прямой кишки (аденокарцинома G1–3), со стадией опухолевого процесса T≤4 (CRM+/-) N0–2M0–1 после проведения сфинктеросохраняющего хирургического лечения (резекции сигмовидной кишки, парциальной мезоректумэктомии) без проведения неoadъювантного лечения. Исследование основано на влиянии фиксации формалина на неизмененные ткани кишки. Учитывая влияние лучевой и химиотерапии на структуры ткани кишки, из исследования были исключены пациенты с ниже- и среднеампулярным раком прямой кишки в связи с необходимостью проведения неoadъювантной терапии.

Период наблюдения – 2021–2022 гг. Клинические данные каждого пациента были собраны в электронную базу данных с последующим анализом.

Целью нашего анализа было изучение коэффициента усадки DRM в условиях фиксации формалином и стандартной обработки препарата.

Измерение DRM кишки осуществляли при помощи металлической стерилизованной сантиметровой линейки. После отсечения операционный препарат вскрывали в продольном направлении по противоположной относительно опухоли стороне. Одиночный шов 3–0 PDS (полидиоксанон) накладывали на слизистую оболочку кишки непосредственно у DRM. Данная процедура позволила патоморфологам стандартизировать методику последующего измерения DRM, что дало возможность свести к минимуму погрешность измерения. Через 5–12 мин после последнего измерения повторно оценивали дистальный хирургический отступ. Измерение образцов *in vivo* выполняли дважды (*in vivo* – сразу после отсечения и *ex vivo* – через 5–12 мин после измерения *in vivo*). Дальнейшее исследование образца *ex vivo* проводили в патолого-анатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Нарезка выполнялась так, чтобы сохранить целостность препарата для предоставления стандартизованного патоморфологического заключения. Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS Statistic 26. Достоверность отличий оценивали при уровне значимости 0,05 ($p = 0,05$). Количественные критерии сравнивали с использованием точного U-теста Манна–Уитни.

Результаты

Всего было исследовано 20 препаратов. Подробная характеристика больных, включенных в анализ, представлена в табл. 1.

Медиана измерений *in vivo/ex vivo* составила 0,12 ч. Медиана измерения *in vivo/in vitro* (измерения после

Таблица 1. Характеристика удаленных операционных препаратов
Table 1. Characteristics of operating material

Показатель Indicator	n	%
Пол: Gender:		
муж. male	8	40
жен. female	12	60
Отдел кишки: Bowel section:		
прямая кишка rectum	12	60
сигмовидная кишка sigmoid colon	8	40
ECOG:		
1	17	85
2	3	15
Регионарные лимфатические узлы: Regional lymph nodes:		
N0	14	70
N+	6	30
Первичная опухоль по классификации TNM: Primary tumor according to TNM classification:		
T2	1	5
T3	16	80
T4	3	15

фиксации формалином) составила 22,9 (18–30) ч. Медиана фиксации в формалине составила 24 ч (рис. 1).

При анализе было выявлено, что медиана усадки DRM от *in vivo* до *ex vivo* составила 30,5 мм (25,5 %) ($p = 0,0001$) (табл. 2). Медиана усадки между *in vivo* и фиксированными в формалине образцами кишки составила 51,0 мм (44,2 %) ($p = 0,0001$) (табл. 3).

Обсуждение

Усадка препарата после фиксации формалином достаточно изученное явление, представленное авторами на различных препаратах [18]. Формалин проникает сквозь ткани и вызывает их гистологические и клеточные изменения, включая обезвоживание и усадку клеток. Результатом этого процесса является длительное сохранение клеточной целостности [21, 22].

В исследовании не участвовали пациенты с ранее проведенным неoadъювантным лечением, включающим радио- или химиотерапию, с целью оценки непосредственного влияния формалиновой фиксации на прямую или сигмовидную кишку и минимизации других возможных влияний на ткани. По нашим данным, только лишь влияние фиксации на усадку *in vivo/in vitro* сокращает хирургический отступ на 44,2 %.

Данное исследование не включало оценку влияния проведенной терапии на хирургическую усадку.

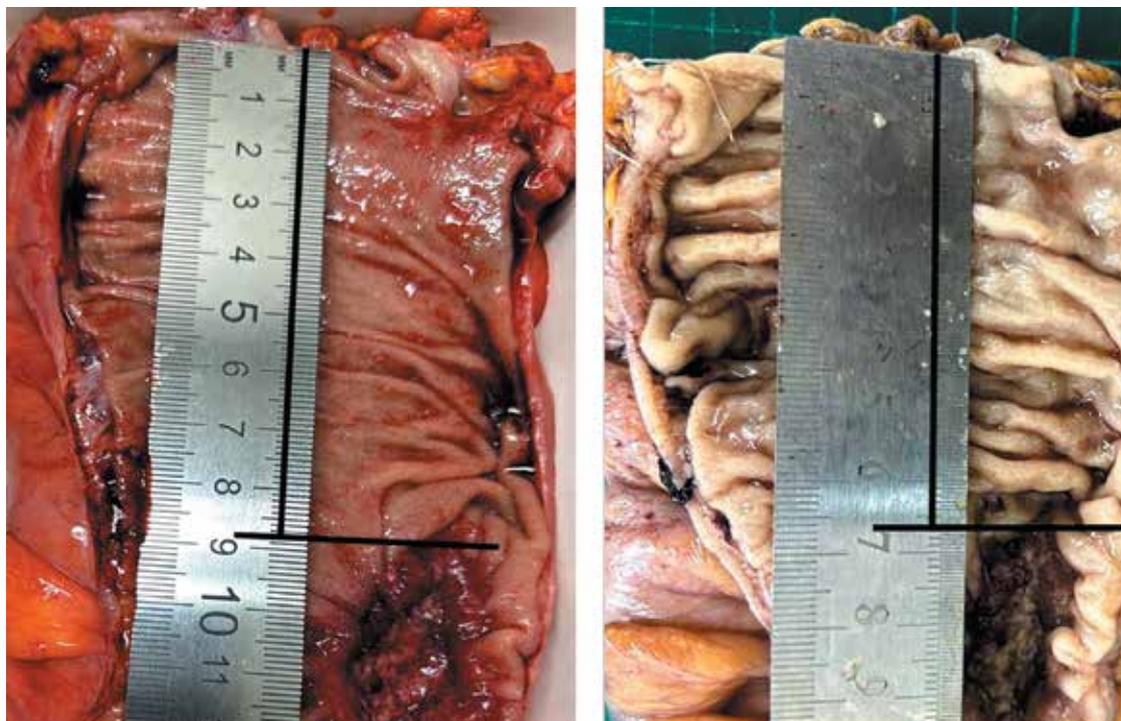


Рис. 1. Препарат кишки *ex vivo/in vitro*

Fig. 1. Bowel *ex vivo/in vitro*

Таблица 2. Дистальный клиренс *in vivo/ex vivo*

Table 2. Distal clearance *in vivo/ex vivo*

DRM	<i>In vivo</i> , медиана, мм <i>In vivo</i> median, mm (min–max)	<i>Ex vivo</i> медиана, мм <i>Ex vivo</i> median, mm (min–max)	Усадка, медиана, мм Shrinkage, median, mm (min–max)	Усадка по сравнению с первоначальной, % Shrinkage from the original, %	<i>p</i>
<i>In vivo/ex vivo</i>	115,5 (80–140)	85,0 (60–110)	30,5 (30–90)	26,4 (25,0–21,4)	0,0001
<i>In vivo/in vitro</i>		64,5 (40–100)	51,0 (30–90)	44,2 (50–71,4)	

В исследовании T.L. Ghezzi, проведенном в 2021 г., продемонстрировано среднее уменьшение DRM на 35,6 % после фиксации формалином. При этом в анализ были включены пациенты после проведения лучевой терапии. При отдельном анализе данных этих пациентов авторы не выявили существенного уменьшения DRM, которое составило 10,9 % [23].

Во множестве исследований подчеркивалось влияние формалиновой фиксации на мышечную и в особенности на жировую ткани [24]. Например, значительное уменьшение DRM после фиксации формалином было отмечено в препаратах молочной железы со средним показателем уменьшения размера на 10 % [25].

В настоящее время оценка дистального клиренса, а также возможность его уменьшения активно изучаются [18, 23–30]. Сформированное в работе R.J. Heald «правило 2 см», а также оценка дистального отступа

в вышеупомянутых работах применялись на препаратах, ранее фиксированных в формалине. При этом измерение хирургического отступа по данным гистологического исследования проведено без оценки влияния хирургической усадки. Например, в случае хирургического отступа 1 см его действительная величина может быть большей.

Заключение

Наши результаты показали, что медиана усадки DRM *in vivo/ex vivo* составила 26,4 %, а *in vivo/in vitro* – 44,2 %.

N.S. Goldstein и соавт. предложили поправочный коэффициент, приблизительно равный 2, который следует учитывать после фиксации формалином [28]. Наш текущий анализ продемонстрировал коэффициент усадки, схожий с предложенным N.S. Goldstein и соавт.

Данные, полученные в собственном анализе, являются более актуальными для хирургического лечения рака прямой кишки, где особенности анатомии могут влиять на определение DRM.

Таким образом, данный анализ не является окончательным в связи с небольшой когортой пациентов, но следует отметить, что DRM значимо изменяется в различных условиях ее изучения.

R E F E R E N C E S / Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Martling A.L., Holm T., Rutqvist L.E. et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;356(9224):93–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02469-7
2. Анискин А.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З. и др. Частота достижения полного лечебного патоморфоза при использовании sandwich-терапии местнораспространенного рака прямой кишки. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2021;9(1):45–54. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-1-45-54
Aniskin A.A., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z. et al. Frequency of achieving complete therapeutic pathomorphosis using sandwich-therapy for locally advanced rectal cancer. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya hirurgiya = Clinical and experimental surgery* 2021;9(1):45–54. (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-1-45-54
3. Анискин А.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З. и др. Отдаленные 3-летние результаты использования sandwich-терапии у пациентов с местно-распространенным раком средней и нижнеампулярного отделов прямой кишки. *Хирургия и онкология* 2021;11(2):29–35. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-29-35
Aniskin A.A., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z. et al. Long-term 3-year results of sandwich therapy in patients with locally advanced cancer of the middle and lower third of rectum. *Hirurgiya and oncologiya = Surgery and oncology* 2021;11(2):29–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-29-35
4. Польшовский А.В., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В. и др. Предварительные результаты многоцентрового российского рандомизированного исследования RUCORT3: лечение больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК). *Злокачественные опухоли* 2022;12(3s1):69–75. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-69-75
Polynovsky A.V., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z. et al. Preliminary results of the multicenter Russian randomized trial RUCORT3: treatment of patients with locally advanced rectal cancer (LARCC). *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumours* 2022;12(3s1):69–75. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-69-75
5. Tilney H.S., Rasheed S., Northover J.M., Tekkis P.P. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2009;52(10):1723–9. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181b54fbd
6. Manegold P., Taukert J., Neeff H. et al. The minimum distal resection margin in rectal cancer surgery and its impact on local recurrence – A retrospective cohort analysis. *Int J Surg* 2019;69:77–83. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.07.029
7. Handley W.S. Hunterian Lectures On the surgery of the lymphatic system. *BMJ* 1910;1(2572):922–8.
8. Cole P.P. The intramural spread of rectal carcinoma. *BMJ* 1913;1(2722):431–3. DOI: 10.1136/bmj.1.2722.431
9. Miles W.E. Discussion on the surgical treatment of cancer of the rectum. *BMJ* 1920;2:730–42.
10. Grinnell R.S. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 1954;99(4):421–30.
11. Heald R.J., Ryall R.D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)91510-2
12. Abulafi A.M., Williams N.S. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994;81(1):7–19. DOI: 10.1002/bjs.1800810106
13. Горбунова А.С., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З. и др. Хирургические аспекты формирования кишечных стом в онкологии. Обзор литературы. *Хирургия и онкология* 2023;13(2):54–9. DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-54-59
Gorbunova A.S., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z. et al. Surgical aspects of intestinal stomas formation in oncology. Literature review. *Hirurgiya and oncologiya = Surgery and oncology* 2023;13(2):54–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-2-54-59
14. Karanjia N.D., Schache D.J., North W.R. et al. “Close shave” in anterior resection. *Br J Surg* 1990;77(5):510–2. DOI: 10.1002/bjs.1800770512
15. Vernava A.M. 3rd, Moran M., Rothenberger D.A. et al. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175(4):333–6.
16. Komen N., Dewint P., Van den Broeck S. et al. Rectal cancer surgery: what’s in a name? *Acta Gastroenterol Belg* 2019;82(1):67–74.
17. Bernstein T.E., Endreseth B.H., Romundstad P. et al. Norwegian Colorectal Cancer Registry. What is a safe distal resection margin in rectal cancer patients treated by low anterior resection without preoperative radiotherapy? *Colorectal Dis* 2012;14(2):e48–55. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02759.x
18. Lam D., Kaneko Y., Scarlett A. et al. The Effect of formalin fixation on resection margins in colorectal cancer. *Int J Surg Pathol* 2019;27(7):700–5. DOI: 10.1177/1066896919854159
19. Kwok S.P., Lau W.Y., Leung K.L. et al. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1996;83(7):969–72. DOI: 10.1002/bjs.1800830726
20. Zhao G.P., Zhou Z.G., Lei W.Z. et al. Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. *World J Gastroenterol* 2005;11(3):319–22. DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.319
21. K K., Kamboj V., Sreedharan S. et al. Effect of formalin fixation on tumour size and margins in head and neck cancer specimens. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2022;42(5):434–40. DOI: 10.14639/0392-100X-N2185
22. Tran T., Sundaram C.P., Bahler C.D. et al. Correcting the shrinkage effects of formalin fixation and tissue processing for renal tumors: toward standardization of pathological reporting of tumor size. *J Cancer* 2015;6(8):759–66. DOI: 10.7150/jca.12094
23. Ghezzi T.L., Tarta C., Contu P.C. et al. Distal resection margins in rectal cancer specimens: differences in assessment between surgeons and pathologists and the influence of neoadjuvant chemoradiation. *Updates Surg* 2021;73(5):1787–93. DOI: 10.1007/s13304-021-01102-7
24. Docquier P.L., Paul L., Cartiaux O. et al. Formalin fixation could interfere with the clinical assessment of the tumor-free margin in tumor surgery: magnetic resonance imaging-based study. *Oncology* 2010;78(2):115–24. DOI: 10.1159/000306140
25. Zaidi M., Khan S., Farooqi N.B. et al. Effect of formalin fixation on surgical margins in breast cancer surgical specimen. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:121838. DOI: 10.1155/2014/121838

26. Aday U., Kılıçarslan A., Büyük A. et al. Investigation into the effect of neoadjuvant therapy and tumor regression grade on the shrinkage of distal surgical margin in rectal cancer: A prospective case-control study. *Indian J Pathol Microbiol* 2022;65(2):343–8. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_1130_20
27. Sun G., Ye X., Zheng K. et al. Measurement of distal intramural spread and the optimal distal resection by naked eyes after neoadjuvant radiation for rectal cancers. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):296. DOI: 10.1186/s12957-022-02756-2
28. Goldstein N.S., Soman A., Sacksner J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between *in vivo* and *in vitro* measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol* 1999;111(3):349–51. DOI: 10.1093/ajcp/111.3.349
29. Bondeven P., Hagemann-Madsen R.H., Bro L. et al. Objective measurement of the distal resection margin by MRI of the fresh and fixed specimen after partial mesorectal excision for rectal cancer: 5 cm is not just 5 cm and depends on when measured. *Acta Radiol* 2016;57(7):789–95. DOI: 10.1177/0284185115604007
30. Martling A.L., Holm T., Rutqvist L.E. et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;356(9224):93–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02469-7

Вклад авторов

А.С. Горбунова, А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка, написание текста статьи;
З.З. Мамедли: разработка концепции и дизайна исследования;
А.В. Полюновский, А.А. Ловенгер: сбор и обработка материалов;
Ф.М. Абдул: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.S. Gorbunova, A.A. Aniskin, D.V. Kuzmichev: development of the concept and design of the study, collection and processing of materials, statistical processing, article writing;
Z.Z. Mamedli: development of the concept and design of the study;
A.V. Polynovsky, A.A. Lovenger: collection and processing of materials;
F.M. Abdul: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Горбунова / A.S. Gorbunova: <https://orcid.org/0009-0008-4143-2615>
А.А. Анискин / A.A. Aniskin: <https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>
Д.В. Кузьмичев / D.V. Kuzmichev: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
А.В. Полюновский / A.V. Polynovsky: <http://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
А.А. Ловенгер / A.A. Lovenger: <https://orcid.org/0009-0000-3317-9543>
Ф.М. Абдул / F.M. Abdul: <https://orcid.org/0009-0005-8860-8882>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-42-48>

Комбинированное лечение пациенток с метастазами в яичники при раке органов желудочно-кишечного тракта

Н.Ю. Соколов¹, З.А. Багателья^{1,2}, Д.Н. Греков^{1,2}, И.А. Поляков¹, В.М. Кулушев¹, В.А. Алимов^{1,2}, К.С. Титов^{1,3}, С.С. Лебедев^{1,2}, А.К. Чекини¹, И.О. Тинькова¹, Н.М. Подзолкова²

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Илья Алексеевич Поляков zebra19988@gmail.com

Введение. Метастазы в яичники отличаются низкой чувствительностью к системной терапии, часто связаны с быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом. С учетом чувствительности метастазов рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к системной терапии оптимальный выбор тактики лечения овариальных метастазов является одной из ключевых проблем современной онкологии.

Цель исследования – оценка эффективности билатеральной аднексэктомии в сочетании с химиотерапией у пациенток с метастатическим поражением яичников при раке ЖКТ.

Материалы и методы. В исследование включены 58 пациенток в возрасте от 37 до 77 лет. Критерии включения в исследование: гистологически верифицированный рак ЖКТ, статус ECOG 0–2. Больные с обширной перитонеальной диссеминацией (P3) и метастазами в головной мозг из исследования исключались. В зависимости от лечения пациентки были разделены на 2 группы: в группе А – комбинированное лечение (аднексэктомия/пангистерэктомия в сочетании с лекарственной терапией), в группе Б – исключительно лекарственная терапия. Группа А дополнительно разделялась на подгруппы: А1 – смена схемы химиотерапии после хирургического вмешательства; А2 – лекарственная терапия после оперативного лечения не корректировалась.

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе А (с проведенной аднексэктомией или пангистерэктомией) по результатам наблюдения составила 12 мес, в то время как в группе Б (хирургическое вмешательство не выполнялось) – 4 мес. Сходные данные получены при анализе общей выживаемости (ОВ) по группам. Медиана ОВ в группе А составила 19 мес, в группе Б – 7 мес. Изменение схемы лекарственной терапии после хирургического вмешательства не продемонстрировало увеличения ОВ и ВБП у пациенток подгруппы А1 в сравнении с подгруппой А2. Равно как и не было выявлено статистических различий в ОВ и ВБП при выполнении большим группой А оперативного лечения в объеме пангистерэктомии по сравнению с билатеральной аднексэктомией. В то же время проведение пангистерэктомии коррелировало с увеличением периода послеоперационного восстановления и поздним возобновлением системного лечения.

Выводы. Комбинированное лечение (билатеральная аднексэктомия + химиотерапия) существенно повышает ОВ (в группе А – 19 мес, в группе Б – 7 мес) и ВБП (12 мес и 4 мес соответственно) у больных с метастатическим поражением яичников по сравнению с паллиативной химиотерапией. Таким образом, найдены предпосылки для изменения клинической практики у данной категории пациенток. Полученные результаты должны быть уточнены в рандомизированном исследовании. Дополнительно стоит отметить, что смена линии химиотерапии оправдана только в случае прогрессирования заболевания в виде увеличения размеров неовариальных метастатических очагов. Данное утверждение следует подтвердить также результатами более крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: овариальные метастазы, аднексэктомия, пангистерэктомия, химиотерапия, метастазэктомия, выживаемость, комбинированное лечение, опухоль Крукенберга, колоректальный рак, рак желудка

Для цитирования: Соколов Н.Ю., Багателья З.А., Греков Д.Н. и др. Комбинированное лечение пациенток с метастазами в яичники при раке органов желудочно-кишечного тракта. Хирургия и онкология 2025;15(1):42–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-42-48>

Combined treatment of patients with ovarian metastases from gastrointestinal cancer

N. Yu. Sokolov¹, Z.A. Bagatelia^{1,2}, D.N. Grekov^{1,2}, I.A. Polyakov¹, V.M. Kulushev¹, V.A. Alimov^{1,2}, K.S. Titov^{1,3}, S.S. Lebedev^{1,2}, A.K. Chekini¹, I.O. Tinkova¹, N.M. Podzolkova²

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 Vtoroy Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 1 Bld., 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Ilya Alekseevich Polyakov zebra19988@gmail.com

Introduction. Ovarian metastases are characterized by low sensitivity to systemic therapy and are often associated with rapid progression and poor prognosis. Given the sensitivity of metastases from cancers of gastrointestinal tract to systemic therapy, the optimal choice of treatment strategy for ovarian metastases is one of the key problems in modern oncology. The aim of the work was to evaluate the effectiveness of bilateral adnexectomy in combination with chemotherapy in patients with ovarian metastases from cancers of gastrointestinal tract.

Aim. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of bilateral adnexectomy in combination with chemotherapy in patients with metastatic ovarian lesions originating from gastrointestinal cancer.

Materials and methods. The study included 58 patients aged 37 to 77 years. The inclusion criteria were as follows: histologically verified gastrointestinal cancer; ECOG performance status grade 0–2. Patients with extensive peritoneal dissemination (P3) and brain metastases were excluded from the study. Patients were divided into 2 groups. Group A received combined treatment (adnexectomy/panhysterectomy in combination with drug therapy). Group B received medications only. Group A was further divided into two subgroups, where Group A1 underwent change of chemotherapy regimen after surgery and Group A2 had no drug therapy adjustment following surgery.

Results. The median progression-free survival (PFS) in group A (with performed adnexectomy or panhysterectomy) was 12 months, while in group B (no surgery was performed) the result was 4 months. Similar data were obtained when analyzing overall survival (OS) by groups. The median OS in group A was 19, notably these OS figures significantly exceeded the OS in group B (7 months). Changing the drug therapy regimen after surgery did not demonstrate an increase in OS and PFS in patients of group A1 compared to group A2. Likewise, no statistical differences were found in OS and PFS when patients from group A underwent panhysterectomy as compared with bilateral adnexectomy. Meanwhile, panhysterectomy correlated with a prolonged postoperative recovery period and late systemic treatment resumption.

Conclusions. Combined treatment (bilateral adnexectomy + chemotherapy) significantly increases OS (19 months in group A and 7 months in group B) and PFS (12 months and 4 months, respectively) in patients with metastatic ovarian disease compared to palliative chemotherapy. Thus, prerequisites for changing clinical practice in this category of patients have been found. The obtained results should be clarified in a randomized study. It is also worth noting that changing the line of chemotherapy is justified only in case of disease progression defined as an increase in the size of nonovarian metastatic foci. This statement should also be confirmed by the results of larger randomized studies.

Keywords: ovarian metastases, adnexectomy, panhysterectomy, chemotherapy, metastasectomy, survival, combined treatment, Krukenberg tumor, colorectal cancer, gastric cancer

For citation: Sokolov N. Yu., Bagatelia Z. A., Grekov D. N. et al. Combined treatment of patients with ovarian metastases from gastrointestinal cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):42–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-42-48>

Введение

Несмотря на успехи современной онкологии, нет общепринятого подхода к лечению овариальных метастазов при различных локализациях опухолевого процесса. Метастазы в яичники отличаются низкой чувствительностью к системной терапии, часто связаны с быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом.

Вторичное поражение яичников диагностируется в 14,7–21,1 % случаев от совокупности злокачественных новообразований (ЗНО) данной локализации [1]. Значительная часть овариальных метастазов наблюдается у больных раком желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одним из примеров может служить рак желудка. Согласно статистической информации данное за-

болевание встречается в 16,0–40,8 % всех метастатических опухолей яичников [2–5].

Нередко овариальные метастазы встречаются и при колоректальном раке. Среди всех вторичных поражений яичников метастазы рака толстой кишки составляют от 5 до 10 % [6]. Также около 15,5 % случаев рака молочной железы сопровождаются обнаружением овариальных метастазов [2, 4, 7].

В то же время метастатические опухоли яичников по множеству клинических и диагностических признаков схожи с первичными опухолями, что вызывает ряд трудностей в их диагностике и лечении [2, 8–10].

Двухсторонняя форма метастатического поражения встречается значительно чаще и составляет около 80 % зарегистрированных случаев [3]. При одностороннем

поражении, как правило, вовлекается правый яичник. Причины превалирующего поражения метастазами правого яичника до конца не изучены.

Метастазы в яичники при раке ЖКТ связаны с неблагоприятным прогнозом, 5-летняя выживаемость у больных варьируется от 12 до 27 %, а медиана выживаемости составляет от 7 до 11 мес. Химиотерапия улучшает выживаемость пациенток с метастазами в яичники, однако эффективность лечения и общая выживаемость (ОВ) все еще остаются неудовлетворительными. Чувствительность к химиотерапевтическому лечению овариальных метастазов варьируется в пределах 12–27 %, что значительно меньше средней частоты ответов на лекарственную терапию при метастатическом поражении иных локализаций (около 60 %) [11, 12].

По мнению ряда авторов, аднексэктомия в сочетании с химиотерапией повышает ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с проведением исключительно лекарственной противоопухолевой терапии [13–17].

В исследовании S. Namasaki и соавт. продемонстрировано значительное увеличение ОВ и ВБП у пациенток с метастазами колоректального рака в яичники в случае выполнения им аднексэктомии [13]. Так, 5-летняя ОВ пациенток, которым выполнена резекция R0, составила 68,6 %, медиана выживаемости не достигнута. В группе пациенток, которым выполнена резекция R1/2, 5-летняя ОВ, в свою очередь, равнялась 0 %, а медиана выживаемости – 26,2 мес. В то же время в исследовании F. Ma и соавт. существенное увеличение ОВ и ВБП также было достигнуто при выполнении овариоэктомии или пангистерэктомии: ОВ составила 14 мес у подвергнутых хирургическому лечению против 8 мес в группе пациенток, получавших только лекарственное лечение [15]. Однако, несмотря на большой интерес к данной проблеме и многочисленные научные исследования, оптимального подхода в лечении больных раком ЖКТ с овариальными метастазами в настоящее время не сформировано.

Цель исследования – анализ результатов лечения пациенток с метастатическим поражением яичников при ЗНО ЖКТ, осуществлена оценка влияния различных лечебных подходов на ОВ и ВБП для определения оптимальной стратегии лечения данной группы больных.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы клинические данные пациенток, получивших лечение по поводу рака ЖКТ с метастатическим поражением яичников.

В зависимости от лечения пациентки были разделены на 2 группы: в группе А – комбинированное лечение (аднексэктомия/пангистерэктомия в сочетании с лекарственной терапией); в группе Б – исключительно лекарственная терапия. Группа А дополнительно разделялась на подгруппы: А1 – смена схемы

химиотерапии после хирургического вмешательства, А2 – прежняя линия химиотерапии не подвергалась корректировке. Также проводилась оценка объема и длительности хирургического вмешательства в подгруппах А1 и А2 и его влияния на ОВ и ВБП. Исследование проводилось в Государственной клинической больнице им. С.П. Боткина в период с 2020 по 2023 г.

Критерии включения в исследование: гистологически верифицированный рак ЖКТ, статус ECOG 0–2. Больные с обширной перитонеальной диссеминацией (P3) и метастазами в головной мозг из исследования исключались. Для оценки эффективности лекарственной терапии использовали критерии RECIST 1.1.

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование для определения распространенности заболевания и оценки резектабельности. На основании решения онкологического консилиума в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России больным выполняли билатеральную аднексэктомию или пангистерэктомию.

Пациентки проходили контрольные обследования не реже 1 раза в 3 мес в течение 3 лет. ОВ определяли как промежуток времени от даты подтверждения гистологического диагноза рака ЖКТ до даты смерти или последнего контрольного обследования, ВБП определяли как промежуток времени от начала лечения до даты прогрессирования заболевания, выявленного при контрольном обследовании.

Статистический анализ. Межгрупповые различия по непрерывным или дискретным переменным оценивали с помощью двустороннего *t*-критерия Стьюдента или критерия Пирсона χ^2 -квадрат соответственно. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана–Майера. Значения рассчитывали с помощью точного критерия Фишера. Данные были проанализированы в компьютерной программе IBM SPSS Statistics 26.

Результаты

Средний возраст больных составил 62,1 года (37–77 лет). Распределение по локализации первичной опухоли: 44,8 % ($n = 26$) – рак желудка, 37,9 % ($n = 22$) – рак ободочной кишки, 8,62 % ($n = 5$) – рак поджелудочной железы, 6,9 % ($n = 4$) – рак аппендикса, 1,7 % ($n = 1$) – рак тонкой кишки. Высокая степень дифференцировки (G1) опухолевых клеток выявлена у 10,3 % ($n = 6$), средняя (G2) и низкая (G3) – у 53,4 % ($n = 31$) и 36,2 % ($n = 21$) соответственно. Численный состав групп больных, включенных в исследование, был следующим: группа А – 34 пациентки (А1 – 16 и А2 – 18), группа Б – 24 пациентки.

Медиана ВБП пациенток, включенных в исследование, составила 6 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,96–8,03 мес), медиана наблюдения – 6,5 мес. Медиана ОВ – 11 мес (95 % ДИ 8,05–13,95 мес), медиана наблюдения – 11 мес.

При подгрупповом анализе медиана ВВП в группе А (хирургическое лечение + химиотерапия) составила 12 мес (95 % ДИ 7,43–16,57 мес), в группе Б (химиотерапия) – 4 мес (95 % ДИ 3,27–4,73 мес) (рис. 1), $p < 0,05$. Сходные данные получены при анализе ОВ по группам. Медиана ОВ в группе А составила 19 мес (95 % ДИ 14,34–23,66 мес), данные показатели ОВ значительно превосходили ОВ в группе Б – 7 мес (95 % ДИ 6,07–7,93 мес) (рис. 2), $p < 0,05$, что сопоставимо с результатами, публикуемыми исследователями из других стран [14–17]. Таким образом, получены достоверные данные, демонстрирующие увеличение ОВ и ВВП у пациенток, которым наряду с системной терапией проводилось хирургическое лечение (группа А).

Статистических различий в ОВ и ВВП при проведении билатеральной аднексэктомии ($n = 19$) и пангистерэктомии ($n = 15$) не выявлено. Однако в группе пациенток, которым выполнена пангистерэктомия, отмечены увеличение периода послеоперационного восстановления и более позднее возобновление химиотерапевтического лечения. Средний койко-день при выполнении билатеральной аднексэктомии составил 3,42 дня, при проведении пангистерэктомии данный показатель равнялся 4,86 дня. Суммарно за 30-дневный период после операции зафиксировано 9 (26,4 %) случаев осложнений: из них I–II степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo в группе пангистер-

эктомии – 5 (33,3 %), в группе аднексэктомии – 3 (15,7 %). Осложнения III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo при проведении пангистерэктомии отмечены у 1 (6,6 %) пациентки, в то время как при выполнении аднексэктомии подобных осложнений не выявлено. Осложнений IV степени тяжести в обеих группах не зафиксировано.

В группе Б (химиотерапевтическое лечение) основной причиной прогрессирования являлось увеличение размеров овариальных метастазов, несмотря на стабилизацию по другим метастатическим очагам.

В то же время смена схемы системной терапии после проведения оперативного вмешательства в подгруппе А1 не показала статистически значимых результатов в увеличении ВВП (рис. 3) и ОВ (рис. 4) ($p = 0,839$).

Обсуждение

Полученные данные коррелируют с итогами исследования S. Namasaki и соавт., в котором сделан вывод о нецелесообразности изменения режима лекарственной терапии после выполнения хирургического этапа лечения [13].

Результаты проведенного исследования соотносятся с данными зарубежной литературы об эффективности комбинированного лечения в объеме оперативного вмешательства + химиотерапия у пациенток с метастатическим поражением яичников при раке

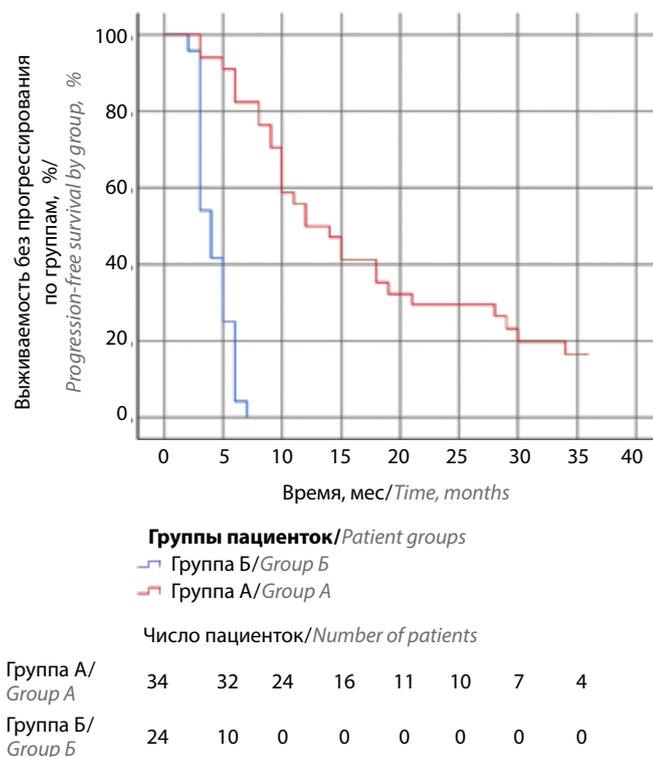


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования по группам
Fig. 1. Progression-free survival by group

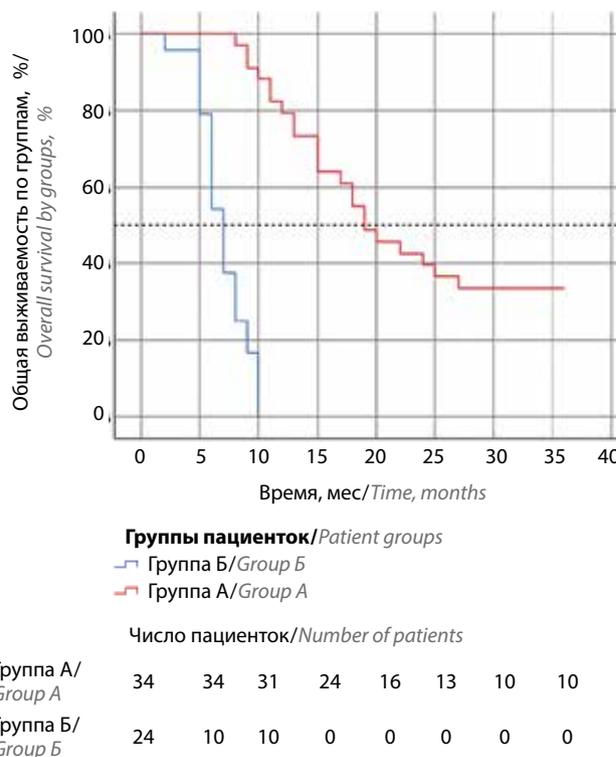
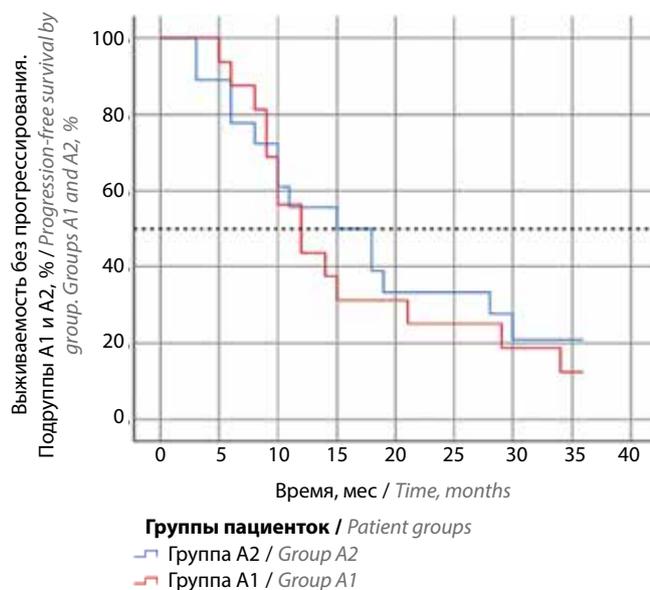


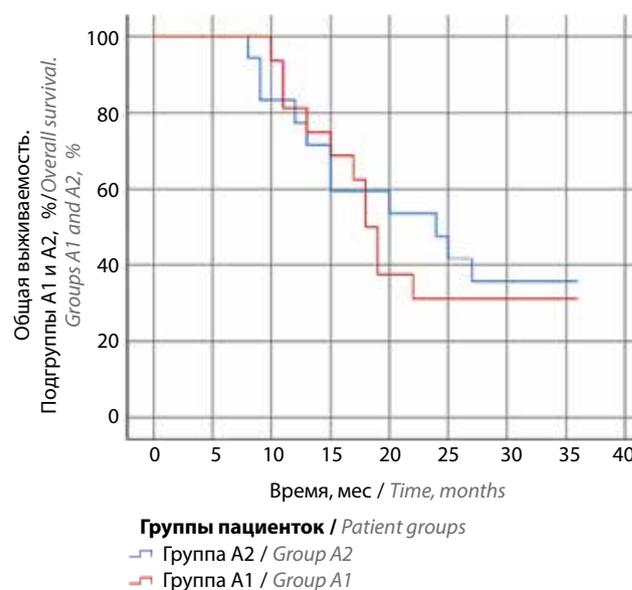
Рис. 2. Общая выживаемость по группам
Fig. 2. Overall survival by groups



Число пациентов/Number of patients

Группа A1 / Group A1	16	16	11	6	5	4	3	2
Группа A2 / Group A2	18	16	13	10	6	6	4	4

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования. Подгруппы A1 и A2
Fig. 3. Progression-free survival. Groups A1 and A2



Число пациентов/Number of patients

Группа A1 / Group A1	16	16	16	12	6	5	5	5
Группа A2 / Group A2	18	18	15	12	10	8	5	5

Рис. 4. Общая выживаемость. Подгруппы A1 и A2
Fig. 4. Overall survival. Groups A1 and A2

ЖКТ [8–11, 13, 18]. Это позволяет рассматривать данный объем лечения как стандартный у отобранной группы больных.

В настоящее время вопрос объема оперативного вмешательства в случае диагностированного метастатического поражения яичников при ЗНО ЖКТ является предметом активных обсуждений. В зарубежных исследованиях широко используются термины «метастазэктомия» и «циторедукция», включающие резекцию яичников, овариоэктомию и пангистерэктомию [1, 5, 11, 13–27]. Однако прямых сравнений показателей ОВ и ВВП при проведении того или иного объема хирургического вмешательства не проводилось.

Различные факторы, такие как распространенность опухолевого процесса, наличие и количество неовариальных метастатических очагов, соматическое состояние пациента, возможные интра- и послеоперационные осложнения, а также опыт и компетенция хирургической бригады, должны быть учтены при принятии решения о выборе хирургической тактики [6, 13, 15, 17].

Таким образом, определение объема оперативного вмешательства при метастатическом поражении яичников у пациенток с ЗНО ЖКТ остается актуальным и требует дальнейших исследований.

Заключение

Комбинированное лечение, включающее билатеральную аднексэктомию и химиотерапию, значительно увеличивает ОВ (19 мес – в группе А, 7 мес – в группе Б) и ВВП (12 и 4 мес соответственно) у больных с метастатическим поражением яичников по сравнению с паллиативной химиотерапией. Таким образом, рекомендуется рассмотреть возможность проведения хирургического лечения у пациенток, чье соматическое состояние оценивается на уровне 0–2 по шкале ECOG. Смена линии химиотерапии целесообразна только при прогрессировании заболевания в виде увеличения размеров метастатических очагов вне яичников. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы, в том числе проведение рандомизированных исследований для подтверждения выводов настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yada-Hashimoto N., Yamamoto T., Kamiura S. et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2013;89(2):314–7. PMID: 12713997
2. Lee S.J., Bae J.H., Lee A.W. et al. Clinical characteristics of metastatic tumors to the ovaries. *J Korean Med Sci* 2009;24(1):114–9. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.1.114
3. Al-Agha O.M., Nicastrì A.D. An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(11):1725–30. DOI: 10.5858/2006-130-1725-AILAKT
4. Kondi-Pafiti A., Kairi-Vasilatou E., Iavazzo C. et al. Metastatic neoplasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(5):1283–8. DOI: 10.1007/s00404-011-1847-4
5. Ayhan A., Guvenal T., Salman M.C. et al. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol* 2005;98(2):235–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.05.028
6. Ojo J., De Silva S., Han E. et al. Krukenberg tumors from colorectal cancer: presentation, treatment and outcomes. *Am Surg* 2011;77(10):1381–5.
7. Sokalska A., Timmerman D., Testa A.C. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(4):462–70. DOI: 10.1002/uog.6444
8. Кочоян Т.М. Эндоскопическая диагностика и лечение больных с опухолями органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. Kochoyan T.M. Endoscopy in diagnostics and treatment of patients with tumors of chest organs, abdominal cavity, and retroperitoneal space: thesis ... of doctor of medicine. Moscow, 2011. (In Russ.).
9. Guerriero S., Alcazar J.L., Pascual M.A. et al. Preoperative diagnosis of metastatic ovarian cancer is related to origin of primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(5):581–6. DOI: 10.1002/uog.10120
10. Erroi F., Scarpa M., Angriman I. et al. Ovarian metastasis from colorectal cancer: prognostic value of radical oophorectomy. *J Surg Oncol* 2007;96(2):113–7. DOI: 10.1002/jso.20803
11. Sekine K., Hamaguchi T., Shoji H. et al. Retrospective analyses of systemic chemotherapy and cytoreductive surgery for patients with ovarian metastases from colorectal cancer: a single-center experience. *Oncology* 2018;95(4):220–8. DOI: 10.1159/000489665
12. Goéré D., Daveau C., Elias D. et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(12):1335–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.03.010
13. Hamasaki S., Fukunaga Y., Nagayama S. et al. Decision-making in postoperative chemotherapy for ovarian metastasis from colorectal cancer: a retrospective single-center study. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):28. DOI: 10.1186/s12957-022-02498-1
14. Yan D., Du Y., Dai G. et al. Management of synchronous krukensberg tumors from gastric cancer: a single-center experience. *J Cancer* 2018;9(22):4197–203. DOI: 10.7150/jca.25593
15. Ma F., Li Y., Li W. et al. Metastasectomy improves the survival of gastric cancer patients with krukensberg tumors: a retrospective analysis of 182 patients. *Cancer Manag Res* 2019;11:10573–80. DOI: 10.2147/CMAR.S227684
16. Cho J.H., Lim J.Y., Choi A.R. et al. Comparison of surgery plus chemotherapy and palliative chemotherapy alone for advanced gastric cancer with krukensberg tumor. *Cancer Res Treat* 2015;47(4):697–705. DOI: 10.4143/crt.2013.175
17. Namikawa T., Marui A., Yokota K. et al. Frequency and therapeutic strategy for patients with ovarian metastasis from gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407:2301–8. DOI: 10.1007/s00423-022-02543-3
18. Chung T.S., Chang H.J., Jung K.H. et al. Role of surgery in the treatment of ovarian metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2009;100(7):570–4. DOI: 10.1002/jso.21382
19. Lee S.J., Lee J., Lim H.Y. et al. Survival benefit from ovarian metastasectomy in colorectal cancer patients with ovarian metastasis: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(2):229–35. DOI: 10.1007/s00280-009-1150-2
20. Kagawa H., Kinugasa Y., Yamaguchi T. et al. Impact of resection for ovarian metastases from colorectal cancer and clinicopathologic analysis: A multicenter retrospective study in Japan. *Ann Gastroenterol Surg* 2023;8(2):273–83. DOI: 10.1002/ags3.12740
21. Jiang R., Tang J., Cheng X., Zang R.Y. Surgical treatment for patients with different origins of Krukensberg tumors: outcomes and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(1):92–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.05.006
22. McCormick C.C., Giuntoli R.L. 2nd, Gardner G.J. et al. The role of cytoreductive surgery for colon cancer metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):791–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.02.025
23. Kim W.Y., Kim T.J., Kim S.E. et al. The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastatic tumors to the ovaries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149(1):97–101. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.11.011
24. Zhang J.J., Cao D.Y., Yang J.X., Shen K. Ovarian metastasis from nongynecologic primary sites: a retrospective analysis of 177 cases and 13-year experience. *J Ovarian Res* 2020;13(1):128. DOI: 10.1186/s13048-020-00714-8
25. Yasufuku I., Tsuchiya H., Fujibayashi S. et al. Oligometastasis of gastric cancer: a review. *Cancers* 2024;16:673. DOI: 10.3390/cancers16030673
26. Cheong J.H., Hyung W.J., Chen J. et al. Survival benefit of metastasectomy for krukensberg tumors from gastric cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):477–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.05.007
27. Zhang C., Hou W., Huang J. et al. Effects of metastasectomy and other factors on survival of patients with ovarian metastases from gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem* 2019;120(9):14486–98. DOI: 10.1002/jcb.28708

Вклад авторов

Н.Ю. Соколов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи;
З.А. Багателия: редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
Д.Н. Греков: разработка концепции исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
И.А. Поляков: написание статьи, сбор и обработка статистических материалов;
В.М. Кулушев, В.А. Алимов: сбор статистических материалов, редактирование статьи;
К.С. Титов, А.К. Чекини, Н.М. Подзолкова: редактирование статьи;
С.С. Лебедев: разработка концепции исследования;
И.О. Тинькова: консультативный пересмотр гистологических материалов, редактирование статьи.

Authors' contributions

N.Yu. Sokolov: development of the concept and design of the study, article editing, review of publications on the topic of the article;
Z.A. Bagatelia: article editing, approval of the final version of the article;
D.N. Grekov: development of the study concept, article editing, approval of the final version of the article;
I.A. Polyakov: article writing, collecting and processing statistical materials;
V.M. Kulushev, V.A. Alimov: collecting statistical materials, article editing;
K.S. Titov, A.K. Chekini, N.M. Podzolkova: article editing;
S.S. Lebedev: development of the study concept;
I.O. Tinkova: advisory revision of histological materials, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Ю. Соколов / N.Yu. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-0706-9575>
З.А. Багателия / Z.A. Bagatelia: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>
Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>
И.А. Поляков / I.A. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-6284-4140>
В.М. Кулушев / V.M. Kulushev: <https://orcid.org/0000-0003-0677-2338>
В.А. Алимов / V.A. Alimov: <https://orcid.org/0000-0002-6423-3917>
К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>
А.К. Чекини / A.K. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-9065-4726>
И.О. Тинькова / I.O. Tinkova: <https://orcid.org/0000-0002-6960-1184>
Н.М. Подзолкова / N.M. Podzolkova: <https://orcid.org/0000-0001-9183-7030>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights
All patients signed informed consent to participate in the study.

Морфологическая оценка тубулярных желез НОСОГЛОТКИ

А.Е. Орлов^{1,2}, О.И. Каганов^{1,2}, М.М. Бондаренко², А.А. Махонин²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50

Контакты: Мария Михайловна Бондаренко 8fairy8tail8@gmail.com

Введение. В работах ряда авторов в зарубежной литературе выделяются такие анатомические структуры, как тубулярные слюнные железы, которые, попадая в зону облучения, приводят к развитию ксеростомии. По поводу данного открытия и значения тубулярных слюнных желез для практической медицины как органа риска при лучевой терапии до сих пор ведется дискуссия.

Цель исследования – изучение морфологических характеристик тубулярных желез носоглотки на трупном материале.

Материалы и методы. На базе Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, в симуляционном центре, были проведены забор материала с участков задней поверхности носоглотки и гистологическое исследование трупного материала. Проведены макроскопическое и микроскопическое исследования аутопсийного материала. Для выполнения исследования фрагменты аутопатов подвергали спиртовой проводке и заливали в парафиновые блоки. Далее из каждого блока делали 3–4 поперечных среза толщиной 5–7 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином.

Результаты. Макроскопическое и гистологическое исследования аутопатов носоглотки от 3 трупов (2 фрагмента от каждого), отобранных методом случайной выборки, показали, что все 6 изучаемых фрагментов по своей структуре соответствуют железистым структурам и имеют в своем составе миоэпителиальные клетки.

Выводы. Проведенное морфологическое исследование после аутопсии подтвердило наличие железистой ткани вблизи трупного валика по задней стенке носоглотки, которая относится к слюнным железам.

Ключевые слова: рак головы и шеи, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, простат-специфический мембранный антиген, лучевая терапия, слюнные железы, тубулярные железы

Для цитирования: Орлов А.Е., Каганов О.И., Бондаренко М.М., Махонин А.А. Морфологическая оценка тубулярных желез носоглотки. Хирургия и онкология 2025;15(1):49–53.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-49-53>

Morphological assessment of the tubular glands of the nasopharynx

A.E. Orlov^{1,2}, O.I. Kaganov^{1,2}, M.M. Bondarenko², A.A. Makhonin²

¹Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

²Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia

Contacts: Maria Mikhailovna Bondarenko 8fairy8tail8@gmail.com

Introduction. In foreign literature, a number of authors identify such anatomical structures as tubular salivary glands, which, when exposed to radiation, lead to the development of xerostomia. There are still ongoing discussions regarding this discovery and the importance of tubular salivary glands for practical medicine as a risk organ during radiation therapy.

Aim. To study the morphological characteristics of the tubular glands of the nasopharynx on cadaveric material.

Materials and methods. At the Samara Regional Bureau of Forensic Medicine in the simulation center, material was collected from areas of the posterior surface of the nasopharynx and histological examination of the cadaveric material was carried out. Macroscopic and microscopic examination of the autopsy material was carried out. To perform the study, autopsy fragments were subjected to alcohol wiring and embedded in paraffin blocks. Then, 3–4 transverse sections, 5–7 μm thick, were made from each block, followed by staining with hematoxylin and eosin.

Results. Macroscopic and histological examination of nasopharyngeal autopsy specimens from 3 cadavers (2 fragments from each), selected randomly, showed that all 6 studied fragments correspond in structure to glandular structures and contain myoepithelial cells.

Conclusions. Conducting a morphological study after autopsy confirmed the presence of glandular tissue near the tubal ridge along the posterior wall of the nasopharynx, which refers to the salivary glands.

Keywords: head and neck cancer, positron emission tomography, computed tomography, prostate-specific membrane antigen, radiotherapy, salivary glands, tubarial glands

For citation: Orlov A. E., Kaganov O. I., Bondarenko M. M., Makhonin A. A. Morphological assessment of the tubular glands of the nasopharynx. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):49–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-49-53>

Введение

Большинство больных онкологическими заболеваниями органов головы и шеи получают лучевое или химиолучевое лечение, при этом в зону облучения попадает носороотогортаноглотка. К наиболее распространенным осложнениям лучевой терапии заболеваний органов головы и шеи относят постлучевой радиоэпителиит и ксеростомию [1]. Доказано, что при облучении суммарной дозой 10 Гр после первой недели лечения отмечается снижение слюноотделения на 50–60 %. В процессе лечения через 6 нед (доза 60 Гр на поле/дробно) снижение слюноотделения превышает уже 75 %. В большинстве случаев снижение функции слюнных желез и связанная с этим ксеростомия необратимы [2].

Уменьшение выработки слюны снижает как краткосрочное, так и долгосрочное качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи после лучевого и химиолучевого лечения, влияя на вкусовые ощущения и способствуя дисфагии [3].

Симптомы ксеростомии включают неприятный запах изо рта, болезненность и жжение в полости рта, затруднения при глотании и разговоре, а также изменение вкуса. Ксеростомия также увеличивает риск развития кариеса зубов, заболеваний пародонта и инфекций полости рта, таких как кандидоз [4]. В зарубежной литературе ряд авторов выделяет такие анатомические структуры, как тубулярные слюнные железы, которые, попадая в зону облучения, приводят к развитию ксеростомии [5, 6]. В 2021 г. при проведении позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии с лигандами простатспецифических мембранных антигенов (ПСМА) у пациентов с раком предстательной железы были открыты тубулярные слюнные железы – ПСМА-позитивные области длиной до 4 см с обеих сторон по задней части носоглотки. Исследователи на трупном материале оценили морфологические и гистологические свойства этой случайной находки. Далее было проведено ретроспективное исследование связи облучения тубулярных желез при лучевой терапии и дисфагии, ксеростомии у больных раком головы и шеи [5]. По поводу данного открытия и значения тубулярных слюнных желез для практической медицины как органа риска при лучевой терапии до сих пор ведется дискуссия [7–9].

Некоторые исследователи ставят под сомнение то, что данные железы являются отдельным анатомическим органом [10].

Но, несмотря на это, важность изучения тубулярных слюнных желез нельзя недооценивать, так как изучение морфологии и физиологии данного органа может стать ключевым моментом в улучшении качества жизни пациентов.

Цель исследования – изучить морфологические характеристики тубулярных желез носоглотки на трупном материале.

Материалы и методы

На базе Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, в симуляционном центре, проведены забор материала с участков задней поверхности носоглотки и гистологическое исследование трупного материала на 3 трупах (2 мужских, 1 женский), отобранных методом случайной выборки. Авторами было проведено исследование носоглотки с помощью эндоскопической видеосистемы Karl Storz с жестким эндоскопом с нулевой градусностью, оптоволоконным световодом 4,8 мм. Прибор проведен через нижний носовой ход.

Осмотрены полости носа, носоглотки (рис. 1), а также выполнена щипковая аутопсия с помощью оториноларингологических конхотомов вблизи заднего трубного валика, медиальнее глоточных соустьев слуховых труб, с 2 сторон (рис. 2).

Для дальнейшего исследования 6 фрагментов аутопатов были направлены в гистологическую лабораторию Самарского областного клинического онкологического диспансера, где выполнили макроскопическое и микроскопическое исследования полученных образцов. Для выполнения исследования фрагменты аутопатов подвергали спиртовой проводке и заливали в парафиновые блоки. Далее из каждого блока делали 3–4 поперечных среза толщиной 5–7 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином. Микроописание тубулярных слюнных желез выполнено при помощи светового микроскопа при $\times 100$.

Результаты

Макроскопическое описание аутопатов: ткань носоглотки – около $0,5 \times 0,5$ см, неправильной формы,



Рис. 1. Эндоскопическая фотография носоглотки (левая половина)
Fig. 1. Endoscopic photograph of the nasopharynx (left half)

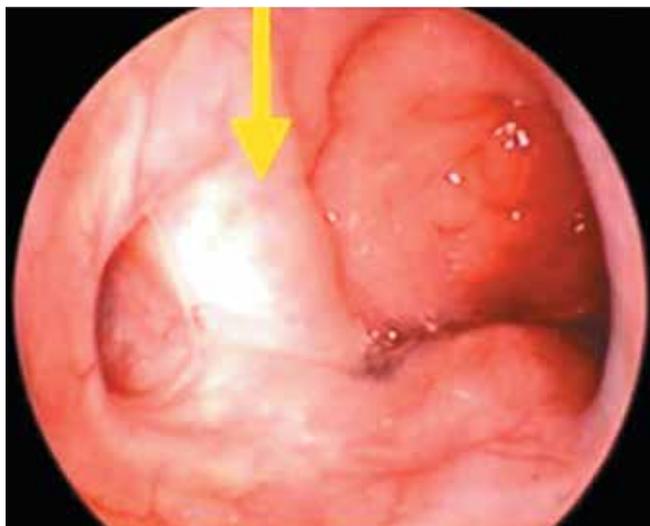


Рис. 2. Место выполнения аутопсии
Fig. 2. Place of autopsy

слизистая оболочка бледная, выполнена маркировка бриллиантовым зеленым края, примыкающего к слуховой трубе. Фрагменты фиброзированной ткани с наличием железистых структур, не ограниченных капсулой. Железы тесно связаны с окружающей соединительной и жировой тканями, образованы 2 типами клеток: базофильные белковые (серозные) клетки пирамидной формы с центрально расположенным или несколько смещенным базальным ядром, крупными белковыми секреторными гранулами в апикальной части цитоплазмы; крупные светлые слизистые клетки с темными уплощенными ядрами, смещенными в базальную часть.

Вся надъядерная часть клетки заполнена окруженными мембраной слизистыми пузырьками, выделяющимися в просвет (рис. 3).

К железам прилегают протоки, выстланные низкими кубическими клетками, содержащими мукоидный секрет. Второй слой клеток образуют миоэпителиоциты (рис. 4).

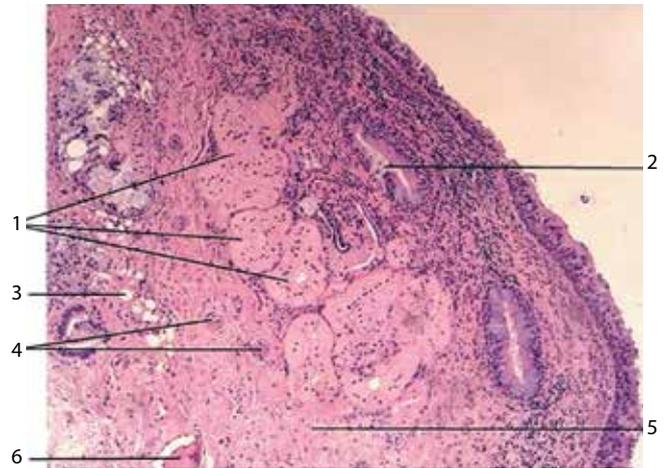


Рис. 3. Микропрепарат тубулярных желез: 1 – железистые структуры, 2 – выводной проток, 3 – жировая ткань, 4 – нервы, 5 – фиброзная ткань, 6 – сосуд

Fig. 3. Microscopic specimen of tubular glands: 1 – glandular structures, 2 – excretory duct, 3 – adipose tissue, 4 – nerves, 5 – fibrous tissue, 6 – vessel

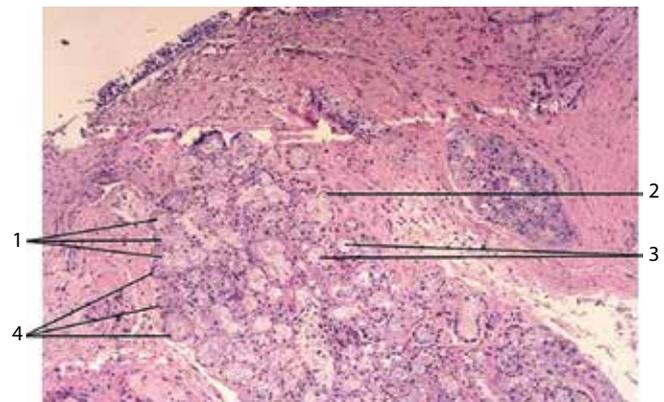


Рис. 4. Микропрепарат тубулярных желез: 1 – апикальные клетки, 2 – миоэпителиальные клетки, 3 – секрет желез, 4 – базальные клетки
Fig. 4. Microscopic specimen of tubular glands: 1 – apical cells, 2 – myoepithelial cells, 3 – gland secretion, 4 – basal cells

Макроскопическое и гистологическое исследование аутопатов носоглотки от 3 трупов (2 фрагмента от каждого), отобранных методом случайной выборки, показали, что все 6 изучаемых фрагментов по своей структуре соответствуют железистым структурам и имеют в своем составе миоэпителиальные клетки. Точный размер желез определить не представляется возможным, так как в данном исследовании были использованы фрагменты, полученные при щипковой биопсии (размер фрагмента – 0,5 × 0,5 см).

Обсуждение

В ходе исследования удалось изучить морфологические характеристики тубулярных желез носоглотки на трупном материале. Общеизвестно наличие в теле человека 3 разновидностей больших слюнных желез (подъязычной, околоушных и подчелюстных) и множества

малых слюнных желез, расположенных в подслизистой оболочке по всему респираторно-пищеварительному тракту.

В 2021 г. вышла статья, посвященная открытию трубных или тубулярных слюнных желез, расположенных в задней части носоглотки [5]. Но в дальнейшем возникла дискуссия относительно функции, анатомии и физиологии тубулярных слюнных желез, их значения в развитии постлучевой ксеростомии. В обсуждении данной темы приняли участие ряд ученых из разных стран.

Наше исследование трупного материала подтвердило наличие тубулярных желез с обеих сторон по задней стенке носоглотки, но макропрепарат при данном исследовании не достигал 4 см, как описано в литературе.

В 2023 г. S. Pringle и соавт. опубликовали результаты сравнения ткани тубулярных желез с тканями околоушных, подчелюстных, подъязычных, небных и лабиальных слюнных желез с использованием иммуногистохимических (ИГХ) методов [6]. Авторы отметили, что тубулярные железы экспрессируют аквапорин 5, α -амилазу, пролактининдуцированный белок, богатый пролином белок NaеIII подсемейства 2 и Muc5B, характерные для ацинарных желез, кератин 14, свидетельствующий о наличии миоэпителиальных клеток, адренергические рецепторы β 1, что предполагает способность передавать сигналы симпатических нейронов.

По данным гистологического и ИГХ-анализов тубулярные железы наиболее близки по строению с небными и лабиальными слюнными железами, которые являются малыми слюнными железами [8], хотя в статье [5] тубулярные железы предлагают отнести к большим слюнным железам и описывают большее сходство с подъязычными слюнными железами.

В нашем исследовании оценка органоспецифичности не выполнялась, но планируются ее проведение на следующем этапе при большей выборке и проведение ИГХ- и иммуногистохимических тестов.

W. Li и соавт. также отмечали большее сходство с малыми слюнными железами и ставили под сомнение значимость тубулярных слюнных желез в развитии постлучевой ксеростомии, поскольку они секретируют очень малое количество слюны, а кроме того, поднимают дискуссию на тему, являются ли тубулярные железы органом [10].

Недостатки открытия обсуждают R.K. Narayan и соавт., утверждая, что данные железы известны давно. Авторы отмечали, что железы по гистологической структуре серозно-муцинозные и не являются признанными источниками выработки слюны. Также авторы утверждали, что по морфологическим и физиологическим признакам данные анатомические образования относятся, скорее, к респираторным железам, поэтому они не могут быть ответственными за постлучевую ксеростомию и дисфагию у пациентов с раком головы и шеи и классифицированы как новый орган [7].

По результатам нашего исследования тубулярные железы по гистологической структуре можно отнести к слюнным железам, но процент выработки слюны определить не представлялось возможным, так как исследование проводилось на трупном материале, а не на живых людях, из-за чего забор секрета тубулярных желез неинформативен. В рекомендациях для лучевых терапевтов тубулярные железы не выделены отдельно как органы риска и входят в область облучения.

Анатом S. Schumann опубликовал критический комментарий в журнале “Radiotherapy and Oncology”, утверждая, что данные слюнные железы описаны в разделе о носоглотке в учебниках анатомии 1927 г., ссылаясь на немецкий учебник анатомии W. Möllendorf “Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen” [8].

A. Mudry и R.K. Jackler в 2021 г. также оспаривали новизну открытия слюнных желез, но признали значимость исследования и ценность его вклада в процесс разметки для лучевой терапии с целью сохранения функции слюноотделения [9].

Ряд авторов проводили оценку поглощения слюнными железами, в особенности тубулярными, и опухолевой тканью ПСМА, специфического лиганда при ювенильной назальной ангиофибrome, для планирования стереотаксической лучевой терапии. Отмечалось, что поглощение в тубулярных железах было сопоставимо с поглощением в опухоли, но меньше по сравнению с другими крупными слюнными железами [11, 12].

Ряд исследователей, учитывая 2 разных мнения о природе тубулярных желез, провели дополнительные гистологические и ИГХ-тесты, в ходе которых выявили миоэпителиальные структуры, признаки слюнных желез [13, 14].

По нашему мнению, тубулярные слюнные железы не являются новой анатомической структурой, однако им не уделялось достаточного внимания при изучении топографо-анатомического строения носоглотки. Существующие в литературе данные об этих анатомических структурах скудны и имеют описательный характер, а исследование функциональной составляющей не проводилось.

Таким образом, имеется необходимость в проведении крупных рандомизированных многоцентровых исследований на живых людях с целью определения функциональной значимости тубулярных слюнных желез.

Заключение

Проведение морфологического исследования после аутопсии подтвердило наличие железистой ткани вблизи трубного валика по задней стенке носоглотки, которая, по данным авторов исследования, относится к слюнным железам. Возможные перспективы дальнейшего исследования — определение variability

числа и размера тубулярных слюнных желез, изучение их органоспецифичности, физиологии и патофизиологии, особенностей новообразований данной зоны,

влияния на проведение специального лечения в онкологии, оценка и планирование лучевого лечения с учетом новой анатомической структуры.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Семенов А.В., Гордон К.Б., Рожнов В.А. и др. Лучевая терапия локализованного рака гортани в режиме гиперфракционирования с равномерным дроблением дневной дозы. Радиация и риск (Бюллетень НРЭР) 2022;31(1):127–35. DOI: 0.21870/0131-3878-2022-31-1-127-135
Semenov A.V., Gordon K.B., Rozhnov V.A. et al. Radiation therapy for localized laryngeal cancer in the hyperfractionation mode with uniform splitting of the daily dose. Radiation and Risk (NRER Bulletin). Radiaciya i risk (Byulleten' NRER) = The Bulletin "Radiation and Risk" 2022;31(1):127–35. (In Russ.). DOI: 0.21870/0131-3878-2022-31-1-127-135
2. MacReady N. Looking treatment complications in the mouth. J Natl Cancer Inst 2013;105(2):76–7. DOI: 10.1093/jnci/djs643
3. Nathan C.O., Asarkar A.A., Entezami P. et al. Current management of xerostomia in head and neck cancer patients. Am J Otolaryngol 2023;44(4):103867. DOI: 10.1016/j.amjoto.2023.103867
4. Hopcraft M.S., Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. Aust Dent J 2010;55(3):238–44;quiz 353. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x
5. Valstar M.H., de Bakker B.S., Steenbakkens R.J.H.M. et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. Radiother Oncol 2021;154:292–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.034
6. Pringle S., Bikker F.J., Vogel W. et al. Immunohistological profiling confirms salivary gland-like nature of the tubarial glands and suggests closest resemblance to the palatal salivary glands. Radiother Oncol 2023;187:109845. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109845
7. Narayan R.K., Kumari C., Panchal P. et al. A macroscopic salivary gland and a potential organ or simply tubarial sero-mucinous glands? Radiother Oncol 2021;154:324–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.12.016
8. Schumann S. Salivary glands at the pharyngeal ostium of the eustachian tube are already described in histological literature. Radiother Oncol 2021;154:326. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.12.022
9. Mudry A., Jackler R.K. Are “tubarial salivary glands” a previously unknown structure? Radiother Oncol 2021;154:314–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.12.003
10. Li W., Wang J.W., Fang X. et al. Further comments on the tubarial glands. Radiother Oncol 2022;172:50–3. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.05.010
11. Sakthivel P., Thakar A., Arunraj S.T. et al. Physiological PSMA uptake in the tubarial salivary glands and its implications in the PARIS protocol-A first study of its kind! Clin Nucl Med 2021;46(8):e398–e405. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003583
12. Thakar A., Sakthivel P., Thankarajan Arunraj S. et al. Validation of postoperative angiofibroma radionuclide imaging study (PARIS) protocol using PSMA PET/CT-A proof of concept study. Clin Nucl Med 2021;46(5):e242–9. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003516
13. Pushpa N.B., Ravi K.S., Durgapal P. Discovery of new salivary gland – a substantial histological analysis. Radiother Oncol 2021;161:92–4. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.06.004
14. Holsinger F.C., Bui D.T. Anatomy, function, and evaluation of the salivary glands. Salivary gland disorders. Springer Berlin: Heidelberg, 2007. Pp. 1–16. DOI: 10.1007/978-3-540-47072-4_1

Вклад авторов.

А.Е. Орлов: разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи;

О.И. Каганов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;

М.М. Бондаренко: сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;

А.А. Махонин: сбор и обработка материала, редактирование текста.

Authors' contributions

A.E. Orlov: development of the concept and design of the study, approval of the final version of the article;

O.I. Kaganov: development of the concept and design of the study, editing the text, approval of the final version of the article;

M.M. Bondarenko: collection and processing of material, review of publications on the topic of the article, text writing;

A.A. Makhonin: collection and processing of material, editing the text.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Орлов / A.E. Orlov: <https://orcid.org/0000-0003-3957-9526>

О.И. Каганов / O.I. Kaganov: <https://orcid.org/0000-0003-1765-6965>

М.М. Бондаренко / M.M. Bondarenko: <https://orcid.org/0000-0002-1279-8000>

А.А. Махонин / A.A. Makhonin: <https://orcid.org/0000-0002-2182-5429>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 05.05.2024. **Принята к публикации:** 08.01.2025. **Опубликована онлайн:** 10.03.2025.

Article submitted: 05.05.2024. **Accepted for publication:** 08.01.2025. **Published online:** 10.03.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-54-61>

Отдаленные результаты резекции кишки как компонента циторедуктивной операции при распространенном раке яичников

О.В. Кожевникова¹, Р.И. Князев^{1,2}, В.С. Ананьев¹, Д.В. Кузьмичев¹, В.А. Алиев³, С.О. Никогосян¹, А.С. Шевчук^{1,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ольга Валерьевна Кожевникова dr.kozhevnikova@mail.ru

Введение. Рак яичников (РЯ) занимает одно из ведущих мест среди причин смерти от онкологической патологии женской репродуктивной системы. Несмотря на применение современных лекарственных препаратов, выживаемость больных остается по-прежнему неудовлетворительной. В связи с распространенностью опухолевого процесса необходимо расширение объемов хирургических вмешательств у этой категории пациенток, которое невозможно без выполнения операции на тонкой или толстой кишке.

Цель исследования – проанализировать отдаленные результаты циторедуктивных операций (ЦРО) у больных распространенным РЯ с вовлечением в опухолевый процесс различных отделов тонкой или толстой кишки.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 105 пациенток с гистологически верифицированным РЯ, получавших лечение с 2005 по 2017 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, операция у которых сопровождалась резекцией того или иного отдела кишки.

Результаты. Полная ЦРО с резекцией кишки была выполнена в 39,5 % случаев в группе больных после неоадьювантной химиотерапии и в 28,4 % случаев в группе больных без предоперационного лечения. Достоверно значимо различались показатели выполнения неоптимальных циторедукций в группах с предоперационной химиотерапией и без таковой, которые составили 23,7 и 43,3 % соответственно ($p < 0,05$). При анализе отдаленных результатов лечения без учета сроков выполнения операции показано, что у больных с полной, оптимальной и неоптимальной циторедукцией медиана выживаемости без прогрессирования составила 24,8; 15,1; 11,4 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) – 63,0; 54,7; 36,2 мес соответственно. Анализ выживаемости с учетом объемов и сроков выполненной операции показал, что лучшие показатели безрецидивной выживаемости (33,9 мес) получены при выполнении операции в полном объеме и без предшествующего лекарственного лечения. Продемонстрировано снижение ОВ с увеличением размера остаточной опухоли вне зависимости от сроков выполненной операции. При выполнении операции в полном объеме в группах первичной и интервальной циторедукции медиана продолжительности жизни составила 62,9 и 63,3 мес, с размером остаточной опухоли < 1 см – 54,7 и 50,7 мес, > 1 см – 37,6 и 34,9 мес соответственно.

Заключение. Хирургическое лечение больных распространенным РЯ, направленное на максимально возможное удаление опухоли, неразрывно связано с резекционными этапами, включающими прежде всего операции на тонкой или толстой кишке. Уменьшение размера остаточной опухоли для достижения полной или оптимальной ЦРО, потребовавшее выполнения резекции кишки, закономерно увеличивает показатели ОВ вне зависимости от сроков проведенного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: рак яичников, циторедуктивная операция, резекция кишки, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость

Для цитирования: Кожевникова О.В., Князев Р.И., Ананьев В.С. и др. Отдаленные результаты резекции кишки как компонента циторедуктивной операции при распространенном раке яичников. Хирургия и онкология 2025;15(1): 54–61.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-54-61>

Long-term results of bowel resection as a component of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer

O.V. Kozhevnikova¹, R.I. Knyazev^{1,2}, V.S. Ananyev¹, D.V. Kuzmichev¹, V.A. Aliev³, S.O. Nikogosyan¹, A.S. Shevchuk^{1,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 123995, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Olga Valeryevna Kozhevnikova dr.kozhevnikova@mail.ru

Introduction. Ovarian cancer is one of the leading causes of death from cancer of the female reproductive system. Despite the use of modern drugs, patient survival remains unsatisfactory. In this regard, it is necessary to expand the scope of surgical interventions in this category of patients, which is impossible without performing surgery on the small or large intestine.

Aim. To analyze the long-term results of cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer involving the small or large intestine in the tumor process.

Materials and methods. Our retrospective study included 105 patients with histologically verified ovarian cancer who were treated from 2005 to 2017 at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, the operation of which was accompanied by resection of one or another part of the intestine.

Results. Complete cytoreductive surgery with bowel resection was performed in 39.5 % of cases in the group of patients after neoadjuvant chemotherapy and in 28.4 % of cases in the group of patients without preoperative treatment. There was a significant difference in the rates of non-optimal cytoreduction in the groups of patients with and without preoperative chemotherapy, which amounted to 23.7 and 43.3 %, respectively. When analyzing the long-term results of treatment without taking into account the timing of the operation, it was shown that in patients with complete, optimal and non-optimal cytoreduction, the median PFS was 24.8; 15.1, 11.4 months, the median overall survival was 63.0; 54.7; 36.2 months respectively. Survival analysis taking into account the volume and timing of the operation showed that the best PFS rates (33.9 months) were obtained when the operation was performed as complete cytoreduction and without previous drug treatment. A decrease in overall survival was demonstrated with increasing size of the residual tumor, regardless of the timing of the operation. When the operation was performed with no residual tumor in the primary and interval cytoreduction groups, the median life expectancy was 62.9 and 63.3 months, with a residual tumor size of less than 1 cm – 54.7 and 50.7 months, more than 1 cm – 37.6 and 34.9 months respectively.

Conclusion. Surgical treatment of patients with advanced ovarian cancer, aimed at the maximum possible removal of the tumor, is inextricably linked with resection parts, including primarily operations on the small or large intestine. Reducing the size of the residual tumor to achieve complete or optimal cytoreductive surgery, which required bowel resection, naturally increases overall survival rates, regardless of the timing of the surgical intervention.

Keywords: ovarian cancer, cytoreductive surgery, bowel resection, disease-free survival, overall survival

For citation: Kozhevnikova O.V., Knyazev R.I., Ananyev V.S. et al. Long-term results of bowel resection as a component of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1): 54–61. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-54-61>

Введение

Рак яичников (РЯ) стойко занимает 3-е место по частоте возникновения и 1-е место в структуре смертности среди злокачественных новообразований женских половых органов [1]. Несмотря на современные возможности медицины, оказание помощи больным РЯ остается достаточно сложно решаемой проблемой. Связано это не только с тем, что больные обращаются в большинстве случаев на III–IV стадии опухолевого процесса, когда необходимо проведение протяженно-го по времени курса противоопухолевого лекарственного лечения, но также и с необходимостью выполнения комбинированных операций на брюшной полости и в забрюшинном пространстве, направленных на удаление всех видимых проявлений опухолевого процес-

са. При этом размер остаточной опухоли является важным фактором прогноза общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных РЯ [2–5].

По этой причине одним из основных критериев оценки качества выполненного хирургического вмешательства у больных диссеминированным РЯ является показатель полноты циторедуктивной операции (ЦРО), при этом полной считается ЦРО, выполненная без макроскопически определяемой остаточной опухоли, оптимальной – с максимальным размером резидуальной опухолевой ткани не более 1 см в наибольшем измерении, неоптимальной – при размере остаточной опухоли >1 см ЦРО [6, 7]. В связи с этим при лечении больных РЯ хирургическому лечению отведена неоспоримая роль.

Во время ЦРО, которая может быть выполнена до или после нескольких курсов химиотерапии, по результатам работ различных авторов, резекции тонкой или толстой кишки подвергаются до половины больных [8–11]. Описывается, что наиболее часто при РЯ в опухолевый процесс вовлечены сигмовидная и прямая кишка, ректосигмоидный отдел толстой кишки, а также купол слепой кишки и аппендикс, вероятно, по причине наиболее близкого анатомического расположения, что обуславливает необходимость резекции вышеописанных отделов толстой кишки для достижения полной или оптимальной циторедукции. В опухолевый процесс при диссеминированном РЯ за счет поражения большого сальника могут быть вовлечены также другие отделы ободочной кишки. Зачастую требуются удаление нескольких отделов толстой кишки, выполнение субтотальной колэктомии, резекция тонкой кишки, при этом различные резекционные этапы могут сочетаться между собой.

Цель настоящего исследования – определение прогностической значимости достижения полной или оптимальной ЦРО с резекцией тонкой или толстой кишки у больных РЯ.

Материалы и методы

В наше исследование включены 105 больных с гистологически верифицированным РЯ III–IV стадии, которым проведено комбинированное хирургическое лечение с резекцией различных отделов кишки в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 2005 по 2017 г. Средний возраст больных составил 58 (28–78) лет. Всем пациентам было проведено комплексное предоперационное обследование для оценки степени распространенности опухолевого процесса.

Все статистические анализы проведены с помощью статистической программы IBM SPSS Statistic 26. Дискретные переменные суммировались в виде чисел и процентов, непрерывные – с использованием средних значений и диапазоном в случае нормального распределения или с медианой, когда распределение отличалось от нормального. Для построения и оценки различий выживаемости использовались кривые Каплана–Майера, *log-rank*-тест. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены больные с III–IV стадиями заболевания, при этом наиболее часто выявляли больных с III стадией – 69 (65,7 %) пациенток, у 3 (2,8 %) больных диагностирована II стадия, у 1 (0,9 %) больной – I стадия, у 32 (30,5 %) пациенток – IV стадия (рис. 1).

Серозная аденокарцинома диагностирована у 94 (89,4 %) пациенток, эндометриоидная – у 5 (4,8 %), муцинозная – у 5 (4,8 %), у 1 (0,9 %) больной зарегистрирован светлоклеточный рак (рис. 2). Рак low-grade

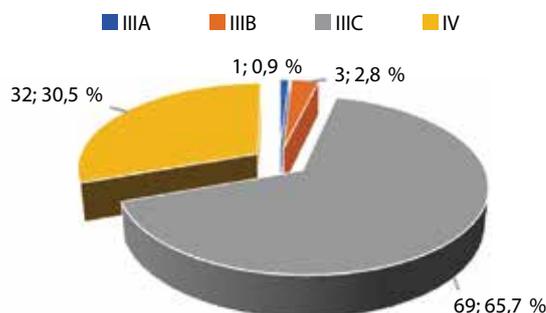


Рис. 1. Распределение больных раком яичников по стадиям
Fig. 1. Distribution of patients with ovarian cancer by stage



Рис. 2. Распределение больных по гистологическим типам рака яичников
Fig. 2. Distribution of patients by histological type of ovarian cancer

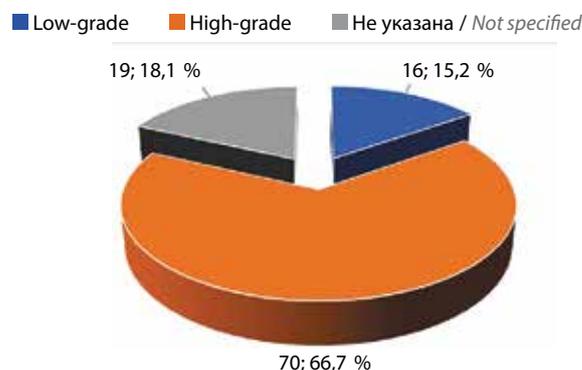


Рис. 3. Распределение в зависимости от степени дифференцировки опухоли
Fig. 3. Distribution depending on the degree of tumor differentiation

обнаружен в 16 (15,2 %) случаях, у 70 (66,7 %) больных выявлена аденокарцинома high-grade. Степень дифференцировки опухоли не указана для 19 (18,1 %) пациенток (рис. 3).

Среднее значение маркера Ca-125 перед началом хирургического лечения составило $1343,0 \pm 309,5$ Ед/мл, Ca-19.9 – $101,8 \pm 72,4$ Ед/мл. Среднее значение уровня общего белка при биохимическом исследовании крови до операции составило $71,8 \pm 0,8$ г/л, альбумина – $41,8 \pm 0,9$ г/л.

Неoadъювантная химиотерапия была проведена 38 (36,2 %) больным, у 67 (63,8 %) пациенток операция

с резекцией кишки выполнялась на первом этапе лечения. Средний срок начала проведения послеоперационного курса химиотерапии составил $23,4 \pm 8,4$ (10–54) дня. Отмечено, что в период с 2012 по 2017 г. доля выполненных комбинированных операций с резекцией кишки увеличилась на 41 %: из 105 больных 31 (29,5 %) прооперирован в период с 2005 по 2011 г. и 74 (70,5 %) – с 2012 по 2017 г. включительно, что отражает общую тенденцию к увеличению выполнения комбинированных хирургических вмешательств за последнее десятилетие.

При анализе протоколов операций у больных диссеминированным РЯ отмечено, что у 105 больных выполнено 114 резекционных этапов на тонкой или толстой кишке. Резекция илеоцекального угла, восходящей ободочной и поперечной ободочной кишки выполнена у 12 (10,5 %) больных, у 21 (18,4 %) больной резецирована тонкая кишка, у 28 (24,6 %) – прямая кишка. Операции на сигмовидной кишке и в ректосигмоидном отделе толстой кишки выполнены у 53 (46,5 %) пациенток (рис. 4). Таким образом, сигмовидная и прямая кишки, а также ректосигмоидный переход наиболее часто были вовлечены в опухолевый процесс, операции были выполнены у 81 (77,1 %) больной.

В нашем исследовании ЦРО у больных распространенным РЯ с вовлечением кишечной трубки проанализированы также в зависимости от сроков проведенного хирургического вмешательства: до проведения лекарственной терапии (первичная циторедукция, ПЦР) или после неoadъювантной химиотерапии (интервальная циторедукция, ИЦР) (рис. 5). Несмотря на то что всем больным были выполнены резекционные этапы на тонкой или толстой кишке, оптимальная циторедукция, выполненная до проведения лекарственной терапии, не была достигнута в 43,3 % случаев.

Однако в анализ были включены также больные с IV стадией опухолевого процесса.

Полная ЦРО выполнялась достоверно чаще в группе больных после неoadъювантной химиотерапии (ИЦР, $n = 38$) в отличие от группы больных, где операция была выполнена на первом этапе лечения (ПЦР, $n = 67$): 39,5 и 28,4 % соответственно ($p < 0,05$). Отмечено статистически значимое различие в выполнении неоптимальных ЦРО: операция с остаточной опухолью >1 см при ПЦР и ИЦР выполнена в 43,3 и 23,7 % случаев соответственно ($p < 0,05$). Доля операций с остаточной опухолью <1 см в группах ИЦР и ПЦР достоверно не различалась, однако имела место тенденция к увеличению выполнения оптимальных ЦРО – с 28,4 до 36,8 % после проведения лекарственной терапии. Таким образом, в нашем исследовании среди 105 больных распространенным РЯ III–IV стадии с резекцией различных отделов кишечника операции без остаточной опухоли достоверно чаще выполнялись в группе больных после предоперационной химиотерапии.

Нами прослежены отдаленные результаты лечения больных с распространенным РЯ, которым выполнялась в том числе резекция того или иного отдела толстой или тонкой кишки. Медиана наблюдения составила 52,2 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 15,6 мес, медиана ОВ – 58,3 мес (табл. 1).

При полной ЦРО вне зависимости от сроков выполнения хирургического вмешательства медиана БРВ составила 24,8 мес, при оптимальной – 15,1 мес, неоптимальной – 11,4 мес (рис. 6). Медиана ОВ составила 63,0; 54,7 и 36,2 мес для полной, оптимальной и неоптимальной ЦРО соответственно (рис. 7).

Мы проанализировали также БРВ больных РЯ с резекцией кишки с учетом сроков выполнения



Рис. 4. Вовлечение различных отделов кишки в опухолевый процесс при распространенном раке яичников

Fig. 4. Involvement of various parts of the intestine in the tumor process in advanced ovarian cancer

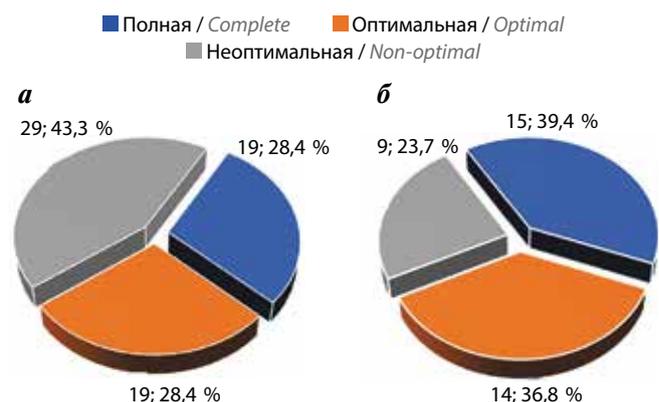


Рис. 5. Объем циторедуктивных операций у больных раком яичников III–IV стадии с резекцией различных отделов кишки: а – первичная циторедукция; б – интервальная циторедукция

Fig. 5. Volume of cytoreductive surgery in patients with ovarian cancer stage III–IV with resection of various parts of the intestine: а – primary cytoreduction; б – interval cytoreduction

Таблица 1. Общая и безрецидивная выживаемость больных распространенным раком яичников III–IV стадии с резекцией кишки
Table 1. Overall and relapse-free survival of patients with advanced ovarian cancer stage III–IV with bowel resection

Параметр Parameter	Время наблюдения, год Observation time, year				Медиана, мес Median, months
	1	3	5	10	
Общая выживаемость, % Overall survival, %	91,0 ± 2,9	65,0 ± 4,8	48,5 ± 5,1	29,8 ± 7,5	58,3
Выживаемость без прогрессирования, % Progression-free survival, %	68,0 ± 4,6	21,0 ± 4,1	15,3 ± 3,7	—	15,6

хирургического вмешательства и объема остаточной опухоли на момент завершения операции (табл. 2). Достоверно лучшие показатели БРВ получены у больных, которым ЦРО была выполнена в полном объеме и на первом этапе лечения. Почти в 2 раза увеличен показатель медианы ВБП в группе полных первичных циторедукций по сравнению с группой полных ИЦР: 33,9 и 16,4 мес соответственно (рис. 8) ($p < 0,05$).

Показатели выживаемости закономерно снижались при увеличении объема остаточной опухоли как у больных, которые прооперированы до проведения предоперационной химиотерапии, так и у больных после таковой. Худшие показатели БРВ были получены у больных с неоптимальной ЦРО как у больных группы ПЦР, так и группы ИЦР: 12,3 и 9,3 мес соответственно.

При анализе ОВ больных РЯ с резекцией различных отделов кишечной трубки с учетом сроков выполнения операции и объема остаточной опухоли, аналогично показателю БРВ, наилучшие результаты лечения получены у больных без остаточной опухоли как в группе с ПЦР, так и с ИЦР: 62,9 и 63,3 мес

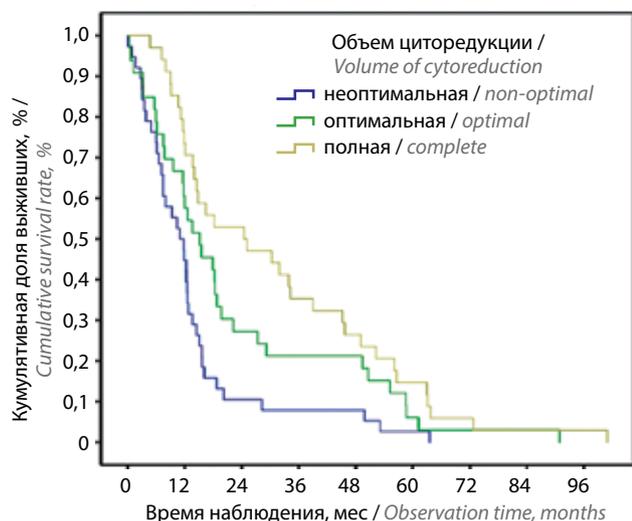


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных распространенным раком яичников III–IV стадии с резекцией кишки в зависимости от объема циторедуктивной операции

Fig. 6. Relapse-free survival of patients with advanced ovarian cancer stages III–IV with bowel resection depending on the volume of cytoreductive surgery

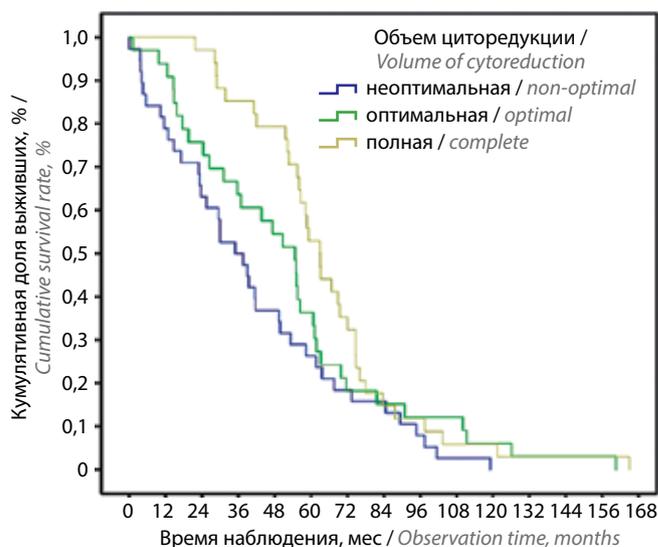


Рис. 7. Общая выживаемость больных распространенным раком яичников III–IV степеней с резекцией кишки в зависимости от объема циторедуктивной операции

Fig. 7. Overall survival of patients with advanced ovarian cancer stage III–IV with bowel resection depending on the volume of cytoreductive surgery

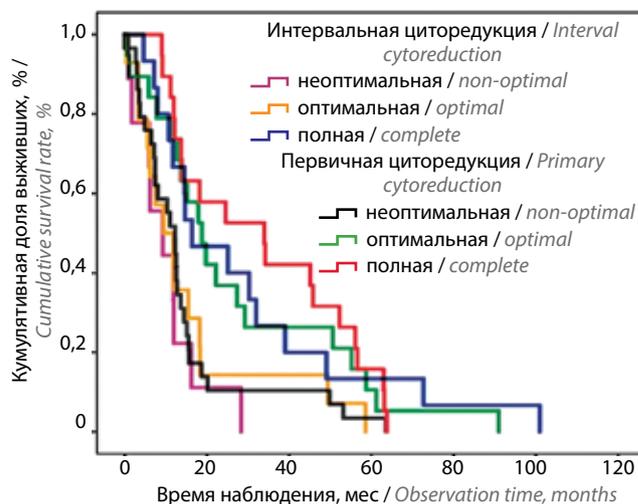


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость больных распространенным раком яичников III–IV стадии с резекцией кишки в зависимости от сроков выполнения и объема циторедуктивной операции

Fig. 8. Relapse-free survival of patients with advanced ovarian cancer stages III–IV with bowel resection depending on the timing and volume of cytoreductive surgery

Таблица 2. Медиана безрецидивной выживаемости больных распространенным раком яичников III–IV стадии с резекцией кишки в зависимости от сроков выполнения и объема циторедуктивной операции

Table 2. Median recurrence-free survival of patients with advanced ovarian cancer stages III–IV with bowel resection depending on the timing and volume of cytoreductive surgery

Параметр Parameter	Медиана, мес Median, months	
	ПЦР PCS	ИЦР ICS
Объем ЦРО: Volume of CRS:		
средний average	13,9 ± 1,4	11,8 ± 0,2
полный complete	33,9 ± 11,6	16,4 ± 6,8
оптимальный optimal	18,7 ± 3,3	9,6 ± 3,9
неоптимальный non-optimal	12,3 ± 1,7	9,3 ± 4,7

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПЦР – первичная циторедукция, ИЦР – интервальная циторедукция, ЦРО – циторедуктивная операция.

Note. Here and in the table 3: PCS – primary cytoreduction, ICS – interval cytoreduction, CRS – cytoreductive surgery.

Таблица 3. Медиана общей выживаемости больных распространенным раком яичников III–IV стадии с резекцией кишки в зависимости от сроков выполнения и объема циторедуктивной операции

Table 3. Median overall survival in patients with advanced ovarian cancer stages III–IV with bowel resection depending on the timing and volume of cytoreduction

Параметр Parameter	Медиана, мес Median, months	
	ПЦР PCS	ИЦР ICS
Объем ЦРО: Volume of CRS:		
средний average	52,2 ± 6,7	54,9 ± 3,1
полный complete	62,9 ± 3,4	63,3 ± 9,0
оптимальный optimal	54,7 ± 8,4	50,7 ± 16,9
неоптимальный non-optimal	37,6 ± 8,6	34,9 ± 7,2

соответственно, при этом не отмечено статистически достоверных различий (табл. 3, рис. 9) ($p > 0,05$). Таким образом, не выявлено улучшения показателей медианы ОВ в группах ПЦР или ИЦР при выполнении

операции в полном объеме, без остаточной опухоли, в отличие от показателей БРВ.

Проведенное нами исследование не выявило достоверных различий в медиане ОВ как после ПЦР, так и после ИЦР. Отмечено закономерное снижение ОВ с увеличением объема остаточной опухоли вне зависимости от сроков выполнения операции. Однако медианы БРВ были достоверно больше у больных группы первичной ЦРО при завершении операции в полном или неоптимальном объеме.

Обсуждение

Объемы хирургических вмешательств у больных диссеминированным РЯ в последнее время постепенно и неуклонно увеличиваются. Стандартная и привычная операция в объеме сочетания экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника все чаще добавляется различными резекционными этапами. Принимая во внимание имплантационный характер метастазирования РЯ, наиболее часто выполняют операции на толстой или тонкой кишке.

Средние сроки начала послеоперационной химиотерапии в нашем исследовании не превышали 25 дней и составили $23,4 \pm 8,4$ (10–54) дня. Данный факт говорит о стандартном реабилитационном периоде больных, прооперированных в комбинированном объеме с резекцией кишки, о сохранении качества жизни больных, адекватных сроках начала послеоперационной химиотерапии.

Наибольший интерес вызывает процент развития рецидивов РЯ в области малого таза после комбинированных вмешательств с резекцией прямой или сигмовидной кишки. Н. Hartel и соавт. еще в 2001 г.

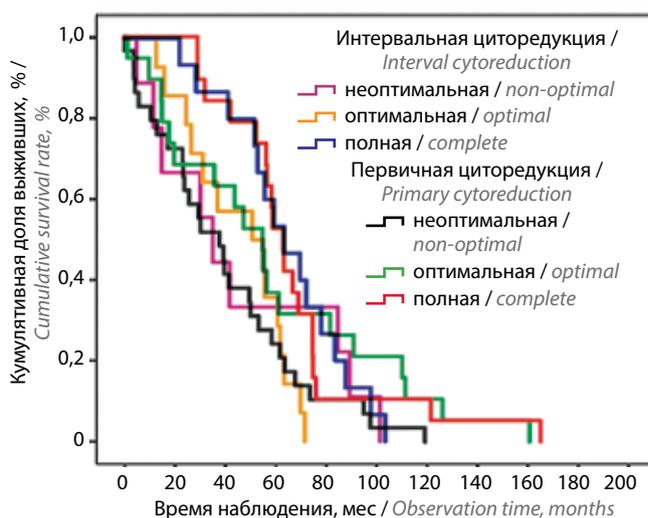


Рис. 9. Общая выживаемость больных распространенным раком яичников III–IV стадии с резекцией кишки в зависимости от сроков выполнения и объема циторедуктивной операции

Fig. 9. Overall survival of patients with advanced ovarian cancer stages III–IV with bowel resection depending on the timing and volume of cytoreductive surgery

отметили, что при выполнении полной ЦРО с резекцией кишки, без остаточной опухоли, изолированный рецидив в области малого таза развивался в 4,7 % случаев, а если максимальный размер резидуальной опухолевой ткани составлял >1 см после выполнения комбинированной операции, рецидив опухоли в малом тазу развивался у 60 % больных [12]. В исследовании М. Peiretti и соавт. в 2012 г. продемонстрировано развитие рецидива РЯ в малом тазу у 5 % пациенток, оперированных ранее в объеме оптимальной циторедукции [13].

Результаты этих работ пересекаются и совпадают с полученными нами, потому что в нашем исследовании также показано снижение медианы БРВ с увеличением размера остаточной опухоли.

Нами показано, что после ЦРО с передней резекцией прямой кишки ($n = 24$) у больных РЯ изолированный рецидив опухоли в малом тазу наблюдался только у 1 (4,2 %) из 24 больных. Однако стоит указать, что прогрессирование опухолевого процесса в виде канцероматоза брюшины отмечено у 1/4 больных после выполнения операции на прямой кишке, также у 1 больной развился рецидив РЯ в виде метастати-

ческого поражения парааортальных лимфатических узлов.

Заключение

Циторедуктивные операции у больных распространенным РЯ в последнее время претерпели значительные изменения. Происходит расширение объемов операций за счет выполнения резекционных этапов, в том числе на различных отделах толстой или тонкой кишки. Нами показано, что полная циторедукция достоверно чаще выполнялась у больных после нескольких курсов неоадьювантной химиотерапии. При анализе отдаленных результатов лечения выявлены различия в медианах БРВ, однако не отмечено улучшения показателей ОВ в группе ПЦР при выполнении операции в полном объеме, без остаточной опухоли, с резекцией кишки. Таким образом, сохраненное качество жизни, низкая частота послеоперационных осложнений, адекватные сроки реабилитационного периода и начала послеоперационной химиотерапии не могут явиться основанием для невыполнения комбинированных операций при РЯ с резекцией кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). Moscow: MNIOI imeni P.A. Gerzhena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
- Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Nat Cancer Inst Monograph* 1975;42:101–4. PMID: 1234624
- Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248–59. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248
- Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234–44. DOI: 10.1002/cncr.24149
- Harter Ph., Muallem M.Z., Buhrmann C., Lorenz D. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):615–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.02.014
- Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
- Румянцев А.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Вопросы качества хирургического лечения при раке яичников. Злокачественные опухоли 2018;8(1):31–7. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-1-31-37
- Rumyantsev A.A., Pokataev I.A., Tyulyandina A.S., Tyulyandin S.A. Quality issues of surgical treatment for ovarian cancer. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2018;8(1):31–7. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-1-31-37
- Fournier M., Huchon C., Ngo C. et al. Morbidity of rectosigmoid resection in cytoreductive surgery for ovarian cancer. Risk factor analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(6):750–3. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.01.005
- Grimm C., Harter P., Alesina P.F. et al. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2017;146(3):498–503. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.06.007
- Derlatka P., Sienko J., Grabowska-Derlatka L. et al. Results of optimal debulking surgery with bowel resection in patients with advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2016;14:58. DOI: 10.1186/s12957-016-0800-1
- Кожевникова О.В., Князев Р.И., Ананьев В.С. и др. Результаты циторедуктивных операций у больных раком яичников с вовлечением различных отделов тонкой и толстой кишки. Онкогинекология 2023;4(48):12–22. DOI: 10.52313/22278710_2023_4_12
- Kozhevnikova O.V., Knyazev R.I., Ananyev V.S. et al. The results of cytoreductive surgery in patients with ovarian cancer involving various parts of the small and large intestine. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;4(48):12–22. (In Russ.). DOI: 10.52313/22278710_2023_4_12
- Hertel H., Diebolder H., Herrmann J. et al. Is the decision for colorectal resection justified by histopathologic findings: a prospective study of 100 patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83(3):481–4. DOI: 10.1006/gy.2001.6338
- Peiretti M., Bristow R.E., Zapardiel I. et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol* 2012;126(2):220–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.030

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.И. Князев / R.I. Knyazev: <https://orcid.org/0000-0002-6341-0897>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights

All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-62-70>

Сравнительный анализ гистологических предикторов неблагоприятного течения аноректальной меланомы и меланомы кожи

А. Сейдинович^{1,2}, Я.В. Вишневская¹, И.В. Самойленко¹, Е.Г. Рыбаков³, А.М. Карачун⁴,
З.З. Мамедли¹, С.С. Гордеев^{1,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, 2;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁵ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Ален Сейдинович alen-s-99@yandex.ru

Цель исследования – анализ влияния гистологических характеристик на прогноз аноректальной меланомы (АРМ) и меланомы кожи.

Материалы и методы. Блоки пациентов, проходивших лечение по поводу АРМ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2023 г., были взяты из архива патолого-анатомического отделения. В свою очередь, группа пациентов с меланомой кожи была набрана из реестра «Меланома Про». Пациенты были сопоставлены по возрасту, полу и стадии заболевания. Из обеих групп были исключены пациенты с диссеминированными заболеваниями. Был проведен однофакторный и многофакторный анализ влияния основных клинических характеристик на показатели безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ), а также выбранных гистологических прогностических маркеров меланомы кожи: мультифокального роста, максимального размера новообразования, максимальной толщины опухоли по Бреслоу, наличия или отсутствия изъязвления, нейротропизма и лимфоваскулярной инвазии, а также глубины инвазии (слоя).

Результаты. В исследование были включены 21 пациент в группу АРМ и 21 пациент в группу меланомы кожи, из них 9 (42,9 %) – с I–II и 12 (57,1 %) – с III стадией заболевания. Данные по лимфоваскулярной инвазии были доступны у 68 пациентов (наблюдалась у 15 (22,1 %), $p = 0,03$), по изъязвлению – у 428 пациентов (отмечалось у 207 (48,4 %), $p = 0,00001$), по нейротропизму – у 57 пациентов (выявлен у 3 (5,3 %), $p = 0,35$). В группе пациентов с АРМ при однофакторном анализе наблюдалась тенденция к влиянию на ОВ глубины инвазии по Бреслоу более 20 мм (отношение рисков 1,028, 95 % доверительный интервал 0,998–1,060, $p = 0,070$) и глубины инвазии опухоли (слоя) (отношение рисков 2,117, 95 % доверительный интервал 0,990–4,525, $p = 0,053$); при многофакторном анализе ни один из критериев не оказывал достоверного влияния на ОВ. В группе меланомы кожи достоверного влияния на ОВ и БРВ в нашей выборке не оказал ни один из факторов.

Заключение. Несмотря на то что анализ эффективности использования гистологических характеристик меланомы кожи показал их потенциальную возможность применения как факторов неблагоприятного влияния на БРВ и ОВ при АРМ, в группе меланомы кожи достоверного влияния на прогноз не обнаружено. Необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: аноректальная меланома, меланома кожи, нейротропизм, толщина по Бреслоу

Для цитирования: Сейдинович А., Вишневская Я.В., Самойленко И.В. и др. Сравнительный анализ гистологических предикторов неблагоприятного течения аноректальной меланомы и меланомы кожи. Хирургия и онкология 2025;15(1):62–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-62-70>

Comparative analysis of histological predictors of adverse course of anorectal melanoma and skin melanoma

A. Seydinovich^{1,2}, Ya. V. Vishnevskaya¹, I. V. Samoilenko¹, E. G. Rybakov³, A. M. Karachun⁴, Z. Z. Mamedli¹, S. S. Gordeev^{1,5}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;
³A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;
⁴N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;
⁵Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Alen Seydinovich alen-s-99@yandex.ru

Aim. Analysis of the effect of histological characteristics on the prognosis of anorectal melanoma (ARM) and melanoma of the skin.

Materials and methods. The study is based on a retrospective single-center analysis of the results of treatment of two groups of patients: with ARM and cutaneous melanoma. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2005 to 2023 regarding ARM, were taken from the archives of the pathology department. In turn, a group of patients with cutaneous melanoma was recruited from the "Melanoma Pro" registry. Patients were matched by age, gender and stage of the disease. Disseminated patients were excluded from both groups.

A univariate and multivariate analysis of the influence on relapse-free survival and overall survival (OS) of the main clinical characteristics, as well as selected histological prognostic markers of skin melanoma was carried out: multifocal growth, maximum tumor size, maximum Breslow thickness, presence or absence of ulceration, neurotropism and lymphovascular invasion, and depth of invasion (layer).

Results. The study included 21 patients in each group with ARM and skin melanoma. The skin melanoma group included: stage I–II – 9 (42.9 %); stage III – 12 (57.1 %). Data on lymphovascular invasion were available in 68 patients (of which 15 (22.1 %) showed it, $p = 0.03$), on ulceration – in 428 patients (of which 207 (48.4 %) had it, $p = 0.00001$), on neurotropism – in 57 patients (of which 3 (5.3 %) showed it, $p = 0.35$). In the ARM group, there was a tendency for the influence of Breslow invasion of more than 20 mm (hazard ratio 1.028, 95 % confidence interval 0.998–1.060, $p = 0.070$) and the level of tumor invasion (layer) (hazard ratio 2.117, 95 % confidence interval 0.990–4.525, $p = 0.053$) on OS in the univariate analysis; in the multivariate analysis, none of the results showed a significant result for OS. In the melanoma group, the prevalence of OS and relapse-free survival among women did not influence our choice. In the skin melanoma group, none of the factors had a significant effect on OS and relapse-free survival in our sample.

Conclusion. Despite the fact that the analysis of the effectiveness of using histological characteristics of skin melanoma showed their potential use as factors of adverse effect on relapse-free survival and OS in ARM, no reliable effect on prognosis was found in the skin melanoma group. Additional studies are needed.

Keywords: anorectal melanoma, cutaneous melanoma, neurotropism, Breslow thickness

For citation: Seydinovich A., Vishnevskaya Ya.V., Samoilenko I.V. et al. Comparative analysis of histological predictors of adverse course of anorectal melanoma and skin melanoma. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):62–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-62-70>

Введение

Для меланомы кожи существуют стандартные гистологические прогностические критерии, показывающие, как влияют на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) мультифокальный рост, максимальный размер новообразования, максимальная толщина по Бреслоу, наличие или отсутствие изъязвления, нейротропизм и лимфоваскулярная инвазия, а также глубина инвазии (слой) [1–3]. Однако данные маркеры при аноректальной меланоме (АРМ) никогда не изучались. Мы сравнили, оказывают ли они влияние при АРМ так же, как и при меланоме кожи.

Данная работа представляет собой исследование «случай–контроль», при этом пациенты сопоставлены по полу, возрасту и стадии заболевания, что позволило

получить более репрезентативные выборки для сравнения прогноза.

Материалы и методы

Исследование основано на ретроспективном одностороннем сравнении результатов лечения 2 групп пациентов – с АРМ и меланомой кожи. Данные пациентов, проходивших лечение по поводу АРМ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2023 г., были взяты из архива патолого-анатомического отделения. Больные с диссеминированным процессом были исключены из группы. Группа больных меланомой кожи была сформирована на основе базы данных реестра «Меланома Про». Исследуемые группы были составлены с использованием метода псевдорандомизации

(проведена вручную), пациентов подбирали парами по каждому из параметров и сопоставляли по возрасту (30–60, 60–90 лет), полу и стадии заболевания. Стадирование АРМ осуществляли по системе А. Stefanou [4], а меланомы кожи – согласно классификации TNM 8-го пересмотра [5]. При этом локальные стадии были объединены, а местно-распространенные выделены в отдельную когорту в каждой из выборок.

Был проведен однофакторный и многофакторный анализ основных клинических характеристик, а также выбранных гистологических прогностических маркеров меланомы кожи: мультифокального роста, максимального размера новообразования, максимальной толщины по Бреслоу, наличия или отсутствия изъязвления, нейротропизма и лимфоваскулярной инвазии, а также глубины инвазии (слоя).

Все препараты были пересмотрены независимым специалистом-патологоанатомом на основе патоморфологической классификации Всемирной организации здравоохранения 2019 г. [6].

Для каждого критерия в однофакторном и многофакторном анализе с использованием пакета про-

грамм IBM SPSS (версия 26) оценивали риски методом регрессии Кокса. Дополнительным критерием стала ОВ, которую рассчитывали от даты установки диагноза до даты смерти пациента.

Результаты

Группа пациентов с меланомой кожи была сформирована на основе базы данных реестра «Меланома Про». Данные по лимфоваскулярной инвазии были доступны у 68 пациентов (наблюдалась у 15 (22,1 %)), по изъязвлению – у 428 пациентов (отмечалось у 207 (93,7 %)), по нейротропизму – у 57 пациентов (выявлен у 3 (5,3 %)). С использованием метода псевдорандомизации была составлена выборка, включавшая 21 пациента с меланомой кожи, которую мы сопоставили с группой больных АРМ по полу, возрасту и стадии заболевания (рис. 1).

Описательная статистика была представлена в виде абсолютных чисел и процентов, а количественная – в виде медианы. Характеристика выборок представлена в табл. 1. Статистическим критерием, с помощью которого проводилось сравнение групп, стал двусторонний критерий Фишера. Аналогичное объединение начальных

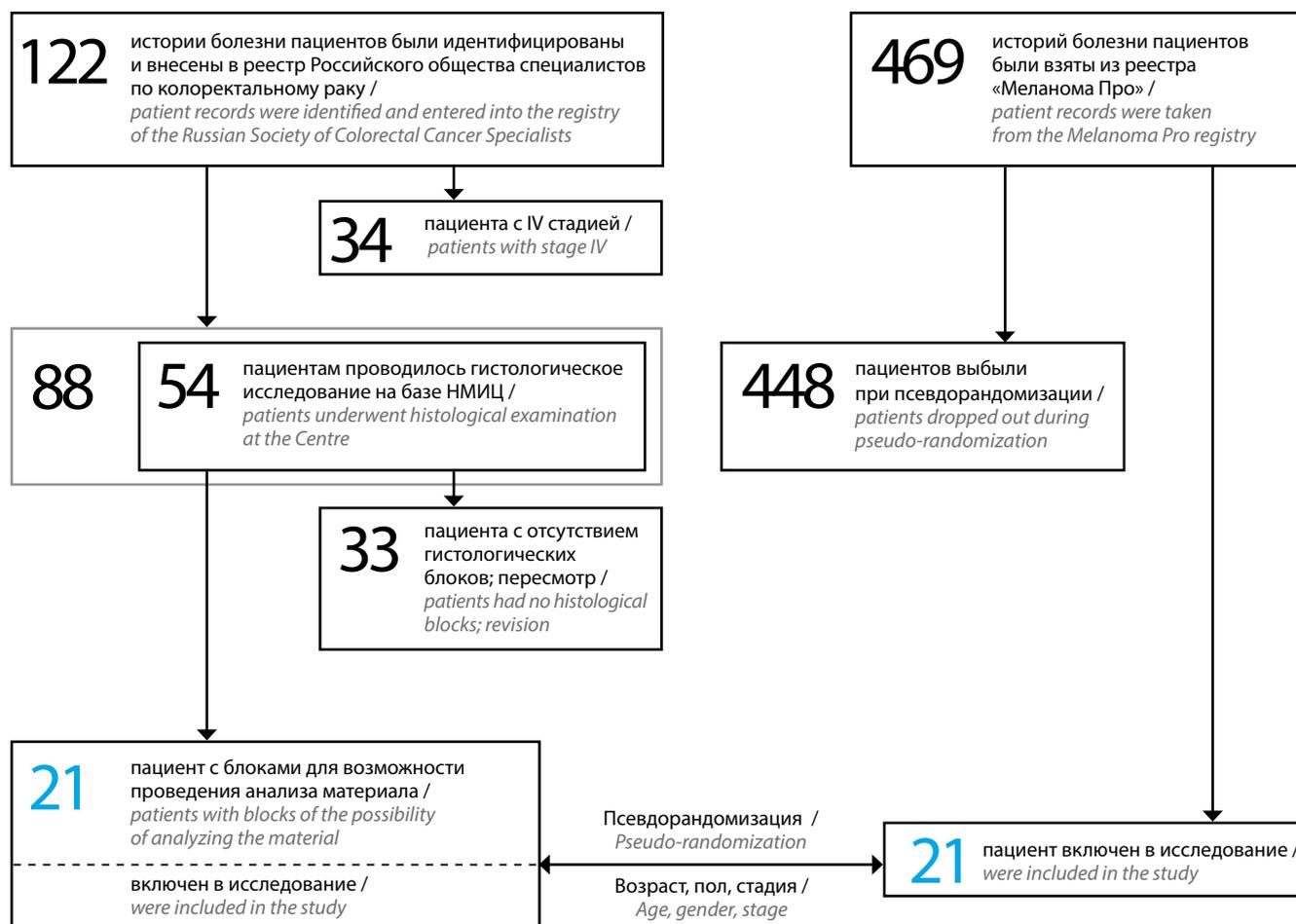


Рис. 1. Набор пациентов в исследуемую группу

Fig. 1. Recruitment of patients into the study group

Таблица 1. Характеристика группы пациентов с аноректальной меланомой

Table 1. Characteristics of the group of patients with anorectal melanoma

Характеристика Characteristic	Аноректальная меланома (n = 21) Anorectal melanoma (n = 21)	Меланома кожи (n = 21) Skin melanoma (n = 21)	Двусторонний p Double sided p
Стадия по A. Stefanou, n (%) Stage according to A. Stefanou, n (%)			
IB–IIВ	12 (57,1)	–	–
III	9 (42,9)		
Стадия TNM, n (%) TNM stage			
I–II	–	9 (42,9)	
III		12 (57,1)	
Пол, n (%) Gender, n (%)			
женский female	13 (61,9)	14 (66,7)	1,0
мужской male	8 (38,1)	7 (33,3)	
Возраст, n (%) Age, n (%)			
<65	11 (52,4)	12 (57,1)	0,99
≥65	10 (47,6)	9 (42,9)	

стадий было произведено и в группе меланомы кожи. Стадирование меланомы кожи осуществляли согласно классификации TNM 8-го пересмотра [5].

В группе пациентов с меланомой кожи в нашей выборке было 14 (66,7 %) женщин и 7 (33,3 %) мужчин. Гистологические маркеры, используемые в качестве факторов прогноза, представлены в табл. 2.

У 6 (28,6 %) пациентов в группе АРМ толщина меланомы по Бреслоу составляла >20 мм, в то время как в группе меланомы кожи таких наблюдений не было, а максимальная толщина была равна 14 мм. Нейротропизм был выявлен у 3 (14,3 %) пациентов в каждой из соответствующих выборок. Не по всем гистологическим характеристикам в группе меланомы кожи

Таблица 2. Гистологические характеристики

Table 2. Histological characteristics

Характеристика Characteristic	Аноректальная меланома (n = 21), n (%) Anorectal melanoma (n = 21), n (%)	Меланома кожи (n = 21), n (%) Skin melanoma (n = 21), n (%)	Двусторонний p Double sided p
Мультифокальный рост: Multifocal growth:			
есть there is	2 (10,5)	–	–
нет no	19 (89,5)		
Максимальный размер опухоли, мм: Maximum tumor size, mm:			
<20	6 (28,6)	–	–
>20	15 (71,4)		
Максимальная толщина по Бреслоу, мм: Maximum thickness according to Breslow, mm:			
<20	15 (71,4)	21 (100,0)	0,02
>20	6 (28,6)	0 (0)	
Изъязвление: Ulceration:			
есть there is	20 (95,2)	20 (95,2)	1,0
нет no	1 (4,8)	1 (4,8)	

Окончание табл. 2
End of table 2

Характеристика Characteristic	Аноректальная меланома (n = 21), n (%) Anorectal melanoma (n = 21), n (%)	Меланома кожи (n = 21), n (%) Skin melanoma (n = 21), n (%)	Двусторонний p Double sided p
Нейротропизм: Neurotropism:			
есть there is	3 (14,3)	3 (14,3)	1,0
нет no	18 (85,7)	18 (85,7)	
Лимфоваскулярная инвазия: Lymphovascular invasion:			
есть there is	10 (47,6)	5 (23,8)	0,2
нет no	11 (52,4)	16 (76,2)	
Глубина инвазии (слой): Depth of invasion (layer):			
подслизистый submucosal	5 (23,8)	—	—
мышечный muscle	10 (47,6)	—	
параректальная клетчатка pararectal tissue	6 (28,6)	—	
Пигментация: Pigmentation:			
есть there is	12 (57,1)	—	—
нет no	9 (42,9)	—	

Таблица 3. Однофакторный анализ влияния критериев на безрецидивную выживаемость

Table 3. Single factor analysis of the impact of criteria on relapse-free survival

Характеристика Characteristic	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
III стадия по A. Stefanou Stage III according to A. Stefanou	1,3 (0,65–2,43)	0,50
Женский пол Female gender	0,8 (0,29–2,23)	0,67
Проведенное лечение Treatment performed	1,2 (0,39–3,98)	0,72
Возраст старше 65 лет Age over 65 years	0,4 (0,14–1,37)	0,16
Поражение лимфатических узлов Lymph node damage	1,1 (0,41–3,18)	0,80
Мультифокальный рост Multifocal growth	0,4 (0,05–3,10)	0,37
Размер опухоли >20 мм Tumor size >20 mm	1,0 (0,99–1,01)	0,80
Толщина по Бреслоу >20 мм Breslow thickness >20 mm	1,0 (0,98–1,05)	0,50
Изъязвление Ulceration	0,06 (0,004–0,970)	0,05
Нейротропизм Neurotropism	3,7 (0,93–14,30)	0,06
Лимфоваскулярная инвазия Lymphovascular invasion	1,4 (0,5–3,8)	0,54
Глубина инвазии (слой) Depth of invasion (layer)	0,7 (0,27–1,62)	0,37
Пигментация Pigmentation	2,49 (0,83–7,42)	0,10

Таблица 4. Многофакторный анализ влияния морфологических критериев на безрецидивную выживаемость

Table 4. Multifactorial analysis of the impact of morphological criteria on relapse-free survival

Характеристика Characteristic	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) в группе с аноректальной меланомой Hazard ratio (95 % confidence interval) in the group with anorectal melanoma	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) в группе с меланомой кожи Hazard ratio (95 % confidence interval) in the group with skin melanoma
Изъязвление Ulceration	0,06 (0,003–1,114, $p = 0,06$)	Нет данных No data
Нейротропизм Neurotropism	3,4 (0,74–15,74, $p = 0,12$)	Нет данных No data
Пигментация Pigmentation	1,6 (0,46–5,68, $p = 0,45$)	Нет данных No data

получилось установить соответствие с данными группы АРМ (см. табл. 2).

В табл. 3 представлены результаты влияния на БРВ выбранных нами гистологических критериев, полученные с помощью однофакторного анализа методом регрессии Кокса.

В группе меланомы кожи данные о БРВ не удалось установить. Медианы наблюдения в группе с АРМ и группе с меланомой кожи составили 13,1 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,1–85,9) и 31,9 мес (95 % ДИ 24,3–39,7) соответственно.

Также был проведен многофакторный анализ, результаты которого представлены в табл. 4.

В многофакторном анализе ни один из критериев не оказал достоверного влияния на БРВ в группе АРМ.

Затем был проведен однофакторный анализ влияния данных характеристик групп на ОВ, результаты которого указаны в табл. 5.

В однофакторном анализе достоверное влияние оказали следующие критерии: толщина по Бреслоу >20 мм (отношение рисков (ОР) 1,028 (95 % ДИ 0,998–1,060, $p = 0,070$)), а также глубина инвазии опухоли (ОР 2,117

Таблица 5. Однофакторный анализ влияния критериев на общую выживаемость

Table 5. Single factor analysis of the impact of criteria on overall survival

Характеристика Characteristic	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) в группе с аноректальной меланомой Hazard ratio (95 % confidence interval) in the group with anorectal melanoma	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) в группе с меланомой кожи Hazard ratio (95 % confidence interval) in the group with skin melanoma
Стадия по А. Stefanou/TNM Stage according to A. Stefanou/TNM	1,57 (0,87–2,83, $p = 0,13$)	1,33 (0,41–4,33, $p = 0,63$)
Мужской пол Male gender	1,07 (0,38–3,05, $p = 0,90$)	0,65 (0,20–2,15, $p = 0,90$)
Выполнение местного иссечения опухоли Local excision of the tumor	2,30 (0,64–8,25, $p = 0,20$)	1,79 (0,54–5,89, $p = 0,34$)
Выполнение брюшно-промежностной экстирпации Abdominoperineal resection	0,44 (0,12–1,56, $p = 0,20$)	Нет данных No data
Возраст старше 65 лет Age over 65 years	0,65 (0,22–1,87, $p = 0,42$)	1,47 (0,49–4,40, $p = 0,90$)
Поражение лимфоузлов Lymph node damage	1,05 (0,37–2,93, $p = 0,93$)	0,71 (0,24–2,10, $p = 0,53$)
Мультифокальный рост Multifocal growth	0,57 (0,07–4,41, $p = 0,59$)	Нет данных No data
Размер опухоли >20 мм Tumor size >20 mm	1,01 (0,99–1,03, $p = 0,23$)	Нет данных No data
Медиана максимальной толщины по Бреслоу, мм Median maximum thickness according to Breslow, mm	1,03 (0,99–1,06, $p = 0,07$)	1,01 (0,79–1,30, $p = 0,93$)

Характеристика Characteristic	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) в группе с аноректальной меланомой Hazard ratio (95 % confidence interval) in the group with anorectal melanoma	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) в группе с меланомой кожи Hazard ratio (95 % confidence interval) in the group with skin melanoma
Иязвление Ulceration	1,70 (0,49–5,88, $p = 0,40$)	23,28 (0,004–138,410, $p = 0,48$)
Нейротропизм Neurotropism	1,04 (0,41–2,69, $p = 0,93$)	0,89 (0,20–4,05, $p = 0,48$)
Лимфоваскулярная инвазия Lymphovascular invasion	1,82 (0,61–5,44, $p = 0,28$)	0,76 (0,32–1,82, $p = 0,54$)
Глубина инвазии (слой) Depth of invasion (layer)	2,12 (0,99–4,53, $p = 0,05$)	Нет данных No data
Пигментация Pigmentation	1,43 (0,51–3,98, $p = 0,50$)	Нет данных No data

Таблица 6. Многофакторный анализ влияния критериев на общую выживаемость
Table 6. Multifactorial analysis of the impact of criteria on overall survival

Характеристика Characteristic	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) в группе с аноректальной меланомой Hazard ratio (95 % confidence interval) in the group with anorectal melanoma	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) в группе с меланомой кожи Hazard ratio (95 % confidence interval) in the group with skin melanoma
Толщина по Бреслоу >20 мм Breslow thickness >20 mm	1,51 (0,52–4,40, $p = 0,45$)	Нет данных No data
Глубина инвазии (слой) Depth of invasion (layer)	1,73 (0,83–3,63, $p = 0,15$)	Нет данных No data

(95 % ДИ 0,990–4,525, $p = 0,053$)) в группе пациентов с АРМ. В свою очередь, в группе пациентов с меланомой кожи достоверного влияния не оказывал ни один из факторов.

Данные многофакторного анализа в отношении ОВ представлены в табл. 6.

По результатам однофакторного анализа мы смогли внести в многофакторный анализ только данные по максимальной толщине по Бреслоу и глубине инвазии. В результате выявили, что ни один из критериев не оказывал достоверного влияния на ОВ в группе больных АРМ.

В группе пациентов с АРМ, у которых толщина по Бреслоу составляла >20 мм, медиана ОВ была равна 12,9 мес (95 % ДИ 7,4–18,4), а у пациентов с толщиной по Бреслоу <20 мм – 18,5 мес (95 % ДИ 7,1–29,8). В группе меланомы кожи с толщиной по Бреслоу <20 мм медиана ОВ составила 4,6 мес (95 % ДИ 0,4–8,8) (рис. 2).

В группе пациентов с меланомой кожи с нейротропизмом медиана ОВ составила 4,6 мес (95 % ДИ 0,0–9,2), а у пациентов с АРМ – 11,6 мес (95 % ДИ 4,5–18,7); у пациентов с меланомой кожи без нейротропизма медиана ОВ – 4,6 мес (95 % ДИ 0,0–10,5), а у пациентов с АРМ – 21 мес (95 % ДИ 11,9–30,1) (рис. 3).

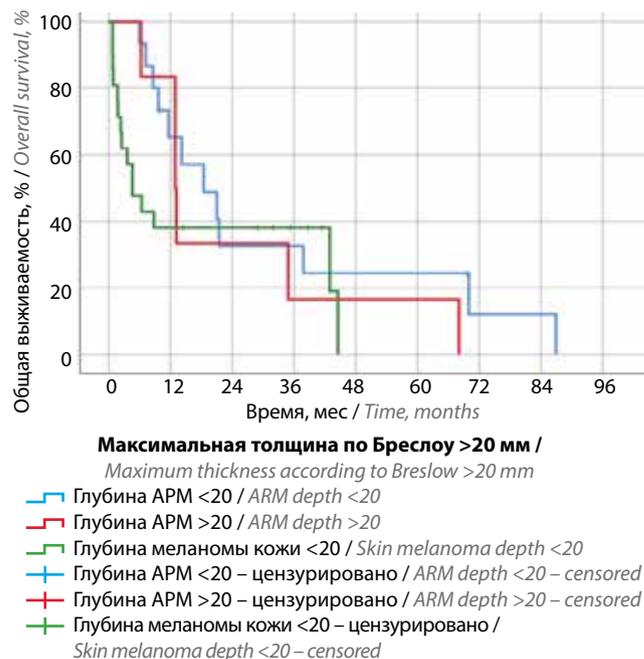


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от глубины инвазии. АРМ – аноректальная меланомы
Fig. 2. Overall survival for patients depending on invasion depth. ARM – anorectal melanoma

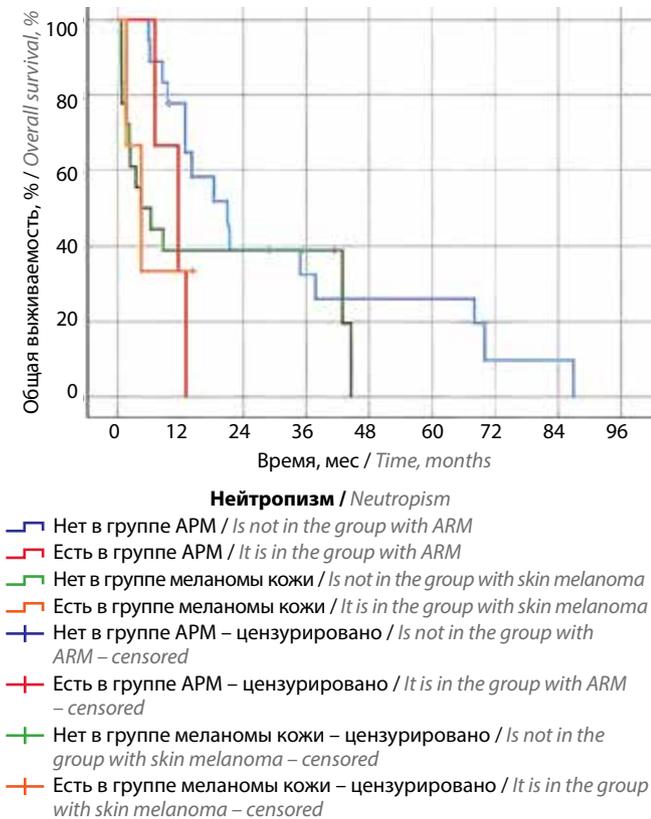


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в зависимости от нейтропизма. АРМ – аноректальная меланома

Fig. 3. Overall survival for patients depending on neutropism. ARM – anorectal melanoma

Обсуждение

В нашей работе мы постарались провести сравнительную характеристику гистологических предикторов меланомы кожи и АРМ. Нам удалось показать, что нейротропизм, который ранее был изучен только для меланомы кожи, является также достоверным предиктором и при АРМ. Глубина инвазии и ранее была предиктором неблагоприятного прогноза в отношении меланомы кожи, что также подтвердилось и в группе больных АРМ. При этом влияние ряда других факторов не подтвердилось, что может объясняться как особенностями течения АРМ, так и недостаточным количеством нашей выборки, однако ввиду редкости заболевания нашу выборку на сегодняшний день нельзя увеличить, что, безусловно, является ограничением данной работы.

Схожие результаты были получены в китайском исследовании М. Ren и соавт. [7]. Исследователи показали, что возраст, размер опухоли, глубина инвазии, толщина опухоли, пораженные метастазами лимфатические узлы, а также лимфоваскулярная и периневральная инвазия оказывали достоверное влияние на выживаемость при однофакторном анализе. В многофакторном анализе негативное влияние на ОВ оказали возраст старше 70 лет и инвазия опухоли за пределы глубокого мышечного слоя/наружного сфинктера.

У.М. Lai и соавт. при однофакторном анализе продемонстрировали, что неблагоприятными прогностическими факторами в отношении ОВ при АРМ стали большой диаметр опухоли (>3,5 см) и глубина инвазии вплоть до мышечной оболочки (>1 см), некроз, ангиолимфатическая инвазия, мутация гена *BRAF*, отсутствие адъювантного лечения после операции, глубокая опухолевая инфильтрация и поздняя стадия постановки диагноза. Однако многофакторный анализ продемонстрировал, что ангиолимфатическая инвазия и мутация гена *BRAF* являются независимыми факторами риска, влияющими на ОВ. Увеличение стадии в данной выборке также продемонстрировало ухудшение показателя ОВ (критерий *p* был близок к достоверному, *p* = 0,064) [8].

В исследовании Н. Chen и соавт. отмечалось, что риск смерти достоверно повышался в 2,32 раза (95 % ДИ 1,69–3,19) только распространенная стадия болезни (*p* < 0,001) [9].

Говоря об использовании гистологических маркеров в отношении прогноза при меланоме кожи, однофакторный анализ А. Cheborin и соавт. выявил следующие значимые факторы риска: пол, возраст, локализация опухоли, клинко-гистологический подтип, толщина по Бреслоу, изъязвленность и митотический индекс [10]. Многофакторный анализ включал 244 пациента и выявил 4 значимых прогностических фактора: мужской пол, узловый подтип роста, толщина по Бреслоу >4 мм и гистологическое изъязвление. Митотический индекс не был включен в этот анализ.

В исследовании Х. Wei и соавт. были включены 1053 пациента, из них у 62,6 % выявлены изъязвления. Медиана наблюдения составила 61 мес. У пациентов с изъязвлением медиана меланом-специфической выживаемости была ниже, чем у пациентов без нее: 66,1 мес (95 % ДИ 60–80) по сравнению с недостижимым ОР 1,41; 95 % ДИ 1,09–1,82, *p* = 0,012. Среди пациентов с тонкой меланомой (≤1 мм) кривые выживаемости пациентов с изъязвлением и без него четко разделялись во времени (*p* < 0,001). Не было выявлено связи между изъязвлением и меланом-специфической выживаемостью для меланом [11].

Все исследования демонстрировали различные клинко-патоморфологические факторы прогноза в группах пациентов с АРМ и меланомой кожи. М. Ren и соавт. представили данные о влиянии нейротропизма, схожие с нашими результатами [7]. Однако в нашем исследовании его достоверное влияние было отмечено только в однофакторном анализе. Подобные расхождения результатов можно обосновать разницей в размере выборок, а также гетерогенностью групп, которые были описаны в приведенных исследованиях.

Преимуществом нашей работы стало изучение редкого заболевания, и мы одними из первых оценили

прогностические характеристики меланомы кожи в отношении меланомы слизистой, однако недостатками нашего исследования стали ретроспективный характер анализа и малая выборка пациентов, что привело к формированию разнородных подгрупп на основании изучаемых критериев.

Заключение

Наша работа стала шагом вперед в изучении поиска новых гистологических предикторов при АРМ, которые потенциально позволят более точно подобрать объем хирургического лечения при этом редком заболевании. Требуется дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antohe M., Coman A., Turcu G. et al. The prognostic significance of the clinical and histological parameters in primary cutaneous melanoma patients. *Med Pharm Rep* 2022;95(3):229–35. DOI: 10.15386/mpr-2142
2. Egger M.E., Gilbert J.E., Burton A.L. et al. Lymphovascular invasion as a prognostic factor in melanoma. *Am Surg* 2011;8(77):992–7.
3. Tas F., Erturk K. Neurotropism as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Neoplasma* 2018;65(2):304–8. DOI: 10.4149/neo_2018_170426N312
4. Stefanou A., Nalamati S.P.M. Anorectal melanoma. *Clin Colon Rectal Surg* 2011;24(3):171–6. DOI: 10.1055/s-0031-1286001
5. Ogata D., Namikawa K., Takahashi A., Yamazaki N. A review of the AJCC melanoma staging system in the TNM classification (eighth edition). *Jpn J Clin Oncol* 2021;5(51):671–4. DOI: 10.1093/jco/hyab022
6. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;2(76):182–8. DOI: 10.1111/his.13975
7. Ren M., Lu Y., Lv J. et al. Prognostic factors in primary anorectal melanoma: a clinicopathological study of 60 cases in China. *Human Pathology* 2018;79:77–85. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.05.004
8. Lai Y.M., Li Z.W., Li H. et al. Clinicopathological features and prognosis of anorectal melanoma: a report of 68 cases. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2023;2(55):262–9. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.02.009
9. Chen H., Cai Y., Liu Y. et al. Incidence, surgical treatment, and prognosis of anorectal melanoma from 1973 to 2011. *Medicine* 2016;7(95):e2770. DOI: 10.1097/MD.0000000000002770
10. Cherobin A.C.F.P., Wainstein A.J.A., Colosimo E.A. et al. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol* 2018;93(1):19–26. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20184779
11. Wei X., Wu D., Chen Y. et al. Prognostic value of ulceration varies across Breslow thickness and clinical stages in acral melanoma: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2022;186(6):977–87. DOI: 10.1111/bjd.21026

Вклад авторов

Все авторы в равной степени участвовали в написании статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А. Сейдинович / A. Seydinovich: <https://orcid.org/0000-0002-5441-8424>
Я.В. Вишневецкая / Ya.V. Vishnevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>
И.В. Самойленко / I.V. Samoylenko: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>
Е.Г. Рыбаков / E.G. Rybakov: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>
А.М. Карачун / A.M. Karachun: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Лучевая терапия метастазов в позвоночник с использованием симультанного интегрированного буста

Ш.Ш. Ханходжаев¹, М.В. Черных¹, И.М. Лебеденко^{1,2}, Е.О. Санникова¹, Д.И. Федосеенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 115409 Москва, Каширское шоссе, 31

Контакты: Шавкат Шухратович Ханходжаев shavkat777@list.ru

Введение. При лучевой терапии костных метастазов все чаще применяется методика стереотаксической лучевой терапии, которая подразумевает применение высоких доз радиации с высокой точностью. При наличии противопоказаний к применению этого метода увеличение дозы облучения в очаге поражения может быть осуществлено методом симультанного интегрированного буста (СИБ).

Цель исследования заключается в изучении роли лучевой терапии с использованием метода СИБ в лечении пациентов с симптомными метастазами в позвоночник.

Материалы и методы. В ходе данного исследования изучены результаты проведения лучевой терапии пациентам с симптомными метастазами в позвонки, проходившим лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2022 по 2023 г. В ходе работы были выделены 2 группы пациентов. В основной группе ($n = 65$) проведена радиотерапия в режиме 25 Гр за 5 фракций с эскалацией дозы в очаге поражения до 30–35 Гр методом СИБ. Для контроля использовалась группа исторического контроля ($n = 70$), в которой проведена лучевая терапия в том же режиме (25 Гр за 5 фракций) без применения СИБ. В рамках исследования проанализированы следующие критерии: обезболивающий эффект лучевой терапии, отдаленные результаты лечения, данные контрольных рентгенологических исследований, местные рецидивы и летальность.

Результаты. Через год после лучевой терапии общая выживаемость пациентов в основной группе составила 33,8 %, в контрольной – 41,4 % ($p = 0,855$). Обезболивающий эффект достигнут у 86,3 % ($n = 19$) пациентов в основной группе и у 75,8 % ($n = 22$) в контрольной ($p = 0,483$). Частота развития рецидива болевого синдрома была достоверно выше в группе контроля ($p = 0,031$). После лучевой терапии у пациентов основной и контрольной групп, имевших неврологические нарушения, связанные с метастазами в позвоночник, улучшение неврологического статуса отмечено в 59 и 46 % случаев соответственно ($p = 0,803$). Токсичность III степени зарегистрирована только у 1 (1,42 %) пациента в контрольной группе в виде усиления боли до 7 баллов по визуальной аналоговой шкале боли. Осложнений IV–V степени не отмечено.

Выводы. При лучевой терапии метастазов в позвоночник увеличение дозы облучения в зоне макроскопического поражения с использованием метода СИБ способствует достижению более устойчивого обезболивающего эффекта. При этом такой подход не повышает риски развития лучевых осложнений и может стать возможной альтернативой стереотаксической лучевой терапии для определенной группы пациентов.

Ключевые слова: метастазы в позвоночник, гипофракционная лучевая терапия, симультанный интегрированный буст, эскалация дозы лучевой терапии, паллиативная лучевая терапия

Для цитирования: Ханходжаев Ш.Ш., Черных М.В., Лебеденко И.М. и др. Лучевая терапия метастазов в позвоночник с использованием симультанного интегрированного буста. Хирургия и онкология 2025;15(1):71–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-71-82>

Radiotherapy of spinal metastases using simultaneous integrated boost

Sh.Sh. Khankhodjaev¹, M.V. Chernykh¹, I.M. Lebedenko^{1,2}, E.O. Sannikova¹, D.I. Fedoseenko¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia

Contacts: Shavkat Shukhratovich Khankhodjaev shavkat777@list.ru

Introduction. Stereotactic radiation therapy (SRT) is increasingly used for the treatment of bone metastases. In cases where stereotactic radiation therapy is contraindicated, an increase in the radiation dose at the site of the lesion can be achieved using the simultaneous integrated boost (SIB).

Aim. The aim of our study is to investigate the role of radiation therapy using the SIB in the treatment of patients with painful spinal metastases.

Materials and methods. The study examined the results of radiation therapy in patients with painful spinal metastases who were treated at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin in the period from 2022 to 2023. Patients received radiation therapy with a regimen of 25 Gy in 5 fractions, with dose escalation at the site of the lesion to 30–35 Gy using the simultaneous integrated boost (SIB) ($n = 65$), or with a regimen of 25 Gy in 5 fractions without the use of SIB ($n = 70$). Primary endpoint was pain response at 12 months after radiotherapy. Secondary outcomes were long-term treatment results, data from control X-ray examinations, local relapses and mortality.

Results. 12 months after radiation therapy, the survival rate in the main group was 33.8 %, compared to 41.4 % in the control group ($p = 0.855$). Pain response was achieved in 86.3 % ($n = 19$) of the main group patients and 75.8 % ($n = 22$) of the control group patients ($p = 0.483$). The frequency of recurrence of pain syndrome was significantly higher in the control group ($p = 0.031$). Neurological status improvement following radiation therapy was observed in 59 % of the main group and 46 % of the control group patients who had neurological deficits related to vertebral metastases. Early complications of radiotherapy of grades I–II were observed in 26 (40 %) of the main group patients and 23 (32.8 %) of the control group. Grade III toxicity was recorded in only 1 (1.42 %) patient in the control group, in the form of increased pain to 7 points on the visual analog scale. No grade IV–V complications were noted.

Conclusions. In radiotherapy of spinal metastases, increasing the radiation dose in the macroscopic lesion area using SIB reduces the risk of pain relapse in the irradiated area. Furthermore, this approach does not increase the risk of radiation complications and may serve as a possible alternative to stereotactic radiation therapy for a specific group of patients.

Keywords: vertebral metastases, hypofractionated radiation therapy, simultaneous integrated boost, dose escalation in radiation therapy, palliative radiotherapy

For citation: Khankhodjaev Sh.Sh., Chernykh M.V., Lebedenko I.M. et al. Radiotherapy of spinal metastases using simultaneous integrated boost. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):71–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-71-82>

Введение

Метастазы в позвоночник являются наиболее часто встречающимися костными метастазами при различных онкологических заболеваниях [1, 2]. У значительного числа пациентов они проявляются симптомами, включающими боль в пораженном участке, разнообразные неврологические осложнения и признаки гиперкальциемии [2–5]. Лучевая терапия (ЛТ) является эффективным методом лечения метастазов в позвоночнике, способным снизить боль в 60–80 % случаев и улучшить неврологическое состояние в 10–90 % случаев [6–8]. Обезболивающий эффект ЛТ при костных метастазах был подтвержден рядом исследований [1, 7, 8] на протяжении многих лет, и поэтому данный метод считается предпочтительным для лечения локализованной боли в костях [1, 9]. После проведения ЛТ частичный ответ наблюдается примерно у 60 % пациентов, а полное купирование болевого синдрома отмечается в 10–25 % случаев [1]. Все используемые схемы ЛТ для лечения метастатических поражений позвоночника условно делятся на 2 группы: 1-я включает традиционные методы фракционирования, при которых суммарная доза (СД) излучения на пораженный участок не превышает толерантность спинного мозга (40–45 Гр). Обычно это составляет от 20 Гр в 5 фракциях до 40 Гр в 20 фракциях [10]. Хотя такие режимы лечения относительно безопасны, при

применении указанной СД для опухолей, которые исторически считались радиорезистентными, частота положительного ответа составляет всего 20–33 %, а продолжительность обезболивающего эффекта ограничена 1–3 мес [8, 11].

Поэтому в последние годы при лечении костных метастазов все чаще применяется ЛТ с более высокими биологически эффективными дозами. В настоящее время такая методика известна как стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ), которая относится к ЛТ с высокой разовой дозой (РД) и СД, подводимой за 5 или менее фракций [12]. Результаты серии исследований, оценивающих эффект СЛТ при лечении костных метастазов, продемонстрировали положительный рентгенологический и клинический ответ более чем в 85 % случаев, независимо от гистологии первичной опухоли [13, 14].

Однако из-за высокого риска лучевого повреждения спинного мозга и других окружающих здоровых тканей показания к СЛТ ограничены строгими критериями [15–18]. По этой причине в целях соблюдения дозовых ограничений на окружающие здоровые органы многие международные протоколы ЛТ исключают применение высокодозной СЛТ при облучении больших объемов позвоночника и невозможности точно определить объемы поражения, а также при непосредственной близости пораженного очага к органам риска

[16–19]. Поэтому актуальной проблемой практической ЛТ являются поиск и разработка новых схем и методов ЛТ, которые могут быть использованы при отсутствии возможности использования стандартных методов СЛТ.

Учитывая вышеизложенное, целесообразно изучить возможности эскалации дозы в метастатическом очаге с использованием методики симультанного интегрированного буста (СИБ). В научной литературе очень мало научных исследований, посвященных использованию данной методики при лечении метастазов в позвоночник. Тем не менее имеющиеся данные указывают на эффективность СИБ в снижении боли и безопасности в отношении органов риска [8, 19–22].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности ЛТ с использованием СИБ при лечении пациентов с болевым синдромом, вызванным метастазами в позвоночник.

Материалы и методы

В ходе данного исследования изучены результаты проведения ЛТ пациентам с симптомными метастазами в позвоночник, проходившим лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2022 по 2023 г. В ходе работы были выделены 2 группы пациентов. В основной группе ($n = 65$) пациентам проведена радиотерапия в режиме 25 Гр за 5 фракций с эскалацией дозы в очаге поражения до 30–35 Гр методом СИБ. Для контроля использовалась группа из 70 пациентов, лечившихся в тот же период, которым была проведена ЛТ в том же режиме (25 Гр за 5 фракций), но без применения СИБ. В рамках исследования были проанализированы следующие критерии: обезболивающий эффект ЛТ, отдаленные результаты лечения, данные контрольных рентгенологических исследований, местные рецидивы и летальность.

Критерии включения в группу: гистологически верифицированное онкологическое заболевание с метастазами в позвоночнике, наличие показаний к проведению ЛТ (болевой синдром, неврологический дефицит, угроза патологического перелома, необходимость стабилизации опухолевого роста в пораженном участке позвоночника).

Критерии исключения: недавно проведенная ЛТ в той же области (менее чем за 3 мес); статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >3 ; быстро прогрессирующий неврологический дефицит, требующий неотложной хирургической декомпрессии; метастазы высокочувствительных к ЛТ опухолей (например, лимфомы, саркомы, мелкоклеточного рака легких); невозможность пациента находиться в неподвижном состоянии во время сеанса ЛТ из-за некупируемого болевого синдрома или произвольных подергиваний мышц при неврологических нарушениях.

Для адекватной оценки пораженного участка позвоночника всем пациентам выполнялась магнитно-

резонансная томография (МРТ) всего позвоночника. Если имелись противопоказания к проведению МРТ, то наличие мягкотканного компонента метастатической опухоли и уровень стеноза позвоночного канала оценивали по данным компьютерной томографии (КТ) и/или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ.

Для оценки общего соматического статуса использовали шкалы ECOG и Карновского (Karnofsky Performance Scale). Неврологический статус пациентов оценивали по шкале Frankel (Spinal Injury – Frankel Scale), которая позволяет оценить проводниковую функцию спинного мозга. Для оценки болевого синдрома использовали шкалы R.G. Watkins и визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ), где 1–3 балла оценивались как незначительная боль, 4–6 баллов – умеренная и 7–10 баллов – сильная боль.

На основании данных КТ позвоночника оценивали стабильность позвоночного столба по шкале SINS (Spine Instability Neoplastic Score). Степень сдавления спинного мозга оценивали по шкале Bilsky. Для оценки уменьшения размера опухоли использовали критерий RECIST 1.1. Острая и подострая токсичность ЛТ оценивалась в соответствии с критериями Международной шкалы токсичности CTCAE (Common Terminology and Criteria for Adverse Events) v5.0. После завершения курса паллиативной ЛТ проводилось динамическое наблюдение за пациентами путем контрольных осмотров каждые 3 мес в течение как минимум 1 года.

Методика лучевой терапии

Объем облучения включал следующие области: GTV (gross tumour volume) – макроскопический объем метастаза, включая мягкотканый компонент; CTV (clinical target volume) – GTV + все аномальные зоны (зона отека, склероза) и предполагаемые зоны субклинического распространения опухоли; PTV₂₅ (planning target volume) – CTV + 5 мм отступа на все стороны с учетом погрешности укладки пациента.

В контрольной группе все эти объемы получали одинаковую гомогенную дозу – в РД 5 Гр до СД 25 Гр.

В основной группе в дополнение к облучению всего объема в режиме 25 Гр за 5 фракций был создан дополнительный субобъем: PTV_{30/35} с отступом 3 мм вокруг GTV, и в этом объеме СД была увеличена до 30–35 Гр за те же 5 фракций методом СИБ (рис. 1).

Обезболивающий эффект ЛТ оценивался в соответствии с критериями IBMCWP (International Bone Metastases Consensus Working Party).

1. Полный ответ: уменьшение боли до 0 баллов по ВАШ без увеличения приема анальгетиков (в эквиваленте суточной дозы морфина).
2. Частичный ответ: уменьшение боли на 2 и более баллов по ВАШ без увеличения приема анальгетиков либо уменьшение приема анальгетиков

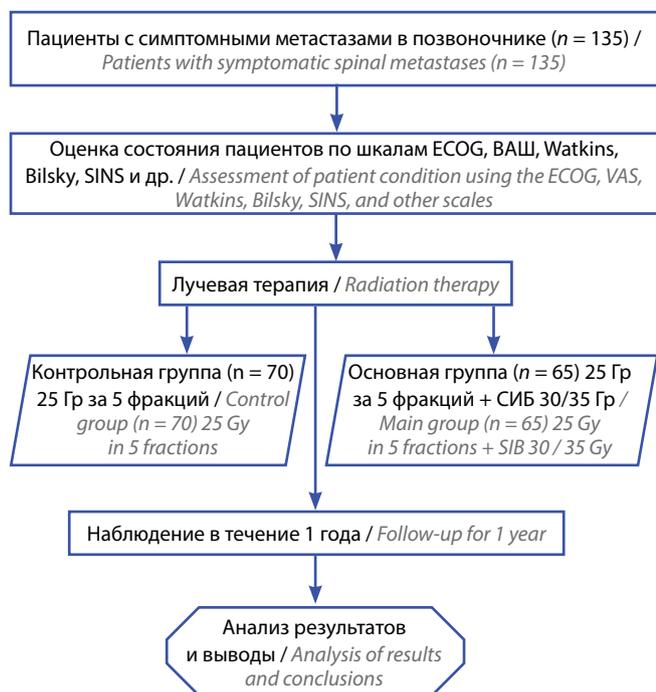


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Design of the study

на 25 % и более от исходного уровня без усиления болевого синдрома.

3. Прогрессирование болевого синдрома: увеличение болевого синдрома на 2 и более баллов в зоне лечения по сравнению с исходным уровнем боли по ВАШ (при стабильном приеме анальгетиков) либо увеличение приема анальгетиков на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем без снижения начальной интенсивности боли.
4. Неопределенный ответ: любой ответ, который не попадает под критерии полного, частичного ответа или прогрессирования боли. Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от даты окончания ЛТ до последнего контакта или смерти пациента. Локальный контроль (выживаемость без локального прогрессирования) определялся как время от окончания ЛТ до последнего наблюдения или до постановки диагноза локального прогрессирования.

Конечные точки и статистический анализ

Первичной конечной точкой исследования было уменьшение интенсивности боли на 2 и более баллов по ВАШ после ЛТ пораженного участка позвоночника. В качестве итогового результата была оценена интенсивность боли через 12 мес после завершения ЛТ.

В качестве вторичных конечных точек определены изучение лучевых реакций (через ≤ 6 нед после лечения), поздние осложнения (через ≥ 3 мес после лечения), изменения неврологического статуса, ОВ и локальный контроль в течение 1 года. Для статистических

расчетов использовали программы SPSS v.27 (SPSS Inc., США) и Microsoft Excel. С помощью критерия Колмогорова–Смирнова (при $n \geq 50$) и критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$) оценивали нормальное распределение количественных показателей. Анализ количественных показателей выполняли с использованием t -критерия Стьюдента. При ненормальном распределении количественных показателей анализ проводили с помощью U -критерия Манна–Уитни. При статистическом анализе качественных данных использовали критерий Пирсона χ^2 (при $n \geq 50$) или точный критерий Фишера (при $n \leq 50$). Кривые ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) создавали методом Каплана–Майера, а методом \log -rang-теста выполняли сравнительный анализ. Данные, полученные в результате статистической обработки, считались достоверно статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 135 пациентов с метастатическим поражением позвоночника, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (рис. 1).

По основным клиническим параметрам пациенты были сопоставимы, не отмечено статистически значимых различий между исследуемыми группами по возрасту, полу, ВАШ и по применению анальгетических средств (табл. 1).

Медиана возраста в основной группе составила 59 лет (в диапазоне от 23 до 79 лет), а в контрольной группе – 60,5 года (от 32 до 76 лет). В основной группе было 26 (40 %) мужчин и 39 (60 %) женщин. В контрольной группе – 34 (48,6 %) мужчины и 36 (51,4 %) женщины.

В нашей когорте пациентов рак молочной железы, рак легких и гепатоцеллюлярный рак являлись основными нозологическими формами, поражающими костную систему.

Оценка общего соматического состояния пациентов показала, что статус ECOG 0 в основной группе имели 4 (6,2 %) пациента, в контрольной группе – 2 (2,9 %). Статус ECOG 1 и 2 в основной группе имели 35 (53,8 %) и 22 (33,8 %) пациента соответственно, а в контрольной группе – 29 (41,4 %) и 31 (44,3 %) соответственно. Перед началом лечения в основной группе у 4 (6,2 %) пациентов был статус ECOG 3, в контрольной группе – у 8 (11,4 %). Пациентам с ECOG 4 проводить ЛТ не представлялось возможным (см. табл. 1).

Все пациенты отмечали болевой симптом разной интенсивности в области пораженного участка позвоночника. Оценка боли по ВАШ показала, что боли низкой интенсивности были у 8 (12,3 %) пациентов в основной группе и у 12 (17,1 %) в контрольной. Боль средней интенсивности отмечали 37 (56,9 %) пациентов в основной и 39 (55,7 %) в контрольной группах. На боли высокой интенсивности жаловались 20 (30,8 %) больных

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Основная группа, n (%) Main group, n (%) n = 65	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%) n = 70	p
Пол: Sex:			
мужской male	26 (40,0)	34 (48,6)	0,317
женский female	39 (60,0)	36 (51,4)	
Статус ECOG: Status ECOG:			
0	4 (6,2)	2 (2,9)	0,271
1	35 (53,8)	29 (41,4)	
2	22 (33,8)	31 (44,3)	
3	4 (6,2)	8 (11,4)	
Интенсивность боли по ВАШ: Pain intensity on the VAS scale:			
малой интенсивности (ВАШ 1–3) low intensity (VAS 1–3)	8 (12,3)	12 (17,1)	0,707
средней интенсивности (ВАШ 4–6) medium intensity (VAS 4–6)	37 (56,9)	39 (55,7)	
высокой интенсивности (ВАШ 7–10) high intensity (VAS 7–10)	20 (30,8)	19 (27,1)	
Шкала Watkins: Watkins scale:			
1	1 (1,5)	3 (4,3)	0,555
2	16 (24,6)	22 (31,4)	
3	29 (44,6)	25 (35,7)	
4	19 (29,2)	20 (28,6)	
Обезболивание: Pain relief:			
нет no	0 (0,0)	3 (4,3)	0,240
ненаркотические анальгетики non-narcotic analgesics	48 (73,8)	49 (70,0)	
наркотические анальгетики narcotic analgesics	17 (26,2)	18 (25,7)	
Шкала Frankel: Frankel scale:			
B	1 (1,5)	1 (1,4)	0,982
C	5 (7,7)	6 (8,6)	
D	16 (24,6)	19 (27,1)	
E	43 (66,2)	44 (69,2)	
Нозологическая форма первичной опухоли: Nosological form of the primary tumor:			
рак молочной железы breast cancer	17 (26,2)	22 (31,4)	0,714
рак легкого lung cancer	8 (12,3)	11 (15,7)	
рак почки kidney cancer	8 (12,3)	6 (8,6)	
ГЦР и РЖП/метастазы без выявленного первичного очага HCC and CBD/cancer of unknown primary	6 (9,2)	6 (8,6)	
Рак прямой кишки/желудка Rectal/stomach cancer	5 (7,7)	5 (7,1)	
Другие Other	21 (32,3)	20 (28,8)	

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, РЖП – рак желчных протоков.
Note. VAS – visual analog scale, HCC – hepatocellular cancer, CBD – cancer of the bile ducts.

Таблица 2. Оценка состояния позвоночника по результатам рентгенологических исследований
Table 2. The results of radiological examinations of spine

Характеристика Characteristic	Основная группа, n (%) Main group, n (%) n = 65	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%) n = 70	p
Тип деструкции: Type of destruction:			
бластический blastic	1 (1,5)	6 (8,6)	0,158
литический lytic	39 (60)	42 (60)	
смешанный mixed	25 (38,5)	22 (31,4)	
Стабильность позвоночника по шкале SINS: Spine stability on the SINS scale:			
стабильный stable	33 (50,8)	34 (48,6)	0,909
потенциально нестабильный potentially unstable	13 (20,0)	15 (21,4)	
нестабильный unstable	12 (18,5)	11 (15,7)	
состояние после укрепления позвонка the condition after strengthening the vertebra	7 (10,8)	10 (14,3)	
Степень сдавления спинного мозга по Bilsky: The degree of compression of the spinal cord according to Bilsky:			
0	8 (12,3)	13 (18,6)	0,177
1a	18 (27,7)	12 (17,1)	
1b	15 (23,1)	20 (28,6)	
1c	13 (20,0)	6 (8,6)	
2	8 (12,3)	14 (20)	
3	3 (4,6)	5 (7,1)	

в основной группе и 19 (27,1 %) – в контрольной (см. табл. 1).

Согласно шкале Watkins уровень боли в 1 балл был зарегистрирован у 1 (1,5 %) пациента в основной группе и у 3 (4,2 %) пациентов в контрольной. Болевой синдром, соответствующий 2–3 баллам по этой же шкале, наблюдался у 45 (69,2 %) пациентов основной группы и у 47 (67 %) – контрольной. Плохо контролируемый болевой синдром (4 балла по Watkins) отмечался у 19 (29,2 %) пациентов основной группы и у 20 пациентов (28,6 %) – контрольной (см. табл. 1).

У 23 (35,4 %) пациентов основной группы наблюдались неврологические осложнения, вызванные сдавлением спинного мозга опухолью (парез, нарушения чувствительности и др.), среди них у 4 пациентов был нарушен контроль над органами малого таза. В контрольной группе неврологические осложнения выявлены у 26 (37,1 %) пациентов, из которых у 7 пациентов также были нарушения функции органов малого таза. Ниже приведены результаты оценки состояния позвоночника по результатам рентгенологических исследований (табл. 2).

Как видно из табл. 2, метастазы в позвоночник в большинстве случаев имели литический или смешанный характер: в 64 (98,5 %) случаях в основной

группе и в 64 (91,4 %) случаях в контрольной группе. Оценка стабильности позвоночника по шкале SINS показала, что в обеих группах у половины пациентов позвоночник был в механически стабильном состоянии, в то время как у остальных пациентов рентгенологические исследования показали возможную нестабильность или наличие нестабильности позвоночника.

Более 80 % пациентов обеих групп имели компрессию спинного мозга различной степени тяжести. Сдавнение эпидурального пространства низкой и средней степени (по классификации Bilsky 1a, 1b и 1c) наблюдалось у 46 (70,8 %) пациентов основной группы и у 38 (54,3 %) – контрольной. Сдавнение высокой степени (II–III степень по Bilsky) выявлено у 11 (16,9 %) пациентов основной группы и у 19 (27,1 %) – контрольной.

Непосредственные результаты лучевой терапии и лучевые реакции

До начала ЛТ в основной группе средняя интенсивность боли составила 5,57 балла (стандартное отклонение (СО) 1,83 балла) по ВАШ, в последний день курса лечения – 4,71 (СО 1,83) балла. В контрольной группе этот показатель составлял 5,3 (СО 1,64) балла до лечения и 4,5 (СО 2,0) балла после лечения.

Клинически значимое уменьшение боли наблюдалось в обеих группах у 21 пациента (32,3 % в основной и 30 % – в контрольной). У остальных пациентов к концу лечения интенсивность боли не изменилась (рис. 2).

Отдаленные результаты лучевой терапии метастазов в позвоночник

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 11 мес в обеих группах. В основной группе 7 (10,8 %) и в контрольной 8 (11,4 %) пациентов

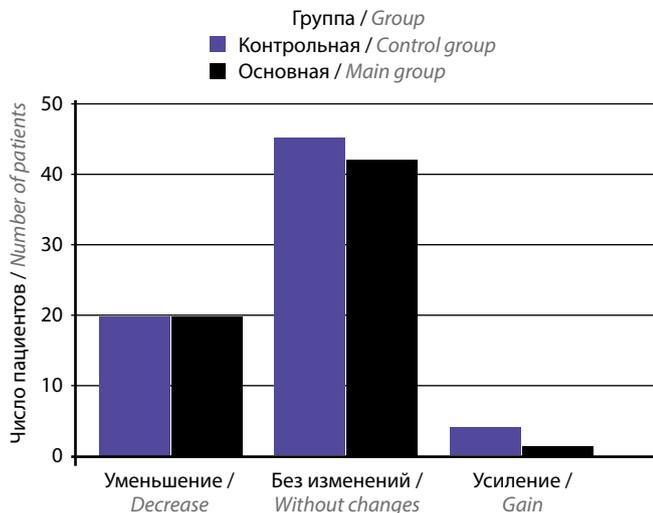


Рис. 2. Показатели непосредственного анальгетического эффекта лучевой терапии в основной и контрольной группах
Fig. 2. Pain response rates after treatment in the main and control groups

не достигли 3-месячной ОВ ($p = 0,935$). Уменьшение боли было отмечено у 50 (76,9 %) пациентов основной группы и у 49 (70 %) – контрольной ($p = 0,382$). Полный ответ на ЛТ отмечен у 26 (40 %) пациентов основной группы и у 17 (24,3 %) – контрольной ($p = 0,089$).

Через 6 мес после ЛТ ОВ составила 73,8 % ($n = 48$) в основной группе и 75,7 % ($n = 53$) – в контрольной ($p = 0,803$). Клинический ответ на лечение (уменьшение боли) составил 87,5 % ($n = 42$) в основной группе, при этом полный ответ был у 26 (54,2 %) пациентов. В контрольной группе 43 (81,1 %) пациента отметили снижение болевого синдрома, из которых у 20 (37,7 %) был полный ответ на лечение. Различия в общем и полном ответах не достигло статистической значимости ($p = 0,425$ и $p = 0,139$ соответственно).

После некоторого улучшения состояния у 1 пациента (2,1 %) в основной группе и у 6 (11,3 %) в контрольной наблюдался возврат болевого синдрома ($p = 0,124$). Одногодичная ОВ пациентов составила 33,8 % ($n = 22$) в основной группе и 41,4 % ($n = 29$) – в контрольной ($p = 0,855$).

При оценке клинического эффекта через год после радиотерапии было отмечено, что у 19 пациентов (86,3 %) в основной группе наблюдалось уменьшение болевого синдрома, при этом полное купирование боли наблюдалось у 14 (63,6 %) пациентов. В контрольной группе у 22 (75,8 %) пациентов также наблюдалось значительное уменьшение болевого синдрома. Полный ответ на лечение был у 18 (62,1 %) пациентов (табл. 3).

Таблица 3. Показатели обезболивающего эффекта лучевой терапии через 12 мес после радиотерапии

Table 3. Pain response 12 months after radiotherapy

Характеристика / Characteristic	Основная группа, n (%) / Main group, n (%)	Контрольная группа, n (%) / Control group, n (%)	p
Число выживших / The number of survivors	22 (33,8)	29 (41,4)	0,364
Средний балл по визуальной аналоговой шкале и стандартное отклонение / Visual analog scale average and standard deviation	1,32 (2,16)	1,62 (2,63)	0,852
Уменьшение боли / Pain reduction	19 (86,3)	22 (75,8)	0,483
Полный эффект / Full effect	14 (63,6)	18 (62,1)	1,0
Без изменений / Without changes	2 (9,1)	5 (17,2)	0,684
Усиление боли / Increased pain	1 (4,5)	2 (6,9)	1,0
Рецидив болевого синдрома / Recurrence of pain syndrome	1 (4,5)	6 (20,7)	0,124
Продолженный рост метастаза / Continued growth of metastasis	0 (0)	1 (3,4)	1,0

Средняя интенсивность болевого синдрома по ВАШ составила 1,32 в основной группе и 1,62 – в контрольной (рис. 3, 4).

Среднее время достижения максимального обезболивающего эффекта было схожим между двумя группами: 3,27 мес в основной группе и 3,44 мес – в контрольной. Через год после лечения рецидив боли наблюдался у 1 пациента в основной группе и у 6 пациентов – в контрольной.

На протяжении всего периода наблюдения рецидив болевого синдрома после лечения был выявлен у 2 (3,0 %) пациентов в основной группе и у 10 (14,2 %) – в контрольной (рис. 5). Разница в показателях выживаемости без рецидива болевого синдрома является статистически значимой ($p = 0,031$).

Также за период наблюдения продолженный рост метастаза в зоне облучения рентгенологическими методами диагностирован у 4 (5,7 %) пациентов в контрольной группе, тогда как в основной группе таких случаев не было. Тем не менее разница не достигла статистической значимости ($p = 0,059$).

Купирование неврологических нарушений

Если у 33,8 % пациентов основной группы и 37,1 % контрольной группы до ЛТ были неврологические расстройства, связанные с метастатическим поражением

позвоночника, то после лечения у 20 % пациентов основной группы и у 17,1 % контрольной группы наблюдались положительные неврологические изменения ($p = 0,803$). Неврологические осложнения (парезы, парестезии) полностью исчезли у 10,8 % пациентов основной и у 8,6 % контрольной группы.

Лучевые реакции и поздние осложнения

Реакции, возникающие во время курса ЛТ и на протяжении 3 мес после его окончания, принято считать ранними. Нами был проведен сравнительный анализ лучевых реакций между 2 группами, наиболее актуальные данные представлены в табл. 4.

Как представлено в сводной таблице, при сравнительном анализе лучевых реакций между группами исследования и контроля не было получено достоверной разницы. Обращает на себя внимание отсутствие реакций IV степени и выше как в основной, так и в контрольной группах. Токсичность III степени была зарегистрирована только у 1 пациента в основной группе в виде усиления боли до 7 баллов по ВАШ.

В обеих группах не наблюдалось положительной или отрицательной динамики неврологического статуса во время и непосредственно после ЛТ.

Наиболее частой реакцией, наблюдаемой после ЛТ и существенно влияющей на качество жизни пациентов,

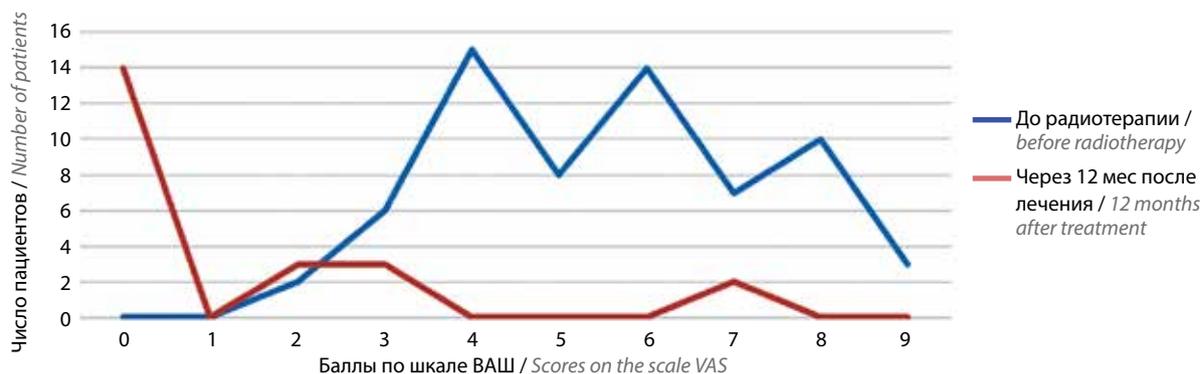


Рис. 3. Показатели уровня боли по визуальной аналоговой шкале до и через 12 мес после проведения радиотерапии (основная группа)

Fig. 3. Pain response on the visual analog scale by evaluable patient population before and 12 months after radiotherapy (main group)

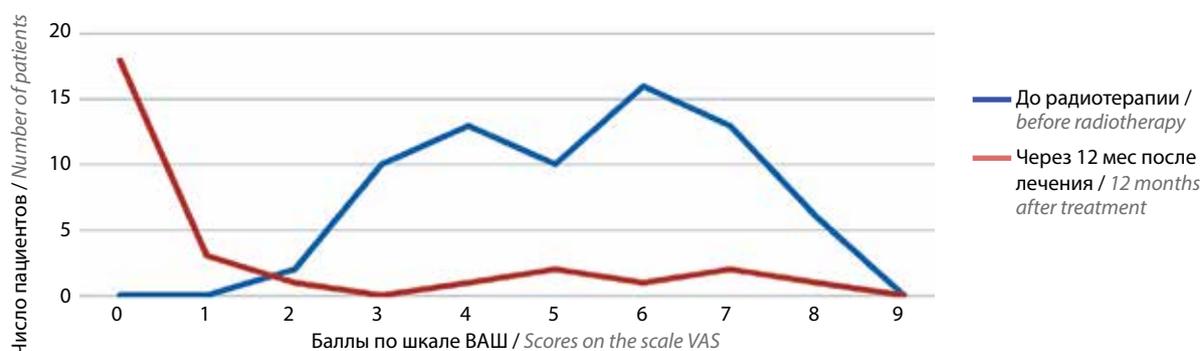


Рис. 4. Показатели уровня боли по визуальной аналоговой шкале до и через 12 мес после проведения радиотерапии (контрольная группа)

Fig. 4. Pain response on the visual analog scale by evaluable patient population before and 12 months after radiotherapy (control group)

Таблица 4. Сравнение лучевых реакций между основной и контрольной группами

Table 4. Comparison of radiation reactions between the main and control groups

Показатель Indicator	Основная группа, n (%) Main group, n (%)	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	p
Усиление болевого синдрома: Increased pain syndrome:			
3	0 (0)	1 (1,42)	0,347
2	1 (1,53)	2 (2,85)	
Тошнота: Nausea:			
1	3 (4,6)	5 (7,1)	0,534
Лучевой эзофагит (у пациентов, у которых пищевод находился в зоне облучения): Radiation esophagitis (in patients whose esophagus was in the radiation zone):			
1 (асимптоматическое течение) 1 (asymptomatic flow)	нет данных no data	нет данных no data	0,508
2	15 (42,85)	12 (38,7)	
Лучевой дерматит: Radiation dermatitis:			
1	5 (7,7)	3 (4,28)	0,283
2	2 (3,0)	1 (1,42)	

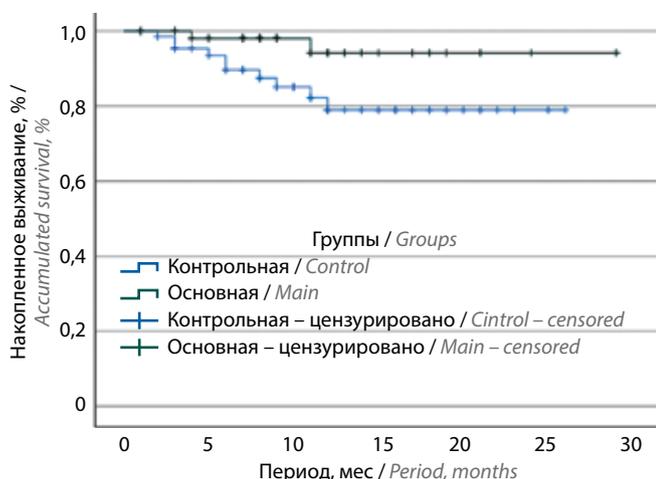


Рис. 5. Выживаемость пациентов без рецидива болевого синдрома

Fig. 5. Pain-free survival after treatment

был лучевой эзофагит. Анализ планов ЛТ показал, что у 35 (53,8 %) пациентов основной группы и у 31 (44,2 %) пациента контрольной группы часть пищевода находилась в зоне лучевого воздействия. Впоследствии в основной группе у 15 (42,85 %) и в контрольной группе у 12 (38,7 %) пациентов развился эзофагит II степени тяжести. Разница тем не менее не достигла статистической значимости ($p = 0,508$). Медиана продолжительности лучевого эзофагита составила 2,5 нед в основной группе и 2 нед в контрольной группе ($p = 0,214$). Поскольку согласно критериям СТСАЕ v5 эзофагит I степени протекает бессимптомно, без клинических проявлений и его диагностика возможна только с помощью эзофагоскопии, в нашу задачу не входила оценка частоты возникновения лу-

чевого эзофагита I степени. Ни у одного из пациентов не было эзофагита выше II степени.

Также у 5 (7,7 %) пациентов в основной группе и у 3 (4,28 %) в контрольной наблюдался лучевой дерматит I степени. Лучевой дерматит II степени отмечен у 2 (3 %) пациентов в основной группе (табл. 4) и у 1 (1,42 %) – в контрольной, при этом различие не являлось достоверным ($p = 0,283$). Продолжительность лучевых реакций составляла 3–4 нед.

Анализ показателей поздних осложнений не выявил статистически достоверных различий между группами: после ЛТ в течение всего периода наблюдения, по данным контрольных рентгенологических исследований, у 6 (9,2 %) пациентов в основной группе и у 5 (7,1 %) в контрольной отмечалось появление патологического перелома позвоночника в зоне облучения или ухудшение степени имеющегося до ЛТ перелома. Стоит отметить, что образование нового перелома позвоночника наблюдалось только в основной группе у 2 (3 %) пациентов ($p = 0,139$). Ни у одного пациента в обеих группах не наблюдалось случаев лучевой миелопатии спинного мозга.

Обсуждение

Наше исследование является одним из немногих, где изучаются результаты ЛТ с использованием СИБ при лечении метастазов в позвоночник. Хотя в других опубликованных статьях, посвященных применению СИБ, режимы фракционирования варьируются в зависимости от исследования, результаты нашего лечения соответствуют данным других авторов. Сравнительные данные с другими исследованиями, такими как работа D. Lubgan и соавт. [19], показывают, что ЛТ

с применением СИБ может обеспечивать высокие показатели локального контроля. Работа данных авторов, опубликованная в 2014 г., была посвящена изучению результатов ЛТ метастазов в позвоночник в режиме 32 Гр за 12 фракций с интегрированной СД до 42 Гр. Локальный контроль за 24 и 48 мес составил 93 %. У 1 (3 %) пациента через 4 мес после ЛТ развился патологический перелом в теле позвонка L4.

Результаты лечения костных метастазов, представленные V. Potkrajcic и соавт. [20], а также в работе M. Guckenberger и соавт. [22], подчеркивают разнообразие подходов в режиме фракционирования и их влияние на клинические исходы, включая болевой эффект. Режим ЛТ 30 Гр за 10 фракций с интегрированным бустом на макроскопический очаг поражения в РД 4 Гр до СД 40 Гр показал обезболивающий эффект у 69,2 % пациентов. Одногодичный локальный контроль и одногодичная выживаемость без прогрессирования составили $90,0 \pm 6,7$ % и $33,3 \pm 11,6$ % соответственно. У 36 % пациентов отмечена острая токсичность I степени, которая включала тошноту, эритему, эзофагит, гастроинтестинальную и урологическую токсичность [20].

Исследование, проведенное M. Guckenberger и соавт., показало, что режим фракционирования не оказывал значительного влияния на частоту и продолжительность обезболивания. Результаты проспективного исследования II фазы, опубликованные в 2021 г., были посвящены ЛТ спинальных метастазов в 2 режимах фракционирования [22]. Пациенты с высокими показателями ожидаемой продолжительности жизни ($n = 32$) получали радиотерапию в режиме РД 3 Гр до СД 30 Гр + СИБ в РД 4,85 Гр до СД 48,5 Гр. Пациенты со средними показателями ожидаемой продолжительности жизни получали лечение в режиме 5 фракций по 4 Гр + СИБ по 7 Гр. Обезболивающий эффект наблюдался в 82 % случаев и оставался стабильным в течение 12 мес. Режим фракционирования не влиял на частоту и продолжительность обезболивания. Также была проведена оценка отдаленных осложнений: у 1 пациента наблюдалась индукция кожи I степени, у 8 (14 %) пациентов отмечено дальнейшее прогрессирование уже имевшегося патологического перелома позвоночника, у 12 (21 %) пациен-

тов развился новый патологический перелом после радиотерапии.

Отсутствие серьезных поздних токсичностей в аспектах радиационно-индуцированной миелопатии и плексопатии в рассматриваемых исследованиях также важно, так как может указать на относительную безопасность применения СИБ в пределах используемых режимов фракционирования. Результаты нашего исследования показали более низкую частоту рецидивов болевого синдрома в группе с использованием СИБ, что, безусловно, подчеркивает его потенциальную эффективность и открывает возможности для более широкого применения этой методики в клинической практике.

Ограничения проведенного исследования

Субъективность оценки боли. Использование ВАШ для измерения болевых ощущений является общепринятой практикой, однако данный метод зависит от индивидуального восприятия и интерпретации пациента. Это может привести к существенным вариациям в отчетах о болевом синдроме, что снижает объективность полученных результатов.

Гетерогенность исследуемой когорты. В исследование были включены пациенты с различными гистологическими формами метастазов. Несмотря на то что однофакторный анализ не выявил значительного влияния гистологической формы на результаты, следует учитывать, что разные типы опухолей могут по-разному реагировать на ЛТ, особенно в зависимости от степени их злокачественности.

Необходимость в дальнейших исследованиях. Для повышения надежности полученных данных и их интерпретации необходимы накопление большего объема материала и проведение более масштабных сравнительных исследований.

Заключение

При ЛТ метастазов в позвоночник увеличение дозы облучения в зоне макроскопического поражения с использованием метода СИБ способствует достижению более устойчивого обезболивающего эффекта. При этом такой подход не повышает риски развития лучевых осложнений и может стать возможной альтернативой СЛТ для определенной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsukamoto S., Kido A., Tanaka Y. et al. Current overview of treatment for metastatic bone disease. *Curr Oncol* 2021;28(5):3347–72. DOI: 10.3390/curroncol28050290
2. Ong W.L., Wong S., Soliman H. et al. Radiation myelopathy following stereotactic body radiation therapy for spine metastases. *J Neurooncol* 2022;159(1):23–31. DOI: 10.1007/s11060-022-04037-0
3. Dheerendra P., Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005;6(1):15–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01709-7
4. Feng W., Hao Z., Li Y. et al. Epidemiological characteristics of 1196 patients with spinal metastases: a retrospective study. *Orthop Surg* 2019;11(6):1048–53. DOI: 10.1111/os.12552
5. Shibata H., Kato S., Sekine I. et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. *ESMO Open* 2016;1(2):e000037. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000037
6. Hoskin P.J., Grover A., Bhana R. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003;68(2):175–80. DOI: 10.1016/s0167-8140(03)00191-9
7. Chow E., Zeng L., Salvo N. et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112–24. DOI: 10.1016/j.clon.2011.11.004
8. Maranzano E., Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):959–67. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00572-g
9. Alcorn S., Cortés Á.A., Bradfield L. et al. External beam radiation therapy for palliation of symptomatic bone metastases: an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2024;14(5):377–97. DOI: 10.1016/j.prro.2024.04.018
10. Rades D., Stalpers L.J., Veninga T. et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3366–75. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.754
11. Katagiri H., Takahashi M., Inagaki J. et al. Clinical results of nonsurgical treatment for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1127–32. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00288-0
12. Martin A., Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clin Oncol* 2010;22(3):157–72. DOI: 10.1016/j.clon.2009.12.003
13. Anderson A.B., Wedin R., Fabbri N. et al. External validation of PATHFx version 3.0 in patients treated surgically and non-surgically for symptomatic skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2020;478(4):808–18. DOI: 10.1097/corr.0000000000001081
14. Laufer I., Rubin D.G., Lis E. et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 2013;18(6):744–51. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0293
15. Lutz S., Berk L., Chang E. et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):965–76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026
16. Lutz S., Balboni T., Jones J. et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4–12. DOI: 10.1016/j.prro.2016.08.001
17. Husain Z.A., Sahgal A., De S.A. et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Sp* 2017;27(3):295–302. DOI: 10.3171/2017.1.SPINE16684
18. Myrehaug S., Sahgal A., Hayashi M. et al. Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review. *J Neurosurg Spine* 2017;27(4):428–35. DOI: 10.3171/2017.2.SPINE16976
19. Lubgan D., Ziegler A., Semrau S. et al. Effective local control of vertebral metastases by simultaneous integrated boost radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2015;191(3):264–71. DOI: 10.1007/s00066-014-0780-4
20. Potkrajcic V., Mueller A.C., Frey B. et al. Dose-escalated radiotherapy with simultaneous integrated boost for bone metastases in selected patients with assumed favourable prognosis. *Radiol Oncol* 2022;56(4):515–24. DOI: 10.2478/raon-2022-0053
21. Lee Y.K., Bedford J.L., McNair H.A. et al. Comparison of deliverable IMRT and VMAT for spine metastases using a simultaneous integrated boost. *Br J Radiol* 2013;86(1022):20120466. DOI: 10.1259/bjr.20120466
22. Guckenberger M., Mantel F., Sweeney R.A. et al. Long-term results of dose-intensified fractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for painful spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(2):348–57. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.045

Благодарности

Авторы выражают благодарность д.м.н., проф. С.И. Ткачеву за существенный вклад в работу над концепцией и к.м.н. В.А. Иванову за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

Acknowledgments

The authors would like to thank S.I. Tkachev, PhD, for his significant contribution to the work on the concept, and V.A. Ivanov, PhD, for scientific advice and corrections during the writing process.

Вклад авторов

Ш.Ш. Ханходжаев: написание текста статьи, сбор и обработка статистических данных;
М.В. Черных: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
И.М. Лебеденко, Е.О. Санникова: подбор группы больных, редактирование статьи;
Д.И. Федосеенко: ведение больных, создание базы данных.

Authors' contributions

Sh.Sh. Khankhodjaev: writing the text of the article, collection and processing of statistical data;
M.V. Chernykh: development of the concept and design of the study, article editing, approval of the final version of the article;
I.M. Lebedenko, E.O. Sannikova: selection of a group of patients, article editing;
D.I. Fedoseenko: patient management, database creation.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ш.Ш. Ханходжаев / Sh.Sh. Khankhodjaev: <https://orcid.org/0009-0007-4553-7070>

М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

И.М. Лебедеенко / I.M. Lebedenko: <https://orcid.org/0000-0003-0634-7841>

Д.И. Федосеенко / D.I. Fedoseenko: <https://orcid.org/0000-0001-5231-9927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights

All patients signed informed consent to participate in the study.

Гигантская гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (клиническое наблюдение)

С.А. Звезда¹, О.Ю. Емельянова¹, Н.М. Фёдоров², Е.М. Франк¹, Д.Г. Димитриади¹

¹ГМУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Сергей Александрович Звезда doctor.zvezda@gmail.com

Введение. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее часто встречающиеся мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта, хотя они составляют лишь 1–2 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто ГИСО встречаются в возрасте от 40 до 80 лет и располагаются преимущественно в желудке. Несмотря на низкую частоту метастазирования, ГИСО могут распространяться на соседние ткани, вызывая значительные клинические симптомы. Диагностика этих опухолей сложна и основывается на микроскопических и иммуногистохимических исследованиях. В данной работе мы приводим клинический случай пациентки с ГИСО желудка гигантских размеров и хотим отметить важность своевременной и правильной постановки диагноза для проведения радикального хирургического вмешательства.

Клинический случай. Пациентка Н., 59 лет, обратилась в медицинский центр с диагнозом «новообразование забрюшинного пространства», обнаруженным в ходе обследования после выявленной тахикардии. Ультразвуковое исследование и дальнейшая диагностика выявили крупное неомогенное образование, тесно прилегающее к стенке желудка. Первоначальные биопсии не дали достаточного материала для анализа, поэтому выполнена диагностическая лапароскопия, подтвердившая наличие многоузловой опухоли, соответствующей ГИСО с высоким злокачественным потенциалом. Пациентке назначили таргетную терапию иматинибом, однако улучшения не было. В связи с этим проведены атипичная резекция желудка и дистальная панкреатоспленэктомия. После операции был подтвержден диагноз ГИСО. На сегодняшний день пациентка продолжает таргетную терапию иматинибом, признаков рецидива и прогрессирования не выявлено.

Заключение. Данный случай подчеркивает сложность лечения пациентов с ГИСО, особенно в контексте генетических особенностей опухоли. Успешное выполнение хирургического вмешательства в лечение ГИСО желудка является ключевым, когда таргетная терапия оказывается неэффективной. Результаты подчеркивают важность индивидуализированного подхода к лечению подобных опухолей, обязательное выполнение молекулярных исследований (*c-KIT*, *PDGFRA*). Несмотря на то что адьювантное лечение иматинибом эффективно для пациентов с мутациями в генах *KIT*, *PDGFRA*, его польза отсутствует у пациентов без таких мутаций или с мутациями, вызывающими резистентность к терапии. Это подчеркивает значимость индивидуального подхода в выборе стратегии лечения.

Ключевые слова: ГИСО, диагностика, хирургическое лечение, таргетная терапия

Для цитирования: Звезда С.А., Емельянова О.Ю., Фёдоров Н.М. и др. Гигантская гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (клиническое наблюдение). Хирургия и онкология 2025;15(1):83–90.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-83-90>

Giant gastric gastrointestinal stromal tumor (clinical case)

S.A. Zvezda¹, O. Yu. Emelyanova¹, N.M. Fedorov², E.M. Frank¹, D.G. Dimitriadi¹

¹Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Sergey Alexandrovich Zvezda doctor.zvezda@gmail.com

Background. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most prevalent mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract, although they account for only 1–2 % of all malignant tumors in the gastrointestinal tract. GISTs

most commonly occur in individuals aged 40 to 80 and are primarily located in the stomach. Despite their low metastatic rate, GISTs can invade adjacent tissues, leading to significant clinical symptoms. Diagnosing these tumors is challenging and relies on microscopic and immunohistochemical examinations. This paper presents a clinical case of a patient with a giant gastric GIST, highlighting the importance of timely and accurate diagnosis for radical surgical intervention.

Clinical case. A 59-year-old female patient, referred to as Patient N., presented to the medical center with a retroperitoneal mass that was discovered during an evaluation after an episode of detected tachycardia. Ultrasonography and further diagnostic imaging revealed a large, heterogeneous mass closely adhering to the gastric wall. Initial biopsies did not yield sufficient material for analysis, prompting a diagnostic laparoscopy, which confirmed the presence of a multinodular tumor consistent with a gastrointestinal stromal tumor (GIST) with high malignant potential. The patient was initiated on targeted therapy with Imatinib, but showed no signs of improvement. Consequently, an atypical gastrectomy and distal pancreateosplenectomy were performed. Post-operative confirmation of the GIST diagnosis was obtained. The patient continues with Imatinib targeted therapy to this day, with no signs of recurrence or disease progression observed.

Conclusion. This case highlights the complexity of treating patients with GISTs, particularly in the context of the tumor's genetic characteristics. Successful surgical intervention in the treatment of gastric GISTs is crucial when targeted therapy proves ineffective. The results emphasize the importance of a personalized approach to treating such tumors, including mandatory molecular testing (*c-KIT*, *PDGFRA*). Although adjuvant treatment with imatinib is effective for patients with mutations in the *KIT* and *PDGFRA* genes, its benefits are lacking in patients without such mutations or with mutations causing resistance to therapy. This underscores the significance of an individualized approach in selecting a treatment strategy.

Keywords: GIST, diagnosis, surgical treatment, targeted therapy

For citation: Zvezda S.A., Emelyanova O.Yu., Fedorov N.M. et al. Giant gastric gastrointestinal stromal tumor (clinical case). *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(1):83–90. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-1-83-90>

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее распространенные мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), составляют 1–2 % всех злокачественных новообразований ЖКТ [1, 2]. ГИСО чаще всего диагностируются у пациентов в возрасте от 40 до 80 лет, средний возраст составляет 58 лет. Эти опухоли относятся к категории субмукозных новообразований, которые могут распространяться на серозную оболочку и соседние ткани и структуры, однако редко метастазируют в лимфатические узлы или за пределы брюшной полости. ГИСО могут располагаться в любом отделе ЖКТ, однако наибольшее их количество выявляется в желудке (60 %), в тощей и подвздошной кишках (30 %), а также в двенадцатиперстной кишке (5 %) и толстой кишке (<5 %). Клинические симптомы зависят от размера опухоли и особенностей ее роста, но чаще всего они проявляются желудочно-кишечными кровотечениями, болью, вздутием живота, обструкцией и ощущением быстрого насыщения. Небольшие опухоли размером <2 см, как правило, обнаруживаются случайно – в ходе абдоминальных операций, при использовании методов визуализации или во время эндоскопии [3].

Номенклатура и классификация желудочно-кишечных мезенхимальных опухолей развивались в течение последних двух десятилетий, и ГИСО теперь признаются отдельной подгруппой мезенхимальных опухолей ЖКТ, которые развиваются из интерстициальных клеток Кахалы или их предшественников, podobных стволовым клеткам [4].

Диагноз ГИСО основывается на данных световой микроскопии и иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Морфологически большинство ГИСО

состоит из веретенообразных клеток (20–30 %), преимущественно из эпителиоидных клеток. ИГХ-исследование должно быть выполнено без демаскировки антигенов, поскольку это может привести к ложноположительному результату CD117-окрашивания [5].

Исследования, посвященные молекулярной эпидемиологии ГИСО, весьма ограничены. Тем не менее имеющиеся данные указывают на то, что заболеваемость ГИСО с мутациями в гене *KIT* составляет 8 случаев на 1 млн человек в год в большинстве регионов. Напротив, заболеваемость ГИСО с мутациями в гене *PDGFRA* составляет менее 3 случаев на 1 млн человек в год, а других форм ГИСО – менее 1 случая на 1 млн человек в год. Точные показатели заболеваемости ГИСО у пациентов с наследственной предрасположенностью остаются неизвестными. На данный момент факторы риска для ГИСО не установлены. Самым распространенным, хотя и крайне редким, известным фактором риска является семейная предрасположенность, обусловленная наследственными мутациями в генах *KIT* или *PDGFRA* [6, 7].

Более 95 % ГИСО имеют мутацию *c-Kit*, которую можно оценить с помощью положительного ИНС-окрашивания для кластера дифференцировки CD117. Кроме того, ГИСО обычно положительны для CD34 и обнаруживаются на DOG1 [8].

Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует особенности диагностики и лечения ГИСО желудка.

Клинический случай

Пациентка Н., 59 лет, обратилась в многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город» в Тюмени с предварительным диагнозом «новообразование забрюшинного пространства».

Анамнез заболевания. В декабре 2021 г. пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства для проведения вакцинации от COVID-19. При осмотре врач-терапевт выявил тахикардию. В связи с этим было рекомендовано дополнительное обследование, в результате ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило образование в левом подреберье размером до 13 см. Для дальнейшей консультации пациентка направлена на консультацию к хирургу-онкологу.

Анамнез жизни. Без особенностей.

Физикальное обследование. Общее состояние удовлетворительное, питание нормальное, кожные покровы теплые и розового цвета. Дыхание через нос свободное, с частотой 16 дыхательных движений в мин. Грудная клетка не деформирована, дыхание везикулярное, хрипов нет. Молочные железы симметричные, без уплотнений, выделений из сосков нет. Кровообращение: тоны сердца приглушенные, сердечный ритм правильный, частота сердечных сокращений – 94/мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Органы пищеварения: язык влажный, не обложен, живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги. Стул регулярный. Мочевыделительная система: почки не пальпируются, мочеиспускание свободное и безболезненное. Ректальное обследование: без патологии. Лабораторные данные: без отклонений от нормальных значений.

Инструментальные исследования

Эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия патологии не выявили.

Компьютерная томография органов грудной клетки, малого таза: без патологии.

Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием показала наличие опухоли в желудке. Опухоль расположена в кардиальном отделе и верхней трети тела желудка, преимущественно по задней и медиально-боковой стенкам, и имеет эндофитный характер роста, неправильной формы с неровными полициклическими контурами (размеры 167 × 9 × 137 мм). В ее структуре по периферии видны кистозные и кальциевые включения. По левому краю опухоль граничит с воротами селезенки, охватывая муфтообразно короткие питающие желудочные артерии и частично левую желудочно-сальниковую артерию. Нижняя часть опухоли отодвигает вперед ствол селезеночной вены, артерии и хвост поджелудочной железы, не затрагивая их, но поражает мелкие короткие соединительные артерии ворот селезенки. С медиальной стороны опухоль примыкает к ножкам левого надпочечника, смещая их центрально, однако не проникая в них (рис. 1, 2).

После выполнения всех обследований пациентку пригласили на онкологический консилиум. В ходе консилиума

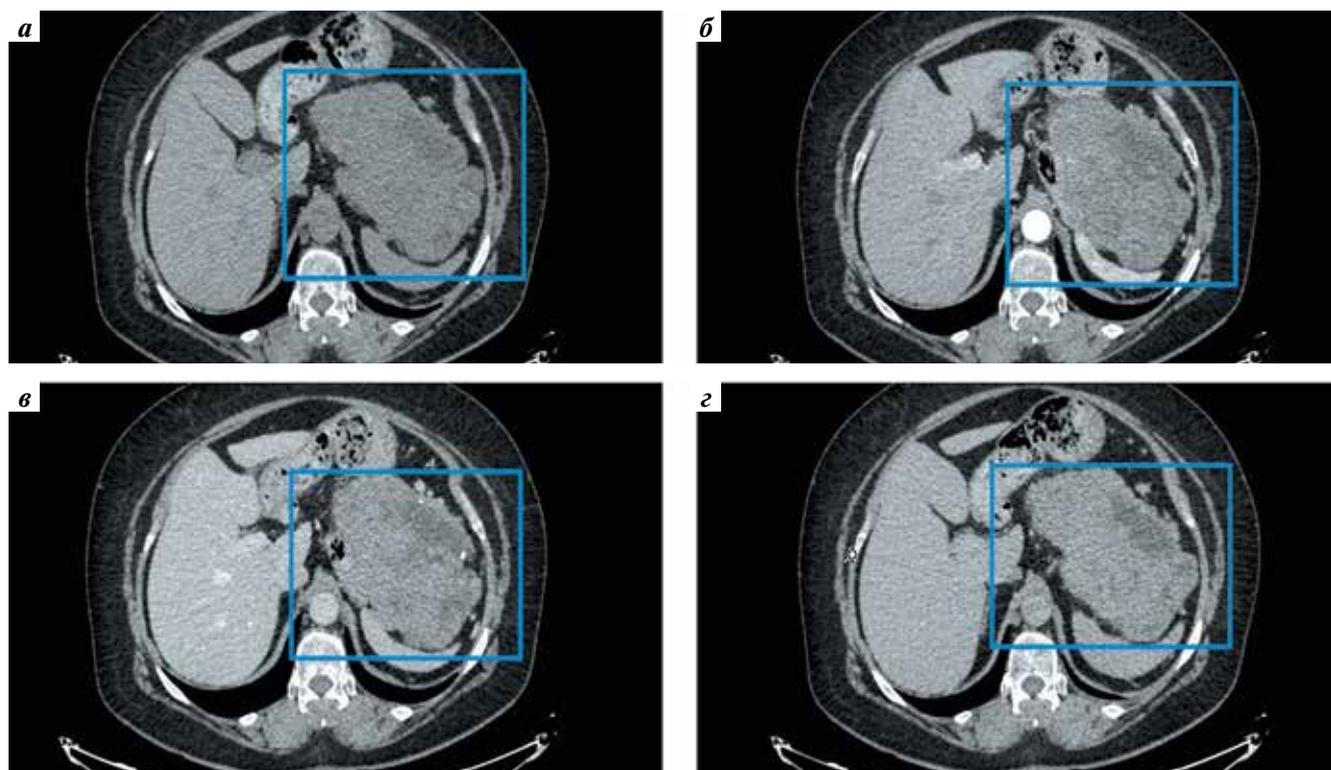


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости с динамическим контрастным усилением раствором Ультравист (370 мг йода/мл), 100 мл. Аксиальные срезы, патология отмечена рамкой: а – нативная фаза, б – артериальная фаза, в – венозная (паренхиматозная) фаза, г – отсроченная фаза

Fig. 1. Computed tomography of the abdominal organs with dynamic contrast amplification by Ultravist (370 mg iodine/ml), 100 ml. Axial slices with pathology highlighted by a frame: а – native phase, б – arterial phase, в – venous (parenchymal) phase, г – delayed phase

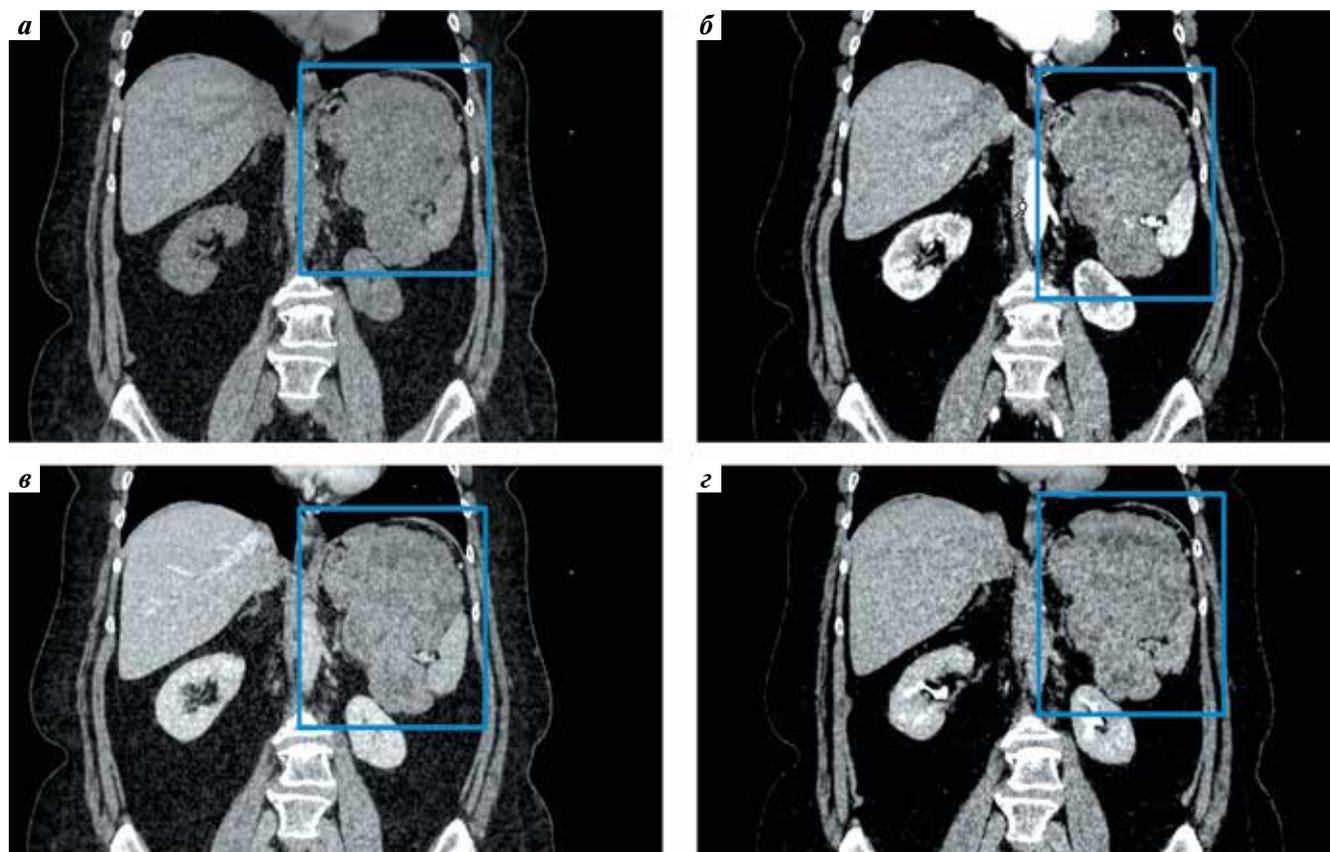


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости с динамическим контрастным усилением раствором Ультравист (370 мг йода/мл), 100 мл. Коронарные срезы, патология отмечена рамкой: а – нативная фаза, б – артериальная фаза, в – венозная (паренхиматозная) фаза, г – отсроченная фаза

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal organs with dynamic contrast amplification by Ultravist (370 mg iodine/ml), 100 ml. Coronary sections, pathology is marked with a frame: a – native phase, б – arterial phase, в – venous (parenchymal) phase, г – delayed phase

было принято решение о проведении эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) с биопсией опухоли.

Протокол ЭУС. Ультразвуковое сканирование выявило в кардиальном отделе и верхней трети тела желудка негетерогенное, гипозхогенное солидное образование крупных размеров с неровными контурами и анэхогенными включениями, которое интимно прилегает к стенке желудка. Под ЭУС-навигацией из просвета желудка была выполнена пункция образования биопсийными щипцами MTW, однако количество полученного материала оказалось недостаточным для выполнения морфологического исследования.

Учитывая сложность морфологической верификации, принято решение о проведении диагностической лапароскопии с биопсией опухоли. При осмотре брюшной полости выявлено, что практически всю большую кривизну желудка, начиная от пищевода до антрального отдела, занимает многоузловая опухоль. Выполнена биопсия. Морфологическое исследование показало фрагмент опухолевой ткани, представленный вытянутыми веретеновидными клетками с вытянутыми ядрами, наличием митозов до 5 на 50 полей зрения и формированием опухолевыми клетками переплетающихся пучков. Картина больше соответствует ГИСО с высоким риском

злокачественного потенциала. ИГХ-исследование выявило экспрессию опухолевыми клетками маркеров CD117, DOG1 и SMA. Индекс пролиферативной активности Ki67 составил 3 %.

На консилиуме принято решение о назначении неоадьювантной таргетной терапии препаратом иматиниб в дозировке 400 мг/сут с последующим рассмотрением возможности хирургического вмешательства. Через 3 мес терапии, при отсутствии ожидаемого эффекта, доза препарата была увеличена до 800 мг/сут. Однако контрольное обследование, проведенное спустя 3 мес, не выявило существенной динамики. Учитывая отсутствие положительной динамики от лечения, принято решение о хирургическом лечении.

Протокол операции. Выполнена верхнесрединная лапаротомия с переходом в левую подреберную область. В брюшной полости между желудком и поджелудочной железой имеется опухоль, вовлекающая большую кривизну, дно желудка, тело, хвост поджелудочной железы и селезенку. Принято решение о проведении атипичной резекции желудка и дистальной панкреатоспленэктомии.

Рассечена желудочно-ободочная связка вдоль желудочно-сальниковой аркады с сохранением последней. Пересечены короткие желудочные и левые желудочно-сальниковые

сосуды. Рассечены связки селезенки. Вскрыта брюшина по нижнему краю поджелудочной железы, мобилизация поперечно-ободочной кишки и селезеночного изгиба, мезocolon отведена вниз и влево. Выполнено туннелирование под поджелудочной железой. Проведен турникет. С помощью линейного сшивающего аппарата двумя сосудистыми кассетами 45 мм пересечена поджелудочная железа на уровне тела, в 2 см от места инвазии, селезеночная артерия и вена (толщина железы — около 1 см, ширина — около 3 см) после компрессии в течение 9 мин. Скрепочный шов не кровит. Мобилизован желудок, пищевод взят на турникет. Выполнена атипичная резекция большой кривизны и дна желудка с прошиванием УО-604 кассеты. Скрепочный шов был укреплен непрерывным швом с использованием материала PDS 4–0. Выполнен контроль герметичности швов желудка водно-воздушным тестом: герметичны. Завершена мобилизация опухоли с иссечением забрюшинной клетчатки и части левого надпочечника.

Макропрепарат: тело и хвост поджелудочной железы с опухолью, объединенные в блок с селезенкой, регионарными лимфатическими узлами, клетчаткой и частью желудка. На разрезе желудка со стороны слизистой патологии не выявлено. Общий размер препарата составляет около 30 см в диаметре. На разрезе опухоль имеет ячеистую структуру грязно-желтого цвета (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений. По результатам морфологического и ИГХ-исследований выявлена ГИСО, края резекции — без опухолевого поражения. Проведен онкологический консилиум, где принято решение о необходимости назначения адъювантной таргетной терапии препаратом иматиниб (400 мг/сут) в течение 3 лет.



Рис. 3. Макропрепарат удаленной опухоли

Fig. 3. Macroscopic specimen of the resected tumor

После хирургического лечения прошел 1 год. Пациентка продолжает таргетную терапию препаратом иматиниб в дозе 400 мг. Переносит удовлетворительно. При контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза спустя 11 мес после операции признаков прогрессирования и рецидива ГИСО не выявлено (рис. 4).

Обсуждение

Проведение биопсий перед началом лечения ГИСО имеет весомые обоснования. Гистологическая верификация ГИСО содействует принятию совместных решений и реализации комплексного лечения, согласованного с руководящими принципами, после обсуждения на онкологическом консилиуме, что в конечном итоге способствует улучшению показателей выживаемости. Систематический обзор литературы не выявил увеличения частоты рецидивов после биопсии (EUS-FNA) у пациентов с ГИСО низкого риска, подвергшихся хирургическому лечению, а также не обнаружил повышения риска рецидивов после биопсии у пациентов групп среднего и высокого риска, у которых применялась комбинированная терапия, включающая медикаментозное и хирургическое лечение. Для пациентов с ГИСО групп среднего или высокого риска, подвергшихся исключительно хирургическому вмешательству, данные, представленные в данном обзоре, ограничены, и, следовательно, безопасность предварительной биопсии не может быть формально обоснована. Однако стоит отметить, что случаев рецидивов, связанных с биопсией, зарегистрировано не было.

Таким образом, из данного обзора можно сделать следующие выводы. Правильно выполненные биопсии ГИСО являются безопасными и сопряжены с минимальным риском инокуляции опухолевых клеток через канал иглы. Первичная резекция может рассматриваться как альтернатива в условиях ожидаемой низкой заболеваемости после ее проведения (например, при лапароскопической резекции желудка) при учете других возможных гистологических диагнозов (таких как лимфома или нейроэндокринные опухоли) и в случаях, когда предоперационная терапия вряд ли уменьшит объем хирургического вмешательства [9].

Результаты исследования SSG XVIII/AIO (Скандинавская группа по саркомам XVIII Рабочей группы) продемонстрировали, что проведение диагностической чрескожной биопсии у пациентов с локализованной ГИСО и высоким риском рецидива не сопровождается значительным увеличением вероятности диссеминации. В случаях выявления абдоминального образования, не доступного для эндоскопической оценки, стандартной методикой является использование лапароскопического или открытого удаления. Если опухоль по своим характеристикам с высокой вероятностью является ГИСО и может быть удалена без проведения обширных или деформирующих

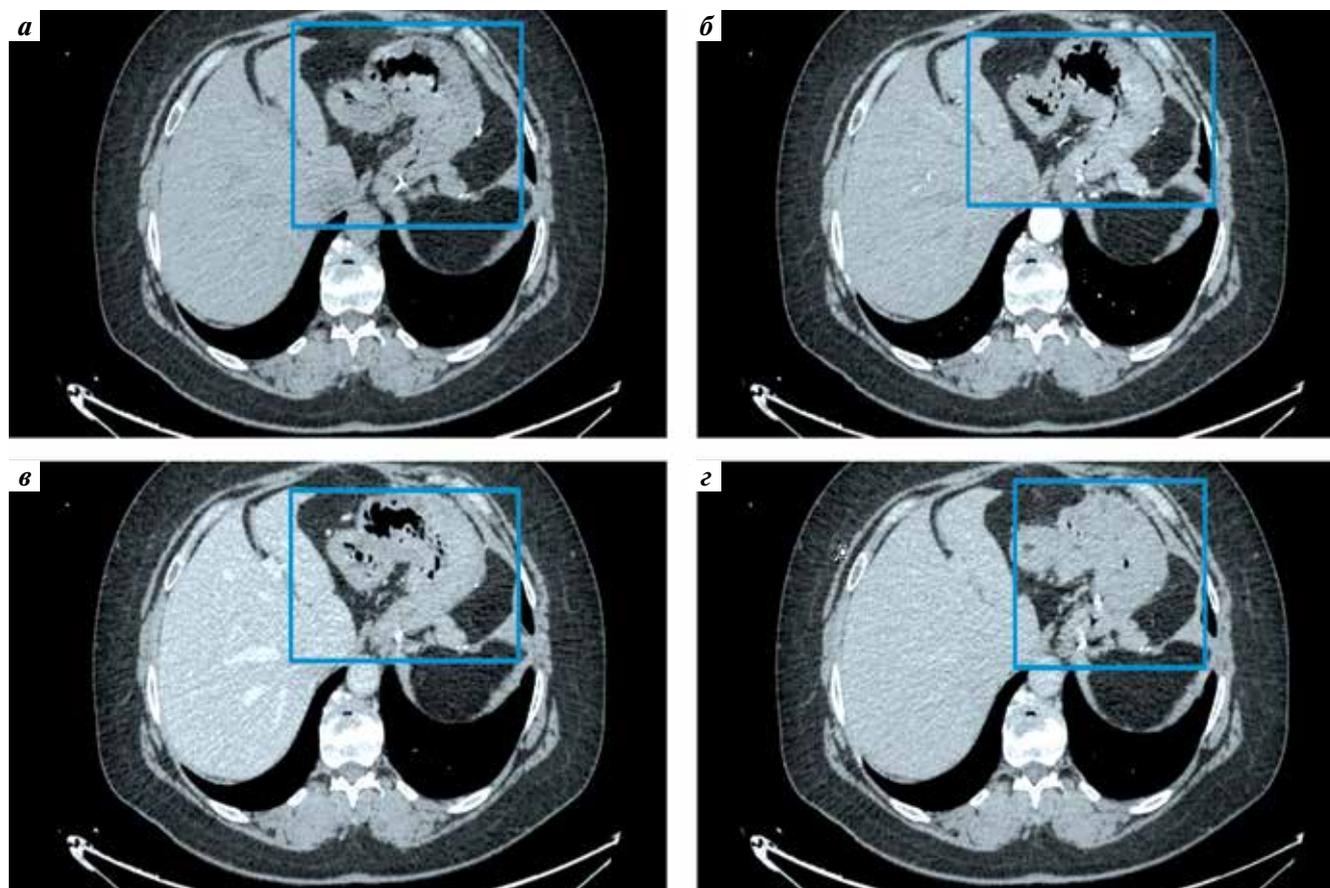


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости с динамическим контрастным усилением раствором Ультравист (370 мг йода/мл), 100 мл. Аксиальные срезы, зона оперативного вмешательства отмечена рамкой: а – нативная фаза, б – артериальная фаза, в – венозная (паренхиматозная) фаза, г – отсроченная фаза

Fig. 4. Computed tomography of the abdominal organs with dynamic contrast amplification by Ultravist (370 mg iodine/ml), 100 ml. Axial slices with the area of surgical intervention highlighted by a frame: а – native phase, б – arterial phase, в – venous (parenchymal) phase, г – delayed phase

операций (например, без резекции органов) и без предварительного хирургического лечения, экспертные центры могут рекомендовать воздержаться от выполнения предоперационной биопсии. Однако такое решение должно приниматься исключительно после обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме в специализированном онкологическом центре. В условиях диагностирования метастатического заболевания целесообразно использование чрескожной биопсии, руководствуясь визуальными методами для подтверждения диагноза [10, 11].

Хирургическое вмешательство – основной метод лечения локализованных ГИСО, и чаще всего он осуществляется с применением лапароскопических методик в специализированных центрах. Пациентам с метастатической формой заболевания не следует сразу выполнять операцию. Вместо этого начальная терапия должна включать использование ингибиторов тирозинкиназы. Крупные локализованные опухоли, а также опухоли, сложные для резекции из-за вовлечения соседних органов, могут потребовать проведения неoadьювантной терапии при условии, что опухоль содержит мутировавшую киназу [12].

В связи с мутацией в генах *KIT* или *PDGFRA* предоперационное лечение иматинибом служит обоснованием для достижения девитализации опухоли и уменьшения ее размера при местно-распространенной ГИСО. Ответ на лечение часто позволяет проводить менее инвазивную и органосохраняющую операцию [13].

Тирозинкиназы являются предпочтительным методом 1-й линии для лечения ГИСО уже на протяжении 20 лет, с тех пор как серия клинических испытаний продемонстрировала эффективность этого класса препаратов. Были выявлены несколько активных методов лечения с различными показаниями. Цитотоксическая химиотерапия неэффективна при ГИСО, обеспечивая медиану выживаемости без прогрессирования менее 3 мес. Механизмы резистентности к химиотерапии так и не были полностью выяснены. Иматиниб, разработанный для воздействия на транслокацию BCR-ABL при хроническом миелолейкозе, эффективно действует на тирозинкиназы *KIT* и *PDGFRA* [14]. Это препарат 1-й линии для лечения ГИСО, но он также используется в неoadьювантной и адьювантной терапии при локализованном ГИСО. Иматиниб обычно

хорошо переносится, наиболее распространенные побочные эффекты включают кожную сыпь, тошноту, диарею и задержку жидкости, в частности периорбитальный отек. Редко (<1 %) могут возникать тяжелые побочные эффекты, такие как интерстициальная пневмония или гепатотоксичность, что может сделать невозможным использование иматиниба. В этом случае могут быть рассмотрены другие опции, такие как сунитиниб [15] или нилотиниб, при ГИСО с мутациями в экзоне 11 *KIT* [16]. Иматиниб активен при ГИСО с мутациями в экзоне 11 и 9 гена *KIT* и мутациями *PDGFRA*, отличными от *D842V*, которые составляют более 80 % всех первичных опухолей [17]. Иматиниб демонстрирует неэффективность при мутациях в экзонах 13, 14 и 17 гена *KIT*, а также при мутациях *PDGFR*, таких как *D842V*, и в случаях ГИСО с мутацией *BRAF*, которые составляют около 15 % всех опухолей. Однако при ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы наблюдается некоторая активность иматиниба [18].

Иматиниб также используется в адьювантной терапии и улучшает общую выживаемость, когда его назначают с продолжительностью 3 года после резекции ГИСО высокого риска (с вероятностью рецидива более 50 %) [19–21].

Однако адьювантное лечение иматинибом не продемонстрировало пользу у пациентов с ГИСО, не имеющих мутаций в генах *KIT* или *PDGFRA*, а также у пациентов с ГИСО, имеющих мутации в этих генах, которые приводят к нечувствительности к иматинибу. Таким пациентам следует проводить наблюдение после

хирургической резекции локализованного заболевания [10, 11, 22].

В представленном случае диагностический процесс осложнялся недостаточностью материала для анализа после начальных биопсий, что подчеркивает необходимость применения инвазивных методов, таких как диагностическая лапароскопия, для получения точной гистологической картины. Значение своевременной и точной диагностики невозможно переоценить, учитывая, что для успешного хирургического вмешательства требуются полные данные о характере опухоли. Назначение таргетной терапии иматинибом для лечения ГИСО без исследований генетического статуса опухоли оказывается нецелесообразным.

Закключение

Данный случай подчеркивает сложность лечения пациентов с ГИСО, особенно в контексте генетических особенностей опухоли. Успешное выполнение хирургического вмешательства в лечении ГИСО желудка является ключевым, когда таргетная терапия неэффективна. Результаты показывают важность индивидуализированного подхода к лечению подобных опухолей и обязательного выполнения молекулярных исследований (*c-KIT*, *PDGFRA*). Несмотря на то что адьювантное лечение иматинибом эффективно для пациентов с мутациями в генах *KIT*, *PDGFRA*, его польза отсутствует у пациентов без таких мутаций или с мутациями, вызывающими резистентность к терапии. Это подчеркивает значимость индивидуального подхода в выборе стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dematteo R.P., Lewis J.J., Leung D. et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231(1):51–8. DOI: 10.1097/0000658-200001000-00008
2. Demetri G.D., von Mehren M., Antonescu C.R. et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(Suppl 2):1–41. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0116
3. Patil D.T., Rubin B.P. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(10):1298–310. DOI: 10.5858/arpa.2011-0022-RA
4. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577–80. DOI: 10.1126/science.279.5350.577
5. Ding H., Yu X., Yu Y. et al. Clinical significance of the molecular heterogeneity of gastrointestinal stromal tumors and related research: a systematic review. *Oncol Rep* 2020;43(3):751–64. DOI: 10.3892/or.2020.7470
6. Verschoor A.J., Bovée J.V.M.G., Overbeek L.I.H. et al. The incidence, mutational status, risk classification and referral pattern of gastro-intestinal stromal tumours in the Netherlands: a nationwide pathology registry (PALGA) study. *Virchows Arch* 2018;472(2):221–9. DOI: 10.1007/s00428-017-2285-x
7. Cassier P.A., Ducimetre F., Lurkin A. et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010;103(2):165–70. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605743
8. Бредихина Е.В., Бредихин Е.М. Диагностика и лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей (обзор литературы). *Медицинские новости* 2017;(2):4–7. Bredikhina E.V., Bredikhin E.M. Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors (literature review). *Medicinskie novosti = Medical News* 2017;(2):4–7. (In Russ.).
9. Jakob J., Salameh R., Wichmann D. et al. Needle tract seeding and abdominal recurrence following pre-treatment biopsy of gastrointestinal stromal tumors (GIST): results of a systematic review. *BMC Surg* 2022;22(1):202. DOI: 10.1186/s12893-022-01648-2
10. Casali P.G., Abecassis N., Aro H.T. et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv267. DOI: 10.1093/annonc/mdy320
11. Von Mehren M., Randall R.L., Benjamin R.S. et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(6):853–62. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0080
12. Gronchi A., Bonvalot S., Poveda Velasco A. et al. Quality of surgery and outcome in localized gastrointestinal stromal tumors treated within an international intergroup randomized clinical trial of adjuvant imatinib. *JAMA Surg* 2020;155:e200397. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.0397

13. Jakob J., Hohenberger P. Neoadjuvant therapy to downstage the extent of resection of gastrointestinal stromal tumors. *Visc Med* 2018;34(5):359–65. DOI: 10.1159/000493405
14. Heinrich M.C., Griffith D.J., Druker B.J. et al. Inhibition of c-KIT receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96(3):925–32. PMID: 10910906
15. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69446-4
16. Blay J.Y., Shen L., Kang Y.K. et al. Nilotinib versus imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (ENESTg1): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):550–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70105-1
17. Huss S., Pasternack H., Ihle M.A. et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFR wild-type GISTs are rare events. *Hum Pathol* 2017;62:206–14. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.005
18. Huss S., Elges S., Trautmann M. et al. Classification of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumors: implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(6):623–8. DOI: 10.1586/14737140.2015.1032941
19. Joensuu H., Eriksson M., Hall K.S. et al. Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: an analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up. *JAMA Oncol* 2020;6(8):1241–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2091
20. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097–104. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60500-6
21. Casali P.G., Le Cesne A., Velasco A.P. et al. Final analysis of the randomized trial on imatinib as an adjuvant in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG), the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), UNICANCER, French Sarcoma Group (FSG), Italian Sarcoma Group (ISG), Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* 2021;32(4):533–41. DOI: 10.1016/j.annonc.2021
22. Joensuu H., Wardelmann E., Sihto H. et al. Effect of KIT and PDGFR mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(5):602–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5751

Вклад авторов

С.А. Звезда: концепция и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи, сбор и обработка материала, написание статьи;
О.Ю. Емельянова: сбор и обработка материала, написание статьи;
Н.М. Фёдоров: концепция и дизайн работы, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
Е.М. Франк: утверждение окончательного варианта статьи;
Д.Г. Димитриади: редактирование статьи.

Authors' contributions

S.A. Zvezda: study concept and design, approval of the final version of the article editing the article, data collection and processing, article writing;
O.Yu. Emelyanova: data collection and processing, article writing;
N.M. Fedorov: study concept and design, editing the article, approval of the final version of the article;
E.M. Frank: approval of the final version of the article;
D.G. Dimitriadi: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Звезда / S.A. Zvezda: <https://orcid.org/0000-0003-3449-0549>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов

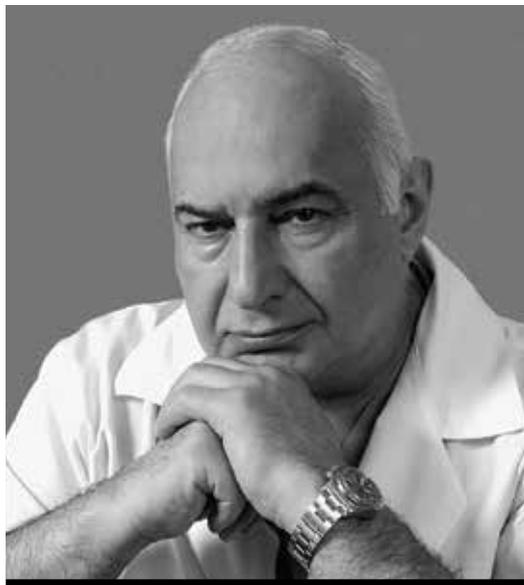
Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights

The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 04.09.2023. Принята к публикации: 12.10.2024. Опубликовано онлайн: 10.03.2025.

Article submitted: 04.09.2023. Accepted for publication: 12.10.2024. Published online: 10.03.2025.



Памяти Михаила Ивановича ДАВЫДОВА (1947–2025)

In memory of Mikhail Ivanovich DAVYDOV
(1947–2025)

От тяжелой продолжительной болезни скончался Михаил Иванович Давыдов – в высшей степени талантливый клиницист, гениальный хирург, выдающийся ученый и великий Учитель.

Решение стать врачом Михаил Иванович принял, уже будучи взрослым, сформировавшимся человеком. После окончания военного училища Михаил Иванович три года служил в воздушно-десантных войсках, когда понял: его призвание – спасать жизни.

По окончании Сеченовского университета в 1975 году он пришел в Онкологический центр им. Н.Н. Блохина в качестве ординатора, а в 2001-м был единогласно выбран коллективом центра и возглавил крупнейший онкоцентр страны, оставаясь в должности директора до 2017 года.

Михаил Иванович Давыдов внес огромный вклад в формирование и развитие российской школы онкохирургии, ныне известной во всем мире.

Научная и практическая деятельность Михаила Ивановича была посвящена разработке новых и совершенствованию существующих методов хирургического лечения пациентов с опухолями легких, пищевода, желудка и средостения. Он разработал принципиально новую методику внутривидеоассистированных и внутрибрюшных пищеводных анастомозов, отличающуюся оригинальностью технического исполнения, простотой, безопасностью и высокой функциональностью. Первым в онкохирургии Давыдов стал проводить сложней-

шие операции с пластикой и протезированием полых вен, легочных артерий и аорты. Совместно с коллегами-кардиохирургами Михаил Иванович заложил основы кардиохирургии онкологических пациентов, существенно расширив возможности лечения рака.

Михаил Иванович передавал своим многочисленным ученикам не только знания, обучая виртуозной хирургической технике, но и свое уникальное отношение к жизни, профессии и пациентам.

Его отличала невероятная интуиция клинициста и преданность онкохирургии, которой он занимался со всей присущей ему страстью, готовность идти на риск ради малейшего шанса на спасение жизни пациента, смелость и принципиальность в решении организационных вопросов в должности президента Медицинской академии наук и главного онколога Минздрава Российской Федерации.

Михаил Давыдов был и будет ярчайшей звездой онкохирургии, изменившей представления об онкологии, еще на один шаг приблизив человечество к победе над раком.

Он навсегда останется в сердцах его учеников, соратников, коллег, друзей и тысяч пациентов.