

Хирургия и ОНКОЛОГИЯ

- •••
- •••

Расширенная эквисцерация
малого таза с резекцией
боковой стенки
при злокачественных опухолях

- •••
- •••

Клиническая значимость
интраоперационного
гистологического
исследования краев резекции
при органосохраняющих
операциях

- •••
- •••

Факторы, ассоциированные
с эффективностью
иммунотерапии в монорежиме,
у пациентов с метастатическим
раком желудка

-

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. 2024.
Том 14. № 4. 1–92.

© Верстка. ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

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

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

4 **ТОМ 14**
'24

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, академик РАН, 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 Министрства 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, д.м.н., академик РАН, 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, д.м.н., профессор, академик РАН, 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

4^{VOL. 14}
'24

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.

2024. Vol. 14. No. 4. 1–92.

© Layout PH “ABV-Press”, 2024

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., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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, 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

Aliiev, 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)

Gataullin, 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)

Gevorgyan, 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 Radiology 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., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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

ОПИСАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ

Г.Р. Сетдикова, А.Н. Вербовский, А.В. Семенов

**Картирование при морфологическом изучении образцов латерально распространяющихся
неоплазий толстой кишки после эндоскопической подслизистой диссекции 11**

Т.Р. Биктимиров, В.А. Шидин, В.Л. Янин, М.Я. Кузьменко, Я.А. Карпова, Л.В. Халикова

**Об ограничениях применения методов CDX- и PDX-культивирования злокачественных
новообразований яичника и их математическое обоснование 20**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*М.Ю. Федянин, О.А. Гладков, С.С. Гордеев, А.М. Карачун, Н.А. Козлов, З.З. Мамедли, И.В. Рыков,
А.А. Трякин, А.С. Цуканов, М.В. Черных*

Метастатический рак толстой кишки: обновление клинических рекомендаций в 2024 г. 31

А.Н. Чеглаков, К.Г. Шостка, Н.В. Манкевич, А.М. Белоусов

Расширенная эвисцерация малого таза с резекцией боковой стенки при злокачественных опухолях. 43

Kirolos Eskandar

The evolving role of surgery in multimodal cancer treatment: a comprehensive review 55

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.В. Гагулаева, Е.А. Ким, В.А. Прокопенко, В.А. Амосова, А.Э. Гуляева, А.В. Петровский

**Клиническая значимость интраоперационного гистологического исследования краев резекции
при органосохраняющих операциях 63**

*А.Б. Райс, М.Ю. Федянин, Д.В. Попов, И.А. Покатаев, М.А. Лядова, Л.Г. Жукова,
Д.Л. Строяковский, М.В. Волконский, Р.Ш. Абдулаева, И.А. Карасев, А.А. Трякин*

**Факторы, ассоциированные с эффективностью иммунотерапии в монорежиме,
у пациентов с метастатическим раком желудка 73**

В.Л. Чанг, О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Д.В. Рогожин, Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский, И.С. Стилиди

**Прогностическая значимость растворимых форм рецептора PD-1
и его лиганда PD-L1 при раке желудка 86**

Contents

Editorial 10

DESCRIPTION OF THE METHODOLOGY

G. R. Setdikova, A. N. Verbovsky, A. V. Semenov

Mapping during morphological study of samples of laterally spreading colon neoplasia after endoscopic submucosal dissection 11

T. R. Biktimirov, V. A. Shidin, V. L. Yanin, M. Ya. Kuzmenko, Ya. A. Karpova, L. V. Khalikova

Limitations of CDX and PDX methods using for cultivation of malignant ovarian neoplasms and their mathematical justification 20

LITERATURE REVIEW

M. Yu. Fedyanin, O. A. Gladkov, S. S. Gordeev, A. M. Karachun, N. A. Kozlov, Z. Z. Mamedli, I. V. Rykov, A. A. Tryakin, A. S. Tsukanov, M. V. Chernykh

Metastatic colon cancer: clinical practice guideline update in 2024 31

A. N. Cheglakov, K. G. Shostka, N. V. Mankevich, A. M. Belousov

Extended pelvic evisceration with lateral wall resection in malignant tumors 43

Kirolos Eskandar

The evolving role of surgery in multimodal cancer treatment: a comprehensive review 55

ORIGINAL REPORT

K. V. Gagulaeva, E. A. Kim, V. A. Prokopenko, V. A. Amosova, A. E. Gulyaeva, A. V. Petrovsky

Clinical significance of intraoperative histological examination of resection margins during organ-preserving operations 63

A. B. Rays, M. Yu. Fedyanin, D. V. Popov, I. A. Pokataev, M. A. Lyadova, L. G. Zhukova, D. L. Stroyakovsky, M. V. Volkonsky, R. Sh. Abdulaeva, I. A. Karasev, A. A. Tryakin

Prognostic and predictive factors in patients with metastatic gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors 73

V. L. Chang, O. V. Kovaleva, A. N. Grachev, D. V. Rogozhin, E. S. Gershtein, N. E. Kushlinskii, I. S. Stilidi

Prognostic significance of soluble forms of the PD-1 receptor and its ligand PD-L1 in gastric cancer 86

ОТ РЕДАКЦИИ



Дорогие коллеги!

Мы рады возможности представить вам 4-й выпуск журнала за 2024 год. Понимаем, что следующий номер выйдет уже в новом, 2025 году, но пока еще рано праздновать, так как осень и зима полны событий. Это и Российский онкологический конгресс, где у авторов и редакционной коллегии будет возможность встретиться очно, и конгресс Российского общества специалистов по колоректальному раку, на котором мы также будем рады всех видеть (не забудьте зарегистрироваться и принять участие!).

Будучи приверженцами движения науки вперед, мы стараемся имплементировать этот принцип и в своем журнале. Теперь, после недавно введенной рубрики об обновлениях в клинических рекомендациях, которая в номере представлена работой об изменениях в алгоритмах лечения метастатического колоректального рака, мы пришли к выводу о необходимости создания отдельного типа статей: описания методики. В свежем номере представлены две работы этого подраздела: касающаяся картирования биопсийного материала после эндоскопической подслизистой диссекции (Г.Р. Сетдикова и соавт.) и статья, посвященная особенностям культивирования клеток опухоли с точки зрения математического анализа (Т.Р. Биктимиров и соавт.)

Представителям сообщества онкохирургов в номере должны быть интересны три работы: обзор литературы, актуализирующий место хирургии в современной онкологии, и статьи, в которых поднимается важный вопрос достижения радикальности резекций – как ее достичь, когда опухоль имеет значительное распространение в малом тазу, и как проверить, что она достигнута в ходе вмешательств на молочной железе.

Номер завершается двумя оригинальными исследованиями, посвященными иммунотерапии рака желудка – теме, которой можно было бы посвятить целый номер, однако мы понимаем, что нас читают не только химиотерапевты.

Мы рады знакомить читателей с чем-то новым, но еще больше – получать ваши материалы и помогать (если потребуется) делать их ярче и доступнее.

До встречи на конгрессах и увидимся в Новом, 2025 году!

*С уважением,
редакционная коллегия*

Картирование при морфологическом изучении образцов латерально распространяющихся неоплазий толстой кишки после эндоскопической подслизистой диссекции

Г.Р. Сетдикова^{1,2}, А.Н. Вербовский¹, А.В. Семенов^{1,3}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/12;

²кафедра фундаментальных медицинских дисциплин, медицинский факультет ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения»; Россия, 105005 Москва, ул. Радио, 10 А, стр. 2;

³кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Б. Пироговская, 6, стр. 1

Контакты: Галя Равилевна Сетдикова galiya84@mail.ru

Введение. Согласно данным литературы, процент обнаружения латерально распространяющихся новообразований увеличился в последние годы благодаря постоянному развитию эндоскопической диагностики и лечебных технологий. Известно, что данные новообразования составляют около 15 % от всех колоректальных неоплазий. Для латерально распространяющихся опухолей характерно более частое наличие участков озлокачествления по сравнению с полиповидными образованиями. Поскольку такие новообразования тесно коррелируют с колоректальным раком, очень важно полностью понять клиническую картину и морфологические характеристики для выбора оптимальной тактики лечения.

Цель исследования – разработка картирования образцов при морфологическом исследовании с последующей корреляцией с эндоскопическими данными и поиск наиболее подходящих участков для взятия биопсии.

Материалы и методы. Для решения вышеописанной проблемы была разработана технология картирования при морфологическом изучении образцов латерально распространяющихся неоплазий толстой кишки, заключающаяся в создании алгоритма действий, более подробно изложенного в работе.

Результаты. Начальным этапом макроскопического исследования является правильная ориентация резецированного образца. Описывается макроскопическая целостность удаленного образца. Далее описываются макроскопические параметры опухоли: отношение к краям резекции, размер, наличие полиповидных участков. При описании микроскопических данных первый вопрос, на который должен ответить морфолог, – это доброкачественный или злокачественный процесс. При злокачественных процессах морфологу необходимо ответить согласно опроснику: гистологический тип, степень дифференцировки/дисплазии, размер (мм), глубина инвазии, оценка краев резекции, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, опухолевые почки.

Заключение. Представленная методика при использовании в повседневной патологоанатомической практике при неопластических новообразованиях толстой кишки может позволить достоверно оценить все прогностические факторы и выработать объективный междисциплинарный консенсус дальнейшего лечения.

Ключевые слова: эпителиальная опухоль толстой кишки, эндоскопическая подслизистая диссекция, рак *in situ*

Для цитирования: Сетдикова Г.Р., Вербовский А.Н., Семенов А.В. Картирование при морфологическом изучении образцов латерально распространяющихся неоплазий толстой кишки после эндоскопической подслизистой диссекции. Хирургия и онкология 2024;14(4):11–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-11-19>

Mapping during morphological study of samples of laterally spreading colon neoplasia after endoscopic submucosal dissection

G.R. Setdikova^{1,2}, A.N. Verbovsky¹, A.V. Semenov^{1,3}

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/12 Shchepkin St., Moscow 129110, Russia;

²Department of Fundamental Medical Disciplines, Faculty of Medicine, State University of Education; Bld 2, 10 A Radio St., Moscow 105005, Russia;

³Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 6 Pirogovskaya St., Moscow 119992, Russia

Contacts: Galiya Ravilevna Setdikova galiya84@mail.ru

Introduction. According to the literature, the detection rate of laterally spreading tumors has increased in recent years due to the constant development of endoscopic diagnosis and treatment technologies. It is reported that these neoplasms account for about 15 % of all colorectal neoplasias. According to the literature, laterally spreading tumors are characterized by a more frequent presence of areas of malignancy compared to polypoid formations. Since such neoplasms are closely correlated with colorectal cancer, it is very important to fully understand the clinical presentation and morphological characteristics to select the optimal treatment strategy.

Aim. The development of mapping of samples during morphological examination with subsequent correlation with endoscopic data and search for the most suitable areas for taking a biopsy.

Materials and methods. To solve the problem described above, a mapping technology was developed for the morphological study of samples of laterally spreading colon neoplasia, which consists in creating an algorithm of actions, described in more detail in the work.

Results. The first step of gross is the correct orientation of the resected specimen. The macroscopic integrity of the removed specimen is described. When describing microscopic data, the first question that the morphologist must answer is whether the process is benign or malignant. In case of malignant processes, the morphologist must answer according to the questionnaire: histological type, degree of differentiation/dysplasia, size (mm), depth of invasion, assessment of resection margins, lymphovascular and perineural invasion, tumor kidneys.

Conclusion. The presented technique, when used in everyday pathological practice for neoplastic neoplasms of the colon, can allow a reliable assessment of all prognostic factors and the development of an objective interdisciplinary consensus for further treatment.

Keywords: epithelial tumor of the colon, endoscopic submucosal dissection, cancer *in situ*

For citation: Setdikova G. R., Verbovsky A. N., Semenov A. V. Mapping during morphological study of samples of laterally spreading colon neoplasia after endoscopic submucosal dissection. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):11–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-11-19>

Введение

Неоплазии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются серьезной и актуальной проблемой здравоохранения с высокой частотой встречаемости и смертности. Согласно данным литературы, процент обнаружения латерально распространяющихся новообразований увеличился в последние годы благодаря постоянному развитию эндоскопической диагностики и лечебных технологий [1–3]. Распространенность рака ЖКТ различается в зависимости от пола, возраста и географической принадлежности [4]. С активным применением эндоскопических методов исследования выявляемость злокачественных новообразований ЖКТ на ранних стадиях значительно увеличилась [5, 6].

В настоящее время поверхностные эпителиальные новообразования ЖКТ принято разделять согласно Парижской классификации, которая основана на японской классификации опухолевых поражений по форме, размеру новообразований и их морфологической характеристике (рис. 1).

Латерально распространяющиеся опухоли (LST) толстой кишки – особый тип эпителиальных новообразований размером >10 мм, растущих латерально по слизистой оболочке вдоль просвета полого органа ЖКТ [2]. Согласно классификации Kudo в зависимости от поверхности новообразования выделяют гранулярный (LST-G) и негранулярный типы (LST-NG) [7].

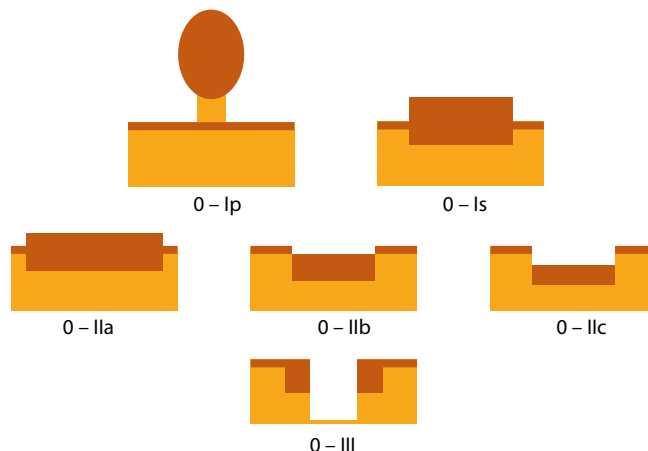


Рис. 1. Схематическое изображение вариантов неоплазий «0-тип»: полиповидные (Ip и Is), поверхностные (IIa, IIb и IIc), углубленные (III)
Fig. 1. Schematic representation of the “0-type” neoplasia variants: polypoid (Ip and Is), superficial (IIa, IIb and IIc), deep (III)

LST варьирует по распространенности и составляет до 10 % всех эпителиальных новообразований толстой кишки [8].

Для данного типа образований, где латеральный характер роста преобладает над вертикальным, широко используется метод эндоскопической подслизистой диссекции (endoscopic submucosal dissection, ESD) [9]. ESD позволяет удалять крупные (>2 см) новообразования ЖКТ единым блоком [10]. В сравнении со стандартными

поэтапными подходами, такими как эндоскопическая резекция слизистой оболочки фрагментами, резекция новообразований единым блоком имеет 2 основных преимущества: более точная гистологическая оценка краев резекции и снижение риска рецидива [11]. Несмотря на то что ESD технически более сложное эндоскопическое вмешательство, сопровождающееся большей длительностью операции и высоким риском осложнений, резекция новообразований единым блоком в пределах здоровых тканей позволяет избежать повторных вмешательств [12]. Учитывая, что по сравнению с полиповидными аденомами для LST чаще характерны фокусы карциномы *in situ* и/или участки инвазивной карциномы, с целью выбора наиболее подходящей стратегии лечения крайне важно определить клинично-морфологические характеристики LST перед эндоскопической резекцией [7, 13].

Применение картирования при диссекции латерально распространяющихся неопластических новообразований толстой кишки и последующий анализ и сопоставление эндоскопических и морфологических характеристик колоректальных LST различных размеров и гистологических типов позволит более точно определить биологический потенциал опухоли и разработать персонализированные планы постхирургического лечения таких пациентов.

Описание методики

Материал фиксируется в 10 % забуференном растворе формалина, затем заливается в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщи-

ной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Первый шаг при разработке алгоритма картирования после подслизистых диссекций — это коллегиальная работа клинициста и морфолога, и она определяется техническими аспектами ESD, которые отчасти связаны с вариативностью строения латерально распространяющихся опухолей толстой кишки (рис. 2).

После проведенной ESD материал должен быть обязательно «расколот», но без излишнего растяжения, не допуская механических дефектов (рис. 3).

Это важно, поскольку после проведения диссекции и погружения образца в формалин происходит его деформация, он сжимается и уменьшается в объеме, что может неадекватно сказаться при оценке краев резекции, заведомо повышая процент ложноположительного края. Не следует вкалывать булавки непосредственно в образование. Подложка не должна деформироваться во время фиксации.

Именно хирург-эндоскопист должен отметить края резекции, поскольку препараты могут быть разной формы (овоидной, звездчатой, округлой), и морфолог не может достоверно осуществить картирование образца. В нашей практике используем обозначения «А» и «О», где «А» — это анальный, «О» — оральный край резекции. Могут также применяться обозначения «проксимальный» или «дистальный» край резекции, а при необходимости — дополнительная маркировка интересующих краев резекции. Для удобства оценки вертикального края, а также одномоментной оценки горизонтальных краев резекции образец окрашивается

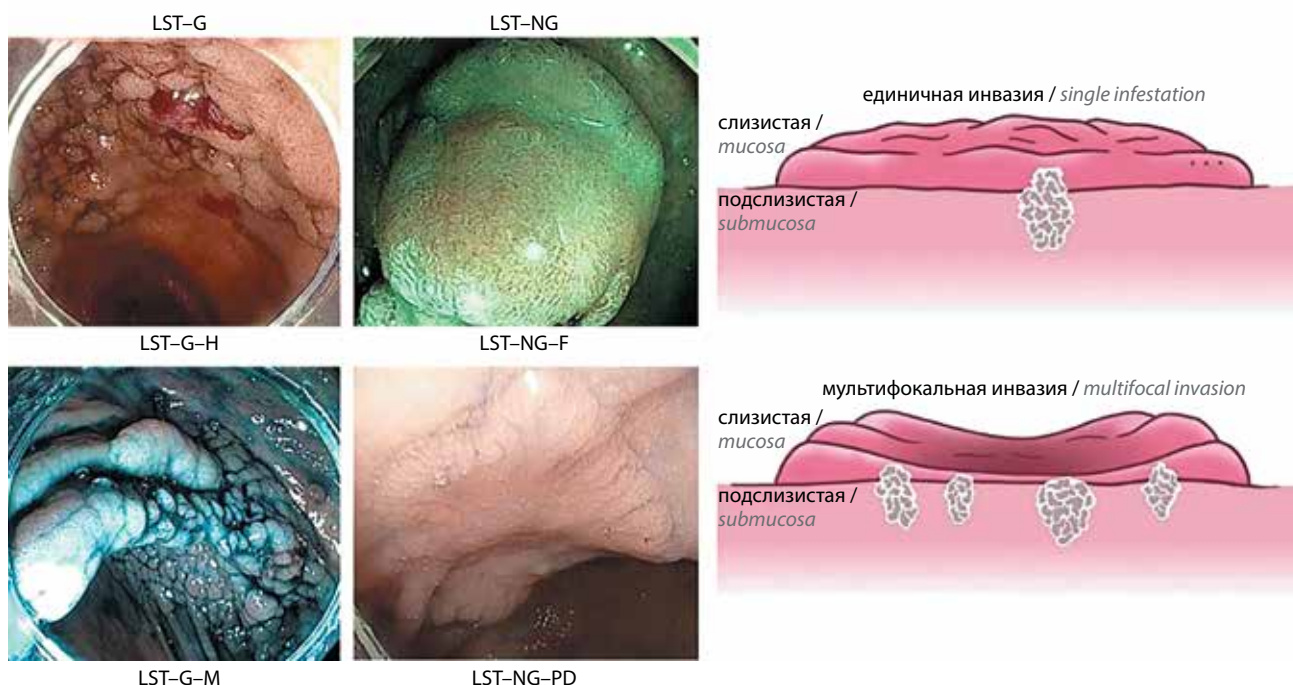


Рис. 2. Классификация латерально распространяющихся новообразований толстой кишки

Fig. 2. Classification of laterally spreading colon tumors

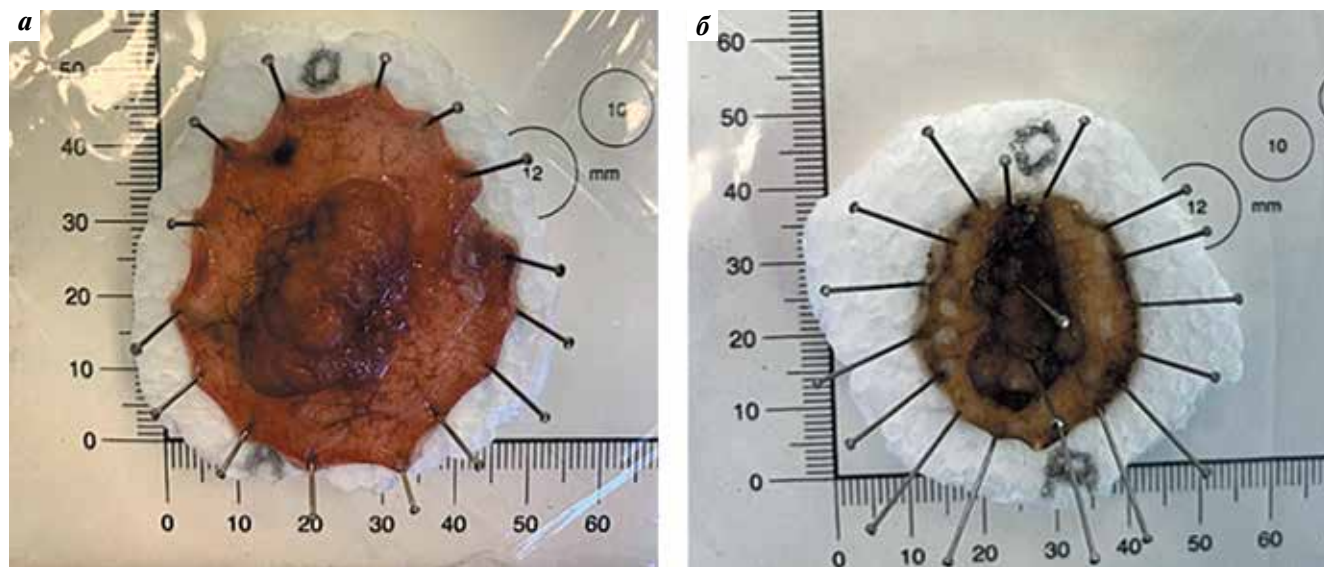


Рис. 3. Макропрепарат. «Раскалывание» образца после проведенного ESD: а – правильная техника, без перерастяжения и излишнего сцепления с подложкой; б – неправильная техника. Недопустимо вкалывание иголок в образование

Fig. 3. Gross. “Cleavage” of the sample after ESD: а – correct technique, without overstretching and excessive adhesion to the substrate; б – incorrect technique. It is unacceptable to insert needles into education

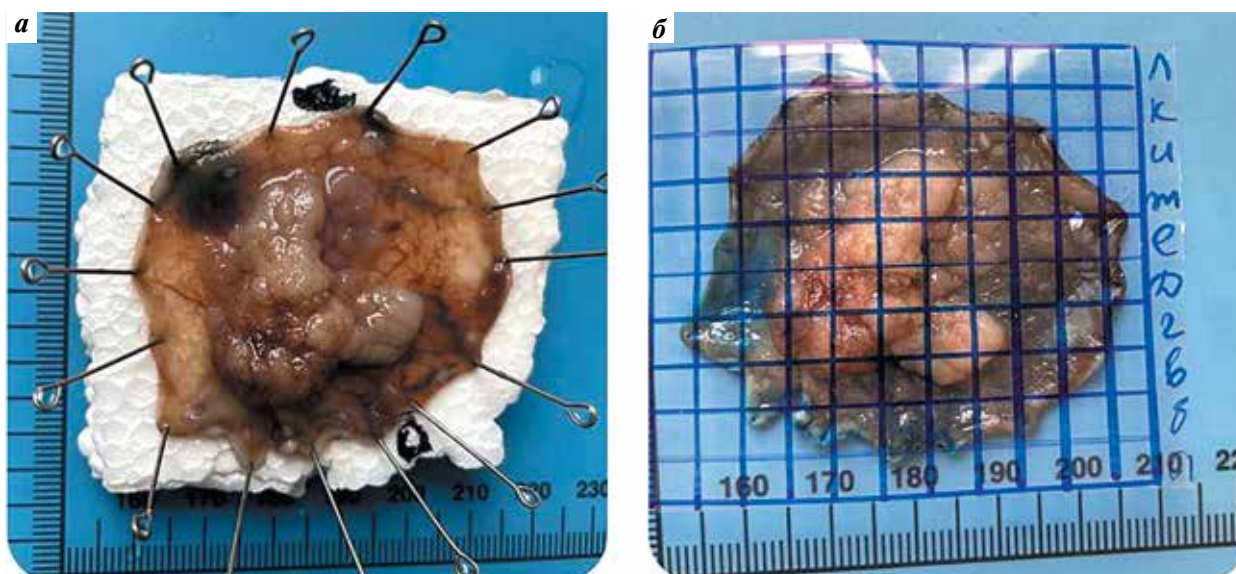


Рис. 4. Макропрепарат: а – фотофиксация образца до диссекции; б – применение трафарета с шагом 5 × 5 мм, помещенного непосредственно на удаленное эпителиальное образование

Fig. 4. Gross: а – photofixation of the sample before dissection; б – use of a stencil with a pitch of 5 × 5 mm, placed directly on the removed epithelial formation

со стороны подслизистого слоя специальными чернилами, которые не смываются после дальнейшей гистологической обработки.

На каждом этапе макроскопического исследования проводится фотофиксация образца (рис. 4, а).

Для удобства дальнейшего клиничко-морфологического сопоставления и, соответственно, разработки алгоритма картирования используется трафарет с шагом 5 × 5 мм, помещенный непосредственно на удаленное эпителиальное образование (рис. 4, б).

Далее указывается размер всего иссеченного образца, затем размер образования с обязательным измерением расстояния до краев резекции. После этого проводят параллельные разрезы от одного края резекции до другого с шагом 2–3 мм. При укладке образцов в кассеты забираются все фрагменты. Каждый фрагмент помещается в отдельную кассету на ребро. Следует обратить внимание на ориентацию первого фрагмента относительно остальных. При очень близком расположении образования к горизонтальному

краю резекции разрез должен обязательно проходить через образец таким образом, чтобы в 1 фрагмент попал данный край резекции и образование (рис. 5).

Иначе говоря, отдельно такой край резекции не срезается. Именно в подобных случаях удобна многоцветовая маркировка краев резекции, чтобы на 1 фрагменте присутствовали как зона интереса, так и образование.

Результаты применения разработанной методики

Работа основана на операционном материале от 116 пациентов с LST толстой кишки, находившихся

на лечении в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского в период с 01.08.2021 по 01.08.2023. Среди больных преобладали женщины с соотношением 1,4:1. Возраст пациентов варьировал от 19 до 84 лет. Средний возраст мужчин составил $66,1 \pm 0,8$ года, средний возраст женщин – $65,1 \pm 0,7$ года. Размер образований варьировал от 12 до 130 мм, средний размер – 65 мм. Следует отметить, что в преобладающем большинстве случаев – 62,9 % (73/116) – образования превышали 20 мм. При эндоскопической картине в 73,3 % случаев образования представлены плоскоприподнятыми неоплазиями (85/116), остальные эндоскопические типы

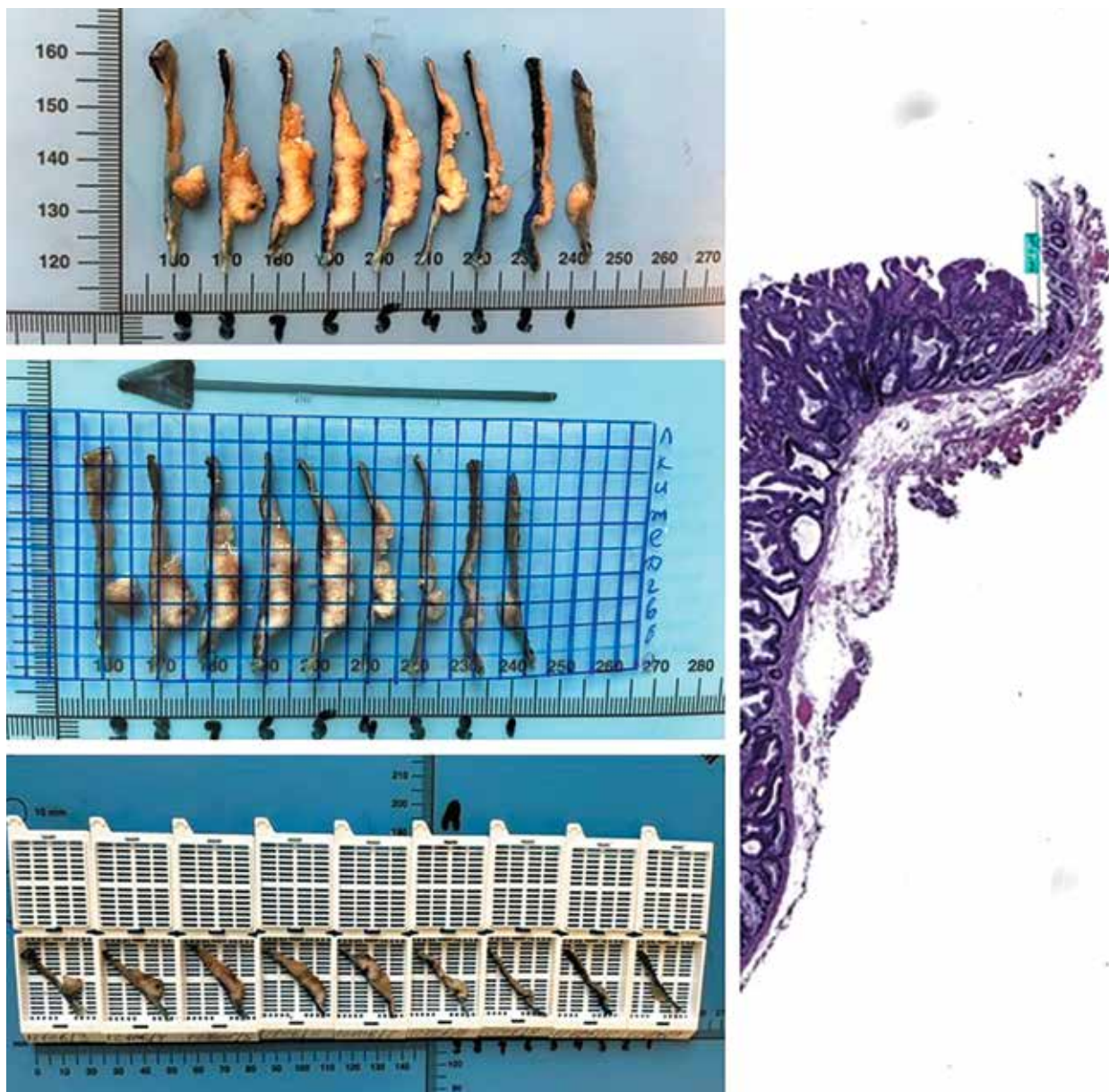


Рис. 5. Макропрепарат. Основная фотофиксация и диссекция образца для разработки алгоритма картирования
Fig. 5. Gross. Basic photofixation and sample dissection for mapping algorithm development

Описание методологии | Description of the methodology

не превышали 20 %. При этом не выявлена статистическая зависимость между эндоскопическим типом и размером опухоли ($p = 0,102$). При локализации в толстой кишке следует отметить, что опухоли примерно с одинаковой частотой обнаружены в разных отделах толстой кишки, однако опухоли с пограничными локализациями – единичные случаи. Анализ морфологической картины показывает: аденомы – лидирующий гистологический тип образований, далее следуют зубчатые неоплазии, аденомы с тяжелой степенью дисплазии и инвазивные карциномы. Однако при анализе локализации опухоли в толстой кишке и морфологического строения отмечено, что канцеризация в большинстве случаев характерна для прямой кишки ($R = 0,28$, $p = 0,021$). Основные клинико-морфологические характеристики приведены в табл. 1.

Поскольку ранний колоректальный рак и/или структуры аденомы *high-grade* выявляются при любом размере неопластического процесса, корреляционной зависимости между гистологическим строением и раз-

мером образований не выявлено. Следует отметить, что во всех образованиях $>8,0$ см выявлена тяжелая степень дисплазии и/или минимально инвазивный колоректальный рак.

По нашим данным, резекция единым блоком выполнена в 97,4 % (113/116) случаев. В большинстве случаев достигнута полная радикальность при выполнении эндоскопического лечения – в 91,4 % (106/116); R1 – 5 % (6/116) и положительный горизонтальный край или фрагментация образования – в 3,5 % (4/116) случаев.

При сравнении данных биопсийного и операционного материала ни в одном случае при исследовании биоптатов не выявлен колоректальный рак, процент случаев с тяжелой дисплазией и/или с участками карциномы *in situ* в 3 раза ниже, чем при тотальном исследовании операционного материала. Именно поэтому применялось картирование образцов при морфологическом исследовании с последующим сопоставлением с эндоскопическими данными (рис. 6).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика удаленных образований

Table 1. Clinical and morphological characteristics of distant formations

Характеристика (n = 116) Characteristic (n = 116)	n (%)
Локализация: Localization:	
прямая кишка rectum	22 (19,0)
сигмовидная кишка sigmoid colon	10 (8,6)
восходящая кишка ascending colon	37 (31,9)
слепая кишка caecum	18 (15,5)
нисходящая кишка descending colon	6 (5,2)
селезеночный изгиб splenic flexure	1 (0,9)
поперечная кишка transverse colon	11 (9,5)
печеночный изгиб hepatic flexure	4 (3,4)
ректосигмоид rectosigmoid	4 (3,4)
слепая кишка с распространением на тонкую кишку caecum with extension to small intestine	2 (1,8)
прямая кишка с распространением на анальный канал rectum extending to the anal canal	1 (0,9)
Тип опухоли (Парижская классификация): Tumor type (Paris classification):	
2b	1 (0,9)
2a	85 (73,3)
2a + 2c	11 (9,5)
1s + 2a	3 (2,6)
2a + 1s	13 (11,2)
2c	3 (2,6)

Размер, мм: Size, mm:	
<20	43 (37,1)
>20	73 (62,9)
Размер по группам, мм: Size by groups, mm:	
11–20	46 (39,7)
21–30	31 (26,7)
31–40	15 (12,9)
41–50	10 (8,6)
51–60	6 (5,2)
61–70	1 (0,9)
71–80	1 (0,9)
81–90	3 (2,6)
>91	3 (2,6)
Морфология: Morphology:	
тубулярная аденома tubular adenoma	4 (3,4)
тубуло-ворсинчатая аденома tubulovillous adenoma	26 (22,4)
ворсинчатая аденома villous adenoma	19 (16,4)
сидячее зубчатое повреждение sessile serrated lesion	29 (25,0)
традиционная зубчатая аденома traditional serrated adenoma	1 (0,9)
нейроэндокринная опухоль neuroendocrine tumor	1 (0,9)
ворсинчатая аденома +HG villous adenoma +HG	11 (9,5)
тубуло-ворсинчатая аденома +HG tubulovillous adenoma +HG	7 (6,0)
колоректальная аденокарцинома colorectal adenocarcinoma	17 (14,7)
сидячее зубчатое повреждение с дисплазией sessile serrated lesion with dysplasia	1 (0,9)

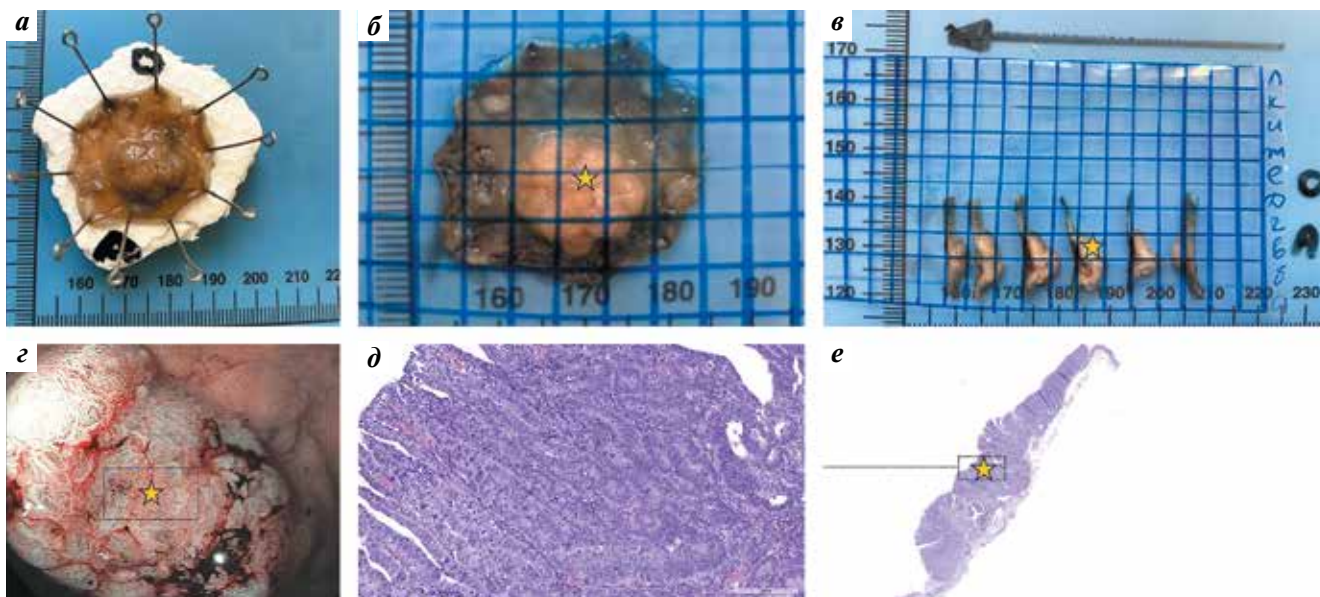


Рис. 6. Пошаговый алгоритм картирования образцов, сопоставление макро-, микро- и эндоскопической фотографий: а, б, в – макропрепарат. Диссекция и фотофиксация; г – микрофото. Ворсинчатая аденома толстой кишки с участком интрамукозальной карциномы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$; д – микрофото. Участок интрамукозальной карциномы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; е – узкоспектральный режим с увеличением, визуализируются нерегулярные ямочный и микрососудистый рисунки

Fig. 6. Step-by-step algorithm for sample mapping, comparison of gross-, micro- and endoscopic photographs: а, б, в – Gross Dissection and photofixation; г – microphoto. Villous adenoma of the colon with an area of intramucosal carcinoma, H&E. $\times 5$; д – microphoto. Site of intramucosal carcinoma, H&E. $\times 400$; е – narrow-spectrum mode with magnification, irregular pitting and microvascular patterns are visualized

При обнаружении в резецированных образцах участков с дисплазией *high-grade*, карциномы *in situ* или инвазивной карциномы сопоставлялись морфологические и эндоскопические фотографии. Данные очаги тщательно изучались при эндоскопическом исследовании в узкоспектральном режиме с увеличением. Так, например, поверхность новообразования при раннем раке толстой кишки имела нерегулярное строение ямочной микроструктуры, различный калибр, извилистость и нерегулярное строение микрососудов. Глубокая подслизистая инвазия была заподозрена при стертости ямочного и микрососудистого рисунков, наличии депрессии, конвергенции складок к центру опухоли, повышенной контактной кровоточивости, фрагментации опухоли и ригидности стенки кишки. В таких случаях решение принималось в пользу традиционной хирургии с лимфодиссекцией. Каждое эндоскопическое исследование перед резекцией сопровождалось фотофиксацией с маркировкой подозрительных в отношении раннего рака участков.

Обсуждение

Согласно полученным данным нашего исследования, во всех образцах $>8,0$ см выявлена тяжелая степень дисплазии и/или минимально инвазивный колоректальный рак. При этом участки дисплазии *high-grade* или размер инвазивного рака не превышали 0,5 см. Однако особенность LST заключалась в том, что и для опухолей 1,0 см характерно наличие участков раннего рака.

Хирургическая стратегия при LST основана на размере и характере поражения, а также глубине инвазии, в зависимости от которых можно выбрать тактику лечения: эндоскопическую резекцию, ESD или хирургическую операцию [14]. С активным применением в повседневной практике эндоскопической подслизистой диссекции все больше и больше LST можно удалять данным способом, избегая риска хирургической травмы и рецидива, вызванного неадекватной эндоскопической резекцией. При этом профиль безопасности также является адекватным, поскольку почти все осложнения после ESD можно разрешить эндоскопически, а риск хирургического вмешательства, связанного с осложнениями, довольно низок. Данный факт безусловно актуален с учетом того, что возраст пациентов при колоректальном раке, как правило, старше 60 лет с наличием коморбидной патологии [15]. Наши данные согласуются с данными литературы.

Однако выполнение техники ESD предъявляет более высокие требования к оперирующему хирургу. По нашим данным, резекция единым блоком выполнена в 97,4 % и статус резекции R0 в 91,4 % случаев, при этом размер образований не влиял на данный результат, что еще раз подтверждает необходимость обучения оперирующего хирурга подобного рода операциям.

Безусловно, в развитии колоректального рака немаловажную роль играют его предшественники – аденомы и сидячие зубчатые поражения, и именно частота и распространенность этих поражений могут

определять стратегии скрининга. Однако, согласно проведенному исследованию, при сравнении данных биопсийного и операционного материала ни в одном случае при исследовании биоптатов не выявлен колоректальный рак, а процент случаев с тяжелой дисплазией и/или с участками карциномы *in situ* в 3 раза ниже, чем при тотальном исследовании операционного материала. Именно поэтому целью данной работы явилась разработка картирования образцов при морфологическом исследовании с последующей корреляцией с эндоскопическими данными и поиск наиболее подходящих участков для взятия биопсии. Поэтому определение фокусов, необходимых для взятия биопсии при колоноскопии, играет одну из решающих ролей в лечении колоректального рака. Проведенное исследование показало, что каждый 4-й случай характеризовался наличием участков тяжелой дисплазии/карциномы *in situ* или очагом раннего инвазивного рака, что еще раз подтверждает необходимость прове-

дения и разработки правильно организованного скрининга. Кроме того, согласно проведенному исследованию, наличие неопластического процесса в прямой кишке в разы повышает риск малигнизации и требует более тщательного осмотра пациента и выбора необходимых областей для взятия биопсии при проведении колоноскопии.

Заключение

Предложенная методология легко воспроизводима, не требует дополнительных излишних затрат и полностью отражает практико-ориентированный подход при морфологическом исследовании. Кроме того, морфоэндоскопические корреляции позволят в дальнейшем применять технику искусственного интеллекта для поиска наиболее подходящих участков для взятия биопсии при колоноскопии пациентов и выявления колоректального рака на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhu M., Xu Y., Yu L. et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal laterally spreading tumors: Clinical outcomes and predictors of technical difficulty. *J Dig Dis* 2022;23(4):228–36. DOI: 10.1111/1751-2980.13091
2. Kudo S., Tamura S., Nakajima T. et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44(1):8–14. DOI: 10.1016/s0016-5107(96)70222-5
3. Zheng L.-J., Huang X.-X., Lu Z.-Z. et al. A diagnostic test: diagnostic value of gastrointestinal endoscopy narrow-band imaging (NBI) for colorectal laterally spreading tumor (LST) and submucosal invasion. *Transl Cancer Res* 2022;11(12):4389–96. DOI: 10.21037/tcr-22-2566
4. Baidoun F., Elshiwly K., Elkeraie Y. et al. Colorectal cancer epidemiology: Recent trends and impact on outcomes. *Curr Drug Targets* 2021;22(9):998–1009. DOI: 10.2174/1389450121999201117115717
5. Ebigbo A., Messmann H., Römmele C. Endoscopic upper GI screening. *Visc Med* 2019;35(4):240–4. DOI: 10.1159/000501889
6. Hollenbach M., Feisthammel J., Hoffmeister A. Endoscopic diagnosis, treatment, and follow-up of polyps of the lower gastrointestinal tract. *Internist (Berl)* 2021;62(2):151–62. DOI: 10.1007/s00108-020-00902-0
7. Kobayashi K., Tanaka S., Murakami Y. et al. Predictors of invasive cancer of large laterally spreading colorectal tumors: A multicenter study in Japan. *JGH Open* 2020;4(1):83–9. DOI: 10.1002/jgh3.12222
8. Kim B.C., Chang H.J., Han K.S. et al. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors of the colorectum according to gross appearance. *Endoscopy* 2011;43(2):100–7. DOI: 10.1055/s-0030-1256027
9. Yamamoto H. Technology insight: endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(9):511–20. DOI: 10.1038/ncpgasthep0906
10. Saito Y., Fujii T., Kondo H. et al. Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon. *Endoscopy* 2001;33(8):682–6. DOI: 10.1055/s-2001-16213
11. Dos Santos C.E.O., Pereira-Lima J.C., Onófrío F. de Q. Large colorectal lesions: Evaluation and management. *GE Port J Gastroenterol* 2016;23(4):197–207. DOI: 10.1016/j.jpge.2016.01.001
12. Bogie R.M.M., Veldman M.H.J., Snijders L.A.R.S. et al. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis. *Endoscopy* 2018;50(3):263–82. DOI: 10.1055/s-0043-121144
13. Facciorusso A., Antonino M., Di Maso M. et al. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21(17):5149–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5149
14. Castillo-Regalado E., Uchima H. Endoscopic management of difficult laterally spreading tumors in colorectum. *World J Gastrointest Endosc* 2022;14(3):113–28. DOI: 10.4253/wjge.v14.i3.113
15. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A. et al. Colorectal cancer. *Lancet (London, England)* 2019;394(10207):1467–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0

Вклад авторов. Вклад авторов в написание статьи равный.
Authors' contributions. The authors' contribution to the writing of the article is equal.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Р. Сетдикова / G.R. Setdikova: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>
А.Н. Вербовский / A.N. Verbovsky: <https://orcid.org/0000-0002-0831-0973>
А.В. Семенов / A.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-7365-6081>

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. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Об ограничениях применения методов CDX- и PDX-культивирования злокачественных новообразований яичника и их математическое обоснование

Т.Р. Биктимиров¹, В.А. Шидин^{1,2}, В.Л. Янин¹, М.Я. Кузьменко², Я.А. Карпова¹, Л.В. Халикова²

¹БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; Россия, Ханты-Мансийский автономный округ, 628011 Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Владимир Александрович Шидин vshidin@mail.ru

В статье представлены сведения о наиболее популярных методах культивирования злокачественных новообразований человека для внедрения полученных фундаментальных знаний в основу трансляционных исследований в онкологии. Краткая характеристика каждого из них позволяет принять решение о возможности включения методики в экспериментальные работы. Дано первое приближение к формированию логики математического обоснования дизайна эксперимента по моделированию злокачественных новообразований человека.

Также на примере краткого описания оригинального дизайна эксперимента ученых Ханты-Мансийской государственной медицинской академии и Тюменского государственного медицинского университета продемонстрирована логика построения дизайна подобного эксперимента в рамках исследовательской работы. Сформировано представление о необходимости включения в клинические экспериментальные работы фундаментальных и трансляционных этапов в составе единой стратегии ответа на большие вызовы персонализированной медицины. Сформировано представление о необходимости включения в клинические экспериментальные работы фундаментальных и трансляционных этапов в составе единой стратегии ответа на большие вызовы персонализированной медицины.

Ключевые слова: рак яичника, культивирование *in vivo*, модель PDX, математическая модель

Для цитирования: Биктимиров Т.Р., Шидин В.А., Янин В.Л. и др. Об ограничениях применения методов CDX- и PDX-культивирования злокачественных новообразований яичника и их математическое обоснование. Хирургия и онкология 2024;14(4):20–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-20-30>

Limitations of CDX and PDX methods using for cultivation of malignant ovarian neoplasms and their mathematical justification

T.R. Biktimirov¹, V.A. Shidin^{1,2}, V.L. Yanin¹, M. Ya. Kuzmenko², Ya. A. Karpova¹, L.V. Khalikova²

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk Autonomous Region – Yugra; 40 Mira St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Region 628011, Russia;

²Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Vladimir Aleksandrovich Shidin vshidin@mail.ru

The article presents information on the most popular methods of culturing human malignant neoplasms to implement the obtained fundamental knowledge into the basis of translational research in oncology. A brief description of each of them allows you to decide on the possibility of including the technique in experimental work. The first approximation to the formation of the logic of the mathematical justification of the design of an experiment on modeling human malignant neoplasms is given.

Also, using the example of a brief description of the original design of the experiment of scientists from the Khanty-Mansiysk State Medical Academy and the Tyumen State Medical University, the logic of constructing the design of such

an experiment as part of the research work is demonstrated. An idea is formed about the need to include fundamental and translational stages in clinical experimental work as part of a unified strategy for responding to the great challenges of personalized medicine. An idea is formed about the need to include fundamental and translational stages in clinical experimental work as part of a unified strategy for responding to the great challenges of personalized medicine.

Keywords: ovarian cancer, *in vivo* cultivation, PDX model, mathematical model

For citation: Biktimirov T.R., Shidin V.A., Yanin V.L. et al. Limitations of CDX and PDX methods using for cultivation of malignant ovarian neoplasms and their mathematical justification. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):20–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-20-30>

Введение

Согласно Указу Президента РФ от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», одним из приоритетных направлений является «...переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий» [1]. При упоминании термина «предиктивная медицина» в материалах научно-практических конференций, клинических рекомендаций и другой специальной литературе у работников сферы здравоохранения возникает ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями или злокачественными новообразованиями (ЗНО).

Каждая из форм ЗНО – достойный объект научного анализа. Среди прочих особое место занимает рак яичника, так как большинство экспериментальных и клинических данных говорит о необходимости фокусирования на хирургических способах лечения этой патологии [2–5]. При этом в Российской Федерации к концу 2023 г. поставлены на учет 12 089 больных с диагнозом «злокачественное новообразование яичника», установленным впервые в жизни, летальность в 1-й год с момента установления диагноза составила 16,4 %. Кроме того, 120 657 чел. уже находились на учете к этому году [6], что является веским основанием для применения самого широкого спектра методов моделирования данных новообразований в эксперименте *in vivo*, *in vitro* и *in silico* [7].

Для обеспечения технологического суверенитета в области онкологической помощи необходимо искать решение проблем, сдерживающих улучшение прогноза для онкологических пациентов [8]. Во-первых, это недостаточное отражение истинного статуса опухолевой ткани при использовании биомаркеров, имеющих в арсенале рутинной практики. Во-вторых, высокая вероятность возникновения феноменов химиорезистентности опухоли и рецидивов. Для практикующего врача единственно сколько-нибудь значимым вкладом фундаментальной онкологии в рутинную практику служит тиражирование исчерпывающих руководств по выбору тактики химиотерапевтического

лечения, обоснованной в экспериментах по моделированию аналогичных нозологических единиц. В-третьих, множество перспективных кандидатных молекул показали высокую терапевтическую эффективность *in vitro*, лишь немногие оказались безопасными при использовании их *in vivo* в сложных экспериментальных системах.

Также следует отметить, что все имеющиеся модели изучения фундаментальных свойств опухолевых клеток должны удовлетворять нескольким характеристикам:

- учитывать разнообразные геномные ландшафты опухоли. Следует отметить, что «эволюция» этих ландшафтов обусловлена применением разнообразных химиотерапевтических схем. Анализ геномов различных групп взрослых и детских ЗНО позволил выделить среднее число несинонимичных мутаций в каждой нозологии [9]. Например, в группе немелкоклеточного рака легких отмечается 147 мутаций, молочная железа содержит 33 мутации, неходжкинские лимфомы – 74 мутации. Для рака яичников выделяют 42 несинонимичные мутации. Мутации, которые дают селективное преимущество роста опухолевой клетке, называются драйверными мутациями. Было подсчитано, что каждая драйверная мутация дает лишь небольшое селективное преимущество роста – около 0,4 % [9]. Однако в течение многих лет такое преимущество может привести к формированию критической опухолевой массы, содержащей миллиарды клеток;
- формировать *in vitro* архитектуру опухоли, аналогичную *in vivo*;
- отслеживать и прогнозировать внутриопухолевую и временную опухолевую гетерогенность.

В табл. 1 представлены преимущества и недостатки рассматриваемых в обзоре моделей ЗНО.

Ксенотрансплантаты, полученные из чистых клеточных культур

Если необходим контролируемый рост с заданными генетическими aberrациями в условиях устоявшегося геномного фона, то используются методы CDX (cell-derived xenograft – ксенотрансплантат, полученный из клеток). Двумерные клеточные культуры, полученные из ЗНО яичников, плеврального выпота,

Таблица 1. Преимущества и недостатки различных способов моделирования злокачественных новообразований в эксперименте
Table 1. Advantages and disadvantages of different methods of modeling human malignant neoplasms in an experiment

Необходимые характеристики Required characteristics	Варианты моделей ЗНО человека Variants of MNP models		
	Индукцированные опухолевые модели на животных Induced animal tumor models	Модели CDX CDX models	Модели PDX PDX models
Архитектура опухоли, схожая с опухолью пациента Tumor architecture similar to that of the patient	+	–	√
Возможность анализа геномного ландшафта Possibility to analyze genomic landscape	+	√	+
Учет внутриопухолевой гетерогенности Consideration of intratumoral heterogeneity	+	–	√
Возможные способы модификации Possible modification methods	Модификация затруднена Modification is difficult	Использование гуманизированных лабораторных животных, микрофлюидные технологии Use of humanized laboratory animals, microfluidic technologies	Mini-PDX, микрофлюидные технологии Mini-PDX, microfluidic technologies

Примечание. √ – соответствует, «+» – условно соответствует, «–» – не соответствует.
Note. √ – corresponds, «+» – conditionally corresponds, «–» – does not correspond.

асцитической жидкости из брюшной полости или отдаленного метастатического участка, со временем были полностью описаны морфологически и почти всегда сохраняли уникальные особенности своего производного образца. А сравнение молекулярных профилей линий клеток рака яичников привело к изменению классификации гистотипов ряда часто используемых клеток рака яичников, например, SK-OV-3 и A2780 [10, 11].

При этом немногие модели линий клеток рака яичников позволяют понять феномен опухолевого роста, прогрессирование и изменение степени дифференцировки [12, 13]. Тем не менее большинство фенотипов опухолевых клонов ЗНО яичников могут использоваться в таких экспериментах, как оценка эффективности лекарственных препаратов.

Вот примеры возможных коммерческих вариантов клеточных линий, используемых для моделирования рака яичников:

- SK-OV-3 – клеточная линия рака яичников, полученная из асцитической жидкости 64-летней белой женщины с серозной цистаденокарциномой яичников [14];
- HO-8910PM, созданная на основе ксенотрансплантата голых мышей 7-го поколения, полученного от HO-8910 [15];
- A2780 – линия клеток рака яичников человека, созданная из опухолевой ткани нелеченого пациента, является родительской линией для циспла-

тин-резистентной клеточной линии A2780 cis (Sigma 93112517) и адриамицин-резистентной клеточной линии A2780 ADR (Sigma 93112520) [16].

Необходимо учитывать важные ограничения этих моделей. Клеточные линии, вероятно, представляют собой субпопуляцию исходной опухоли и в значительной степени однородны из-за отсутствия исходной микросреды, включающей взаимодействия со стромальными, иммунными и воспалительными клетками. В результате существуют генетические и эпигенетические различия между клеточными линиями и исходными опухолями, что затрудняет оценку того, какая часть исходной биологии опухоли сохраняется в установленных моделях клеточных линий, которые поддерживались в течение длительного времени *in vitro*.

Отсутствие межклеточных взаимодействий в трехмерной (3D) среде также ограничивает трансляционный потенциал исследований клеточных линий, что обусловлено значительными недостатками архитектуры опухоли. Их модификация возможна с применением микрофлюидных технологий. Микрофлюидные модели облегчают разработку «опухоли на чипе» как платформы *in vitro*, которая точно имитирует такие свойства в микросреде рака, как изменения глюкозы или доступность кислорода в разных местах в структуре опухоли. Такие платформы позволяют исследователям манипулировать многими факторами, которые могут влиять на рост рака, и изучать влияние этих факторов на рак [17]. Хотя «опухоли на чипе» могут

имитировать все больше и больше компонентов в микросреде рака, например микрососудистую структуру [18], их соответствие пациентам с подтвержденными ЗНО не подвергалось тщательному изучению.

Ксенотрансплантаты, полученные от пациента

Если необходимо изучить временную и внутриопухолевую гетерогенность, а также вклад в эти феномены архитектуры опухоли и межклеточных взаимодействий, то применяют моделирование PDX (patient-derived xenograft – ксенотрансплантаты, полученные от пациента).

Модели PDX имеют высокую предсказательную силу и широко используются при поиске кандидатных молекул.

Наиболее оптимальный метод создания модели PDX – приживление фрагмента первичной или метастатической опухоли человека животному класса SPF (как правило, в работе предпочитают использовать иммунодефицитных мышей) [19, 20]. Для формирова-

ния модели ЗНО яичника также подходит использование асцитической жидкости, полученной от пациента. Простая техника забора опухолевого материала делает такие дизайны эксперимента достаточно популярными среди исследователей. В табл. 2 представлены одобренные клинические исследования, посвященные вопросам получения эквивалентных результатов при лечении пациентов с ЗНО различной локализации и соответствующих им вариантам PDX (см. табл. 2). Каждое из упомянутых клинических исследований является образцом для планирования работы малых и больших научных коллективов. Синописи каждого протокола, находящиеся в открытом доступе, могут помочь дизайнерам эксперимента учесть ряд клинических аспектов, зачастую не принимающихся во внимание научной группой.

Отдельно следует отметить исследования, использующие модель PDX для изучения рака яичника с высокой (83–100 %) частотой приживления графта (табл. 3).

Среднее время формирования модели PDX составляет от 1 до 12 мес и зависит от подтипа рака яичников

Таблица 2. Одобренные клинические исследования, сфокусированные на использовании моделей PDX при изучении фундаментальных свойств злокачественных новообразований (ЗНО) и их ответа на различные варианты химиотерапевтического лечения

Table 2. Approved clinical studies focused on the use of PDX models in the study of fundamental properties of human malignant neoplasms (MNP) and their response to various chemotherapy treatments

Локализация Localization	Идентификатор протокола на сайте clinical.trial.gov Protocol ID at clinical.trial.gov	Цель Purpose	Дизайн эксперимента Experimental design
C00–C14. ЗНО губы, полости рта и глотки C00–C14. MNP of lips, mouth and pharynx			
Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) Squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)	№ NCT02572778	Создать биобанк PDX, представляющий различные подгруппы ПРГШ To create a PDX biobank representing the various subgroups of the HNSCC	Создать PDX с первичными и рецидивирующими опухолевыми тканями, исследовать новые биомаркеры, новую терапию и устойчивость к лекарственным препаратам To create PDX with primary and recurrent tumor tissues, investigate novel biomarkers, novel therapies and drug resistance
	№ NCT02752932	Разработать биобанк PDX и провести химиотерапию полученных образцов To develop a PDX biobank and perform chemotherapy to the obtained samples	Провести полногеномное секвенирование и тестирование чувствительности к препаратам To perform genome-wide sequencing and drug susceptibility testing
C15–C26. ЗНО органов пищеварения C15–C26. MNP of digestive organs			
Рак желудка Stomach cancer	№ NCT05616533	Спрогнозировать терапевтический эффект на модели PDX To predict therapeutic effect in PDX models	Провести наблюдение за реакцией на неoadъювантную химиотерапию у пациента и соответствующей ему модели PDX Monitor response to neoadjuvant chemotherapy in the patient and corresponding PDX models
Рак поджелудочной железы Pancreas cancer	№ NCT04373928	Сформулировать алгоритмы точной диагностики и лечения для пациентов с данным ЗНО на разных стадиях To formulate algorithms for precise diagnosis and treatment for patients with this MNP at different stages	Создать модель mini-PDX и исследовать лучший лекарственный ответ с помощью секвенирования РНК и теста на чувствительность к препаратам To create a mini-PDX model and investigate the best drug response with RNA sequencing and drug susceptibility test

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Описание методологии | Description of the methodology

Локализация Localization	Идентификатор протокола на сайте clinical.trial.gov Protocol ID at clinical.trial.gov	Цель Purpose	Дизайн эксперимента Experimental design
C30–C39. ЗНО органов дыхания и грудной клетки C30–C39. Respiratory and thoracic MNPs			
Метастатический немелкоклеточный рак легких Metastatic non-small cell lung carcinoma	№ NCT03134456	Сравнить клинический ответ пациента и противоопухолевый ответ <i>in vivo</i> To compare patient's clinical response and antitumor response <i>in vivo</i>	Пациенты и соответствующие PDX с экспрессией PD-L1 после смены комбинированной химиотерапии платиной на пембролизумаб Patients and corresponding PDXs with PD-L1 expression after switching from combination platinum chemotherapy to pembrolizumab
C40–C41. ЗНО костей и суставных хрящей C40–C41. MNP of bones and articular cartilage			
Остеосаркома Osteosarcoma	№ NCT03358628	Предоставить пациентам индивидуальные варианты лечения с помощью моделей PDX To provide patients with individualized treatment options with PDX models	Молекулярное профилирование и тестирование лекарств <i>in vivo</i> Molecular profiling and drug testing <i>in vivo</i>
C43–C44. ЗНО кожи C43–C44. Skin MNP			
Меланома/плоскоклеточный рак головы и шеи Melanoma/Squamous cell carcinoma of the head and neck	№ NCT02331134	Разработать доклиническую платформу по сбору характеристических данных меланомы и плоскоклеточного рака головы и шеи To develop a preclinical platform for collection of characteristic data of melanoma and squamous cell carcinoma of the head and neck	Гемопоэтические стволовые клетки, кровь и опухолевую ткань, полученную от пациентов, используют для создания эксплантатов и внедрения их в тело гуманизированных мышей. Результаты терапии на гуманизированных мышках будут коррелировать с результатами эффективности тех же методов лечения у людей Hematopoietic stem cells, blood and tumor tissue obtained from patients are used to create explants and their administration into the body of humanized mice. The results of the humanized mice therapy will correlate with the results of efficacy of the same treatments in the humans
C45–C49. ЗНО мезотелиальной и мягких тканей C45–C49. Mesothelial and soft tissue MNP			
Саркома Sarcoma	№ NCT02910895	Разработать платформы PDX для сарком мягких тканей To develop platforms of PDX for soft tissue sarcomas	Создание саркомы на модели PDX и лечение с помощью радиотерапии и химиотерапии для трансляционных исследований Creation of sarcoma in PDX model and treatment with radiotherapy and chemotherapy for translational research
C50. ЗНО молочной железы C50. Mammary gland MNPs			
Рак молочной железы Breast cancer	№ NCT04133077	Разработать PDX из образцов опухолей, полученных в результате резекции To develop the PDX from resection-derived tumor samples	Полногеномное секвенирование успешно сформированного банка PDX-образцов Genome-wide sequencing of a successfully established PDX-sample bank
	№ NCT04703244	Изучить причины высокой частоты рецидивов после неoadъювантной терапии To investigate the causes of high relapse rates after neoadjuvant therapy	Создание PDX и органоидов у пациентов с ЗНО молочной железы после неoadъювантной терапии Creation of PDX and organoids in patients with breast MNP after neoadjuvant therapy
	№ NCT02752893	Создать платформу PDX для ER ⁺ , HER2 ⁻ рака молочной железы To create a PDX platform for ER ⁺ , HER2 ⁻ breast cancer	Разработать новые стратегии лечения и проанализировать сигнальные пути, лежащие в основе чувствительности к лекарственным препаратам To develop new treatment strategies and analyze the signaling pathways underlying drug sensitivity

Окончание табл. 2
End of table 2

Локализация Localization	Идентификатор протокола на сайте clinical.trial.gov Protocol ID at clinical.trial.gov	Цель Purpose	Дизайн эксперимента Experimental design
Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) Triple negative breast cancer (TNBC)	№ NCT02247037	Определить надежность моделей PDX для оценки эффективности лечения у отдельных пациентов с ТНРМЖ To determine the reliability of PDX models to evaluate treatment efficacy in selected patients with TNBC	Создать мышинные модели PDX с тканями, собранными до и после неoadъювантного лечения To create mouse PDX models with tissues collected before and after neoadjuvant treatment
	№ NCT04745975	Исследовать эффективность лечения пациентов с ТНРМЖ на основе mini-PDX To investigate the effectiveness of treatment of patients with TNBC based on mini-PDX	Персонализированное лечение на основе результатов серий тестов mini-PDX и секвенирования РНК The personalized treatment on the basis of results of series of mini-PDX tests and sequencing RNA
C45–C49. ЗНО мезотелиальной и мягких тканей C45–C49. Mesothelial and soft tissue MNP			
Рак мочеполовой системы Genitourinary cancer	№ NCT03551457	Проверить эффективность PDX и провести индивидуальное лечение To check efficiency of PDX and to carry out individual treatment	Определить селективный потенциал каждого препарата на модели PDX To determine the selective potential of each drug on PDX models
C60–C63. ЗНО мужских половых органов C60–C63. MNP of male genital organs			
Рак предстательной железы Prostate cancer	№ NCT03786848	Сформировать клинические рекомендации по лечению пациентов, резистентных к абиратерону, энзалутамиду или другим новым антиандрогенным препаратам второго поколения To prepare clinical guidelines for treatment of patients resistant to abiraterone, enzalutamide or other new second-generation antiandrogenic drugs	Использовать секвенирование нового поколения и mini-PDX для персонализированного лечения и изучения корреляции клинического ответа и результатов экспериментов To use next-generation sequencing and mini-PDX for personalized treatment and study of correlation of clinical response and experimental results
C64–C68. ЗНО мочевых путей C64–C68. Urinary tract MNP			
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	№ NCT04410302	Разработать и охарактеризовать более 200 образцов PDX различных видов рака мочевого пузыря среди пациентов различных рас To develop and characterize more than 200 PDX samples of bladder cancer of different types among patients belonging to different races	Образцы опухолевой ткани пациентов с диагнозом «рак мочевого пузыря» для формирования модели PDX Tumor tissue samples from patients diagnosed with bladder “cancer in order” to form PDX models

и места имплантации опухоли. Мыши NSG, SCID и голые мыши — наиболее часто используемые штаммы. Важными условиями для успешного приживления полученного графта в теле лабораторного животного являются и качество опухолевой ткани яичника, выраженное в количестве опухолевых клеток в образце первичной или метастатической опухоли, и сокращение времени между сбором образца и имплантацией (в течение 30–60 мин), а также сокращение продолжительности хирургической процедуры имплантации опухоли в мышь.

Те образцы опухолей, которые не могут быть имплантированы сразу после иссечения, должны быть

сохранены с помощью криоконсервации, хотя скорость приживления замороженных — размороженных образцов ниже, чем приживление свежей опухолевой ткани.

Дополнительные тезисы, требующие фокуса внимания исследователя:

- образцы опухоли, полученные от ЗНО яичника поздних стадий, имеют большую вероятность приживления графта;
- фрагменты солидных опухолей приживаются более успешно, чем суспензия отдельных раковых клеток после диссоциации опухоли;
- место имплантации влияет на скорость приживления, однако необходимо помнить об отсутствии

Таблица 3. Возможные комбинации животных класса SPF и локализации имплантируемых графтов
Table 3. Possible combinations of animals of SPF category and implantable graft localization

Штамм модельного животного Model animal strain	Частота приживления графта, % Frequency of graft implantation, %	Область имплантации Implantation area	Источник Source
Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности High-grade serous carcinoma of the ovary			
Мышь NSG-SGM3 NSG-SGM3 mouse	83	Подкожно, под капсулу яичника Subcutaneously, under the ovarian capsule	Topp M.D. et al. [21]
Мышь NSG-SGM3 NSG-SGM3 mouse	Более 90 More than 90	Жировая подушка молочной железы Fat pad of the mammary gland	Cybulska P. et al. [22]
Мыши линии Nude Mice of the Nude strain	Более 90 More than 90	Маточная труба, яичник Fallopian tube, ovarian	George E. et al. [23]
Серозная карцинома яичника низкой степени злокачественности Low-grade serous carcinoma of the ovary			
Мышь линии SCID Beige Mice of the SCID Beige strain	100	Внутрибрюшинная локализация Intraperitoneal localization	De Thaye E. et al. [24]
Муцинозная карцинома яичников Mucinous carcinoma of the ovary			
Мыши линии Nude Mice of the Nude strain	100	Подкожно Subcutaneously	Ricci F., Guffanti F. et al. [25]
Эндометриоидная карцинома яичника Endometrioid carcinoma of the ovary			
Мыши линии Nude Mice of the Nude strain	100	Подкожно Subcutaneously	Ricci F., Bizzaro F. et al. [26]
Светлоклеточная карцинома яичника Clear cell carcinoma of the ovary			
Мыши линии Nude Mice of the Nude strain	100	Жировая подушка молочной железы Fat pad of the mammary gland	Colombo P.E. et al. [27]
Мышь линии SCID Beige Mice of the SCID Beige strain	90	Внутрибрюшинная локализация Intraperitoneal localization	Weroha S.J. et al. [28]

яичниковой сумки у людей, поэтому интрабур- сальный ксенотрансплантат следует рассматривать исключительно как гетеротропную модель;

- мониторинг роста опухоли ортотопических ксе- нотрансплантатов яичников технически сложнее (зачастую наблюдение дополняется люминесцент- ной микроскопией макропрепарата, совмещенной с позитронно-эмиссионной и компьютерной то- мографией живого объекта). Поэтому подкожные модели так распространены среди исследовате- лских групп. Было показано, что большинство мо- лекулярных и генетических характеристик, обна- руженных в исходных опухолях, сохраняются в подкожных моделях. Однако основное ограни- чение подкожной модели – отсутствие соответ- ствующих опухолевых микросред и способности метастазировать, поэтому эти модели могут неточ- но имитировать поведение человеческой опухоли, из которой они получены.

Ограничения моделирования PDX в контексте ЗНО яичника

Эксперименты с применением моделей PDX тре- буют дорогостоящего лабораторного оборудования и значительных временных затрат. Так, почти полуго- дичный латентный период опухоли является «самым заметным недостатком с точки зрения персонализи- рованной медицины...» [8].

Если исследователю необходима приемлемая ме- тастатическая модель, то либо опухолевые клетки вто- рого пассажа вводят мышам через хвостовую вену, либо дожидаются спонтанного метастазирования ксе- нографта. Ключевым моментом является малореали- стичная модель метастазирования при внутривхостовом введении, так как большинство клеток задерживаются в легких, но не являются легочными метастазами.

Из-за иммунодефицита хозяина невозможно оце- нить влияние иммунной системы на опухоль, хотя этот же иммунодефицит – главный преимущественный

фактор приживления. Это ограничение делает невозможным оценку взаимосвязи между терапевтическими клетками и иммунными клетками хозяина в разных вариантах терапии. Еще одной проблемой, которую следует отметить, является инфильтрация опухолевых лимфоцитов в первичной опухоли, что может трансформировать опухоль в лимфому.

О практическом применении математических моделей на примере работ по канцерогенезу

Разнообразие математических подходов к биологическим процессам, анализ на абстрактном уровне, возможность комбинирования нескольких принципиально разных дисциплин — все это, однако, не делает основную задачу математического моделирования более доступной: описание фундаментальных биологических гипотез с помощью количественно измеримых характеристик. Этот первый шаг является гордиевым узлом, «разрубить» который приходится каждому исследователю, стремящемуся перевести вопросы наук о жизни в парадигму анализа, корреляции, сравнения.

Стандартный стиль мышления в таких исследованиях выглядит следующим образом: выбираются переменные («разрубается» гордиев узел); формализуются правила, по которым переменные взаимодействуют. При этом часто мы видим, как исследователь определяет правила взаимодействия раньше, чем выбирает переменные.

Следующим шагом является формирование прогноза, наблюдение и стандартная форма анализа — есть соответствие прогнозу или нет. Если соответствия нет, модель признают «бета-версией» и отправляют на доработку.

Поэтому, как справедливо заметили R.A. Veskman и соавт. [9], все экспериментальные модели, требующие количественного анализа биологических процессов, относятся к одному из двух типов: 1) описательные модели, с помощью которых формируется максимально большой список переменных; 2) концептуальные модели, когда предположение о ключевых переменных делается заранее. Вам наверняка знакомы дизайны экспериментов, где исследователи сначала при анализе данных пациентов составляют таблицу «100 на 100» (от уровня образования до фенотипа опухоли), а затем путем простых логистических регрессий уменьшают количество переменных до 7–10 возможных.

Можно привести несколько вариантов аналитических моделей. Известная любому врачу-исследователю схема «фармакокинетика — фармакодинамика» вполне может быть выстроена как описательно, так и концептуально. Другой пример — это популярные дизайны поиска кандидатных молекул через взаимодействие с разными типами клеток. Одни исследования представляются в описательном варианте [29, 30], другие как концептуальный подход [31]. Поэтому с точки зрения математики процесс поиска кандидатных молекул — своеобразный мост между описанием гипотезы с помощью уравнения и выполнением эксперимента на любой живой модели.

Важно отметить, что математические модели могут быть детерминированными, тогда каждая итерация эксперимента каждый раз дает одинаковый выход, а исследователь формирует описание среднего поведения системы. Противоположными являются стохастические модели, описывающие случайные вариации вокруг усредненного поведения. Повторения итераций приводят к разным результатам в этом случае.

Существующий компромисс между осуществимостью детерминированных моделей и большим потенциалом стохастических моделей всегда является подвижным. Для небольших систем с малым числом ко-вариант (небольшие группы клеток раннего канцерогенеза, небольшое число цитокиновых агентов и т. п.) случайные вариации играют большую роль. В качестве примера можно привести работу, выполняемую на базе Ханты-Мансийской медицинской академии, по преодолению феномена химиорезистентности культуры клеток ЗНО яичника, культивированной *in vivo* в теле лабораторного животного.

Планировалось обследовать около 350 пациентов с предварительным диагнозом «рак яичника». В процессе обследования путем забора клеточного материала формировалась «слепая» группа опухолевых клонов с не определенным по BRCA-мутации генетическим статусом. Проведены контрольные иммуногистохимические исследования клеток на наличие рецепторов к эстрогенам, прогестерону, HER2-*neu* и определение уровня пролиферативной активности KI-67. Затем клоны опухолевых клеток, содержащие BRCA-мутации, имплантировали в тело лабораторных иммунодефицитных животных (PDX-вариант), а через 3 нед провели процедуру эксплантации и вывода животных из эксперимента. Культуры, полученные из эксплантов, проверяли на устойчивость к PARP-ингибиторам с помощью МТТ-тестирования.

Описанный дизайн относит эксперимент к стохастическому варианту, где за усредненное «поведение» опухолевых клонов взята стандартная реакция на PARP-ингибиторы в виде клеточной гибели. Альтернатива рассматривалась как вариант, требующий детального изучения, NGS-секвенирования, повторение итераций эксперимента с участием выбранного клона уже в виде детерминированной модели.

При этом стоит отметить, что 30 опухолевых клонов, полученных в результате эксплантации, альтернативных вариантов не дали, что позволило продолжать повторение стохастической модели эксперимента до получения нужных клонов. При этом полученный материал позволил построить 106 комбинаций ко-вариант, включающих иммуногистохимический статус опухолевых клонов, принадлежность опухоли к конкретному фенотипу, анамнестические данные пациенток, методы имплантации и локализацию опухолевых клонов в теле лабораторного животного и т. д. Становится понятно, что накопление опухолевого материала будет

требовать использования машинного обучения. Вместо описания конкретных механизмов алгоритмы используют данные для поиска взаимосвязей между переменными и выявления корреляций. Но всегда следует помнить о контролируемом и неконтролируемом обучении. Контролируемое обучение подразумевает использование predefined категорий, по которым сортируются данные; алгоритм обучается на данных с целью последующей автоматической сортировки по соответствующим категориям.

Неконтролируемое машинное обучение же предполагает поиск таких категорий, по которым можно сортировать данные. Алгоритмы могут успешно определять пациентов (в нашем случае, опухолевые клоны), которые лучше всего отреагируют на определенное лечение, но на данный момент могут делать это только в пределах диапазона имеющихся данных.

Применение теории игр, вектор Шепли и модель PDX

Существует возможность описания модели PDX с помощью уравнения вектора Шепли, относящегося к теории игр – разделу прикладной математики, а именно к его кооперативной части. Однако необходимо ответить на вопрос о взаимодействии клеточных дифферонов: с точки зрения теории игр считать ли этот процесс формирования архитектуры опухоли в PDX кооперативной игрой (где главным является определение коалиций игроков) или некооперативной (в этих играх главным является достижение «выигрыша» одной стороной и «проигрыша» – другой или «частичного проигрыша» в играх с ненулевой суммой)?

Мы предположили, что в основе формирования полноценного эквивалента архитектуры *in vivo* опухоли в *in vitro* условиях ключевая роль принадлежит так называемому феномену конвергенции. Более того, включение всех дифферонов должно происходить в строго определенной последовательности и в необходимый момент времени. Соответственно, можно считать культуру PDX примером кооперативной игры.

Введем понятия теории игр для описания реституции: множество дифферонов является множеством игроков I , а v – характеристической функцией этих игроков. Любое подмножество S из множества I является коалицией игроков. Характеристической функцией коалиции называют тот «выигрыш», который эта коалиция может получить. Таким образом, множество возможных подмножеств выражается формулой: $v: 2I \rightarrow R$.

Через $|I|$ будем обозначать число игроков в множестве I . В нашем случае игру можно считать супераддитивной. Это означает, что добавление любого игрока к любой коалиции не уменьшает ее полезности (в данном конкретном примере имеется в виду использование различных вирусных векторов или молекул – активаторов процессов ангиогенеза и т. п.). Тогда для

любых непересекающихся коалиций $S, T \subset I(S) \cap T = \emptyset$ выполняется: $v(S \cup T) \geq v(S) + v(T)$.

В качестве доказательства принадлежности экспериментальной модели PDX к кооперативной игре приводим три аксиомы:

1. Аксиома симметричности. Решение не должно зависеть от «переупорядочивания» игроков, при которых остаются неизменными значения характеристической функции игры.
2. Аксиома носителя. Если коалиция K такова, что для $\forall S \ v(S) = v(S \cap K)$, то решение $F(v)$ должно обеспечивать ей: $\sum F_i(v) = v(K)$. Коалицию K называют носителем игры. Из условия следует, что выигрыш любой коалиции S определяется исключительно теми ее участниками, которые входят в некоторую коалицию K .
3. Аксиома линейности. Если характеристическая функция игры линейно зависит от характеристических функций других игр, то и ее решение должно линейно зависеть от их решений.

Таким образом, модель PDX удовлетворяет условиям кооперативной супераддитивной игры и может быть описана уравнением вектора Шепли:

$$\Phi_i(v) = \sum_{S: i \in S} \frac{s! \times (n-s-1)!}{n!} \times [v(S \cup i) - v(S)].$$

Заключение

Таким образом, применение междисциплинарного подхода к изучению механизмов канцерогенеза на примере экспериментальных моделей ЗНО человека сопряжено с несколькими группами рисков:

1. Выбор неправильного метода культивирования клеток ЗНО человека приведет к ошибочной интерпретации поведения полученной культуры, несмотря на то что методически и методологически эксперимент будет проведен безупречно.
2. Ошибочно руководствоваться принципом стоимости при выборе метода культивирования на этапе разработки дизайна эксперимента, так как каждый из методов направлен на результат определенного характера. Например, нельзя получить объективную картину внутриопухолевой гетерогенности при использовании моделей CDX, даже если эта методика в исследовательском центре поставлена «на поток», есть научная школа и т. д.
3. Применение математических методов для доказательства гипотетических постулатов требует от исследовательской команды серьезной подготовки в таких областях, как комбинаторика, топология, математический анализ, в том числе с использованием современных программных пакетов. Однако значительные временные затраты на подготовку специалиста возмещаются уже на этапе разработки дизайна эксперимента, когда гипотетический результат становится основой выбора ключевых элементов исследования для достижения поставленных целей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации: указ Президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. № 145. Собрание законодательства РФ 2024;10:4653–66.
On the Strategy of scientific and technological development of the Russian Federation: Decree of the President of the Russian Federation dated February 28, 2024 No. 145. Collection of legislation of the Russian Federation 2024;10:4653–66.
2. Porter J.M., McFarlane I., Bartos C. et al. The survival benefit associated with complete macroscopic resection in epithelial ovarian cancer is histotype specific. *JNCI Cancer Spectr* 2024;8(4):pkae049. DOI: 10.1093/jncics/pkae049
3. Manning-Geist B.L., Chi D.S., Long Roche K. et al. Tertiary cytoreduction for recurrent ovarian carcinoma: an updated and expanded analysis. *Gynecol Oncol* 2021;162(2):345–52. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.05.015
4. Kim S.R., Parbhakar A., Li X. et al. Primary cytoreductive surgery compared with neoadjuvant chemotherapy in patients with BRCA mutated advanced high grade serous ovarian cancer: 10 year survival analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(6):879–85. DOI: 10.1136/ijgc-2023-005065
5. De Jong D., Otify M., Chen I. et al. Survival and chemosensitivity in advanced high grade serous epithelial ovarian cancer patients with and without a BRCA germline mutation: more evidence for shifting the paradigm towards complete surgical cytoreduction. *Medicina (Kaunas)* 2022;58(11):1611. DOI: 10.3390/medicina58111611
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. The state of oncological care for Russian population in 2023. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOM im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024.
7. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E. et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339(6127):1546–58. DOI: 10.1126/science.1235122
8. Liu Y., Wu W., Cai C. et al. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: technologies and applications. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):160. DOI: 10.1038/s41392-023-01419-2
9. Beckman R.A. Neutral evolution of rare cancer mutations in the computer and the clinic. *NPJ Syst Biol Appl* 2024;10(1):110. DOI: 10.1038/s41540-024-00436-3
10. Yee C., Dickson K.A., Muntasir M.N. et al. Three-dimensional modelling of ovarian cancer: from cell lines to organoids for discovery and personalized medicine. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:836984. DOI: 10.3389/fbioe.2022.836984
11. Cortesi M., Warton K., Ford C.E. Beyond 2D cell cultures: how 3D models are changing the in vitro study of ovarian cancer and how to make the most of them. *Peer J* 2024;12:e17603. DOI: 10.7717/peerj.17603
12. Adams K.M., Wendt J.R., Wood J. et al. Cell-intrinsic platinum response and associated genetic and gene expression signatures in ovarian cancer cell lines and isogenic models. *bioRxiv [Preprint]*. 2024.07.26.605381. DOI: 10.1101/2024.07.26.605381
13. Ruibin J., Guoping C., Zhiguo Z. et al. Establishment and characterization of a highly metastatic ovarian cancer cell line. *Biomed Res Int* 2018;2018:3972534. DOI: 10.1155/2018/3972534
14. Fogh J., Fogh J.M., Orfeo T. One hundred and twenty-seven cultured human tumor cell lines producing tumors in nude mice. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1977;59(1):221–6. DOI: 10.1093/jnci/59.1.221
15. Xu S.-H., Qin L.-J., Mou H.-Z. et al. Establishment of a highly metastatic human ovarian cancer cell line (HO-8910PM) and its characterization. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:233–9. PMID: 10464713
16. Li L., Hanahan D. Hijacking the neuronal NMDAR signaling circuit to promote tumor growth and invasion. *Cell* 2013;153(1):86–100. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.051
17. Dsouza V.L., Kuthethur R., Kabekkodu S.P., Chakrabarty S. Organ-on-Chip platforms to study tumor evolution and chemosensitivity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022;1877(3):188717. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188717
18. Carvalho M.R., Barata D., Teixeira L.M. et al. Colorectal tumor-on-a-chip system: a 3D tool for precision onco-nanomedicine. *Sci Adv* 2019;5(5):eaaw1317. DOI: 10.1126/sciadv.aaw1317
19. Herndler-Brandstetter D., Shan L., Yao Y. et al. Humanized mouse model supports development, function, and tissue residency of human natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(45):E9626–E9634. DOI: 10.1073/pnas.1705301114
20. Zeleniak A., Wiegand C., Liu W. et al. De novo construction of T cell compartment in humanized mice engrafted with iPSC-derived thymus organoids. *Nat Methods* 2022;19(10):1306–19. DOI: 10.1038/s41592-022-01583-3
21. Topp M.D., Hartley L., Cook M. et al. Molecular correlates of platinum response in human high-grade serous ovarian cancer patient-derived xenografts. *Mol Oncol* 2014;8(3):656–68. DOI: 10.1016/j.molonc.2014.01.008
22. Cybulska P., Stewart J.M., Sayad A. et al. A genomically characterized collection of high-grade serous ovarian cancer xenografts for preclinical testing. *Am J Pathol* 2018;188(5):1120–31. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.01.019
23. George E., Kim H., Krepler C. et al. A patient-derived-xenograft platform to study BRCA-deficient ovarian cancers. *JCI Insight* 2017;2(1):e89760. DOI: 10.1172/jci.insight.89760
24. De Thaye E., Van de Vijver K., Van der Meulen J. et al. Establishment and characterization of a cell line and patient-derived xenograft (PDX) from peritoneal metastasis of low-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep* 2020;10(1):6688. DOI: 10.1038/s41598-020-63738-6
25. Ricci F., Guffanti F., Affatato R. et al. Establishment of patient-derived tumor xenograft models of mucinous ovarian cancer. *Am J Cancer Res* 2020;10(2):572–80.
26. Ricci F., Bizzaro F., Cesca M. et al. Patient-derived ovarian tumor xenografts recapitulate human clinicopathology and genetic alterations. *Cancer Res* 2014;74(23):6980–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0274
27. Colombo P.E., du Manoir S., Orsett B. et al. Ovarian carcinoma patient derived xenografts reproduce their tumor of origin and preserve an oligoclonal structure. *Oncotarget* 2015;6(29):28327–40. DOI: 10.18632/oncotarget.5069
28. Weroha S.J., Becker M.A., Enderica-Gonzalez S. et al. Tumorgrafts as in vivo surrogates for women with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(5):1288–97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2611
29. Cogno N., Axenie C., Bauer R., Vavourakis V. Agent-based modeling in cancer biomedicine: applications and tools for calibration and validation. *Cancer Biol Ther* 2024;25(1):2344600. DOI: 10.1080/15384047.2024.2344600
30. Sové R.J., Jafarnejad M., Zhao C. et al. QSP-IO: a quantitative systems pharmacology toolbox for mechanistic multiscale modeling for immuno-oncology applications. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2020;9(9):484–97. DOI: 10.1002/psp4.12546
31. Laukien F.H. The evolution of evolutionary processes in organismal and cancer evolution. *Prog Biophys Mol Biol* 2021;165:43–8. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2021.08.008

Вклад авторов

Т.Р. Биктимиров, М.Я. Кузьменко, Я.А. Карпова, Л.В. Халикова: написание текста статьи;
В.А. Шидин: утверждение окончательного варианта статьи;
В.Л. Янин: научное редактирование.

Authors' contributions

T.R. Biktimirov, M.Ya. Kuzmenko, Ya.A. Karpova, L.V. Khalikova: writing the text of the article;
V.A. Shidin: approval of the final version of the article;
V.L. Yanin: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Р. Биктимиров / T.R. Biktimirov: <https://orcid.org/0000-0003-3210-4704>
В.А. Шидин / V.A. Shidin: <https://orcid.org/0000-0003-1396-5381>
В.Л. Янин / V.L. Yanin: <https://orcid.org/0000-0001-5723-1246>
М.Я. Кузьменко / M.Ya. Kuzmenko: <https://orcid.org/0009-0002-1102-0915>
Я.А. Карпова / Ya. A. Karpova: <https://orcid.org/0009-0002-6419-8098>
Л.В. Халикова / L.V. Khalikova: <https://orcid.org/0000-0003-1266-5774>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке «Фонда научно-технологического развития Югры», соглашение № 2023-124-05 от 12 июля 2023 г.

Funding. The study was conducted with the support of the Ugra Foundation for Scientific and Technological Development, Agreement No. 2023-124-05 dated July 12, 2023.

Метастатический рак толстой кишки: обновление клинических рекомендаций в 2024 г.

М.Ю. Федянин¹⁻³, О.А. Гладков^{4,5}, С.С. Гордеев^{1,6}, А.М. Карачун^{7,8}, Н.А. Козлов¹, З.З. Мамедли¹,
И.В. Рыков⁹, А.А. Трякин¹, А.С. Цуканов¹⁰, М.В. Черных^{1,11}

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108801 п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁴Медицинский онкологический центр «ЭВИМЕД»; Россия, 454048 Челябинск, ул. Блюхера, 9В;

⁵ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁶ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, 2;

¹¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

В статье представлены изменения клинических рекомендаций по лечению метастатического рака толстой кишки в 2024 г. Новые положения в клинических рекомендациях дополнены кратким обзором результатов исследований, которые лежат в их основе. Рассмотренные изменения касаются не только системного противоопухолевого лечения, но и хирургии и молекулярно-генетической диагностики. Приведены отличия рекомендаций RUSSCO и Минздрава России. Обсуждается внесение информации по определению клинической пользы дорогостоящих терапевтических опций в отношении применения шкал ESMO-MCBS и RUSSCO-MCBS.

Цель исследования – предоставить обзор информации для широкого круга читателей по планируемым изменениям в клинических рекомендациях, касающихся метастатического рака толстой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак ободочной кишки, колоректальный рак, клинические рекомендации, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, трансплантация печени

Для цитирования: Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Метастатический рак толстой кишки: обновление клинических рекомендаций в 2024 г. Хирургия и онкология 2024;14(4):31–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>

Metastatic colon cancer: clinical practice guideline update in 2024

M. Yu. Fedyanin¹⁻³, O. A. Gladkov^{4,5}, S. S. Gordeev^{1,6}, A. M. Karachun^{7,8}, N. A. Kozlov¹, Z. Z. Mamedli¹, I. V. Rykov⁹,
A. A. Tryakin¹, A. S. Tsukanov¹⁰, M. V. Chernykh^{1,11}

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

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108801, Russia;

³National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁴Medical Oncology Center “EVIMED”; 9V Bluchera St., Chelyabinsk 454048, Russia;

⁵Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Bluchera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

⁶Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

⁷N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁸North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

⁹Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

¹⁰Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Mikhail Yurievich Fedyanin fedianinmu@mail.ru

This article presents changes to clinical guidelines for the treatment of metastatic colon cancer in 2024. The new provisions in the clinical guidelines are complemented by a brief overview of the research results that underlie them. The changes considered concern not only systemic antitumor treatment, but also surgery and molecular genetic diagnostics. The differences between the recommendations of RUSSCO and the Ministry of Health of Russia are given. The introduction of information to determine the clinical benefit of expensive therapeutic options in relation to the use of the ESMO-MCBS and RUSSCO-MCBS scales is discussed.

Aim. Bringing information to a wide range of readers on planned changes in clinical guidelines.

Keywords: rectal cancer, colon cancer, colorectal cancer, clinical guidelines, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, liver transplantation

For citation: Fedyanin M. Yu., Gladkov O. A., Gordeev S. S. et al. Metastatic colon cancer: clinical practice guideline update in 2024. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):31–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>

Введение

В 2024 г. на больших онкологических конгрессах основное место в докладах занимали результаты исследований новых молекул, дорогостоящих и пока малоприменимых прорывных технологий лекарственной терапии. Но, к сожалению, данные исследования в основном не касались колоректального рака (КРР). В то же время нельзя не отметить большое число исследований хирургической направленности, причем не только в отношении резектабельных стадий.

Цель исследования – предоставить обзор информации для широкого круга читателей по планируемым изменениям в клинических рекомендациях, касающихся метастатического рака толстой кишки.

Хирургические аспекты в лечении метастатического рака толстой кишки

При изолированном метастатическом поражении печени лечебные подходы определяются возможностями резекции печени с метастазами. При резектабельных метастазах в печени, которые, по данным Финского регистра, встречаются в 29 % [1], клинические рекомендации разных стран предлагают на первом этапе рассматривать хирургическое лечение, особенно при низких онкологических рисках. Под онкологическим риском понимается риск быстрого прогрессирования болезни после оперативного лечения. Для определения рисков прогрессирования применяются различные шкалы, которые основаны на учете таких клинических факторов, как количество метастазов в печени, их размеры, локализация, наличие экстрапеченочных проявлений, уровень онкомаркеров, синхрон-

ность метастазирования, поражение регионарных лимфатических узлов, реже – мутационный статус, локализация первичной опухоли, проведение адьювантной химиотерапии (ХТ) в анамнезе и т. д. [2]. Кроме этого, необходимо помнить, что проведение периоперационной и адьювантной ХТ при резектабельных метастазах в печени, по результатам рандомизированных исследований, улучшает выживаемость без признаков болезни, но не общую выживаемость (ОВ). Проведенный EORTC-метаанализ индивидуальных данных рандомизированных исследований, который включил 821 пациента, наконец-то показал, что проведение ХТ позволяет увеличить и ОВ (отношение рисков (ОР) 0,82, 95 % ДИ 0,68–1,0, $p = 0,048$). Однако при сепаратном анализе только работ с адьювантной ХТ такого статистически значимого выигрыша уже получено не было (ОР 0,77, 95 % ДИ 0,58–1,02, $p = 0,063$). Возможно, это связано с уменьшением выборки, а возможно, с эффективностью ХТ только при высоком риске прогрессирования и условии, что опухоль еще чувствительна к лечению, а также при нормальной функции печени. Эти предположения подтверждаются результатами поданализа – адьювантная ХТ была эффективна при синхронном метастазировании (ОР 0,77), при уровне раково-эмбрионального антигена 5 и более (ОР 0,72), левосторонней локализации опухоли (ОР 0,79), в возрасте менее 63 лет (ОР 0,7), при количестве метастазов более 1 (ОР 0,73), отсутствии какого-либо лечения в анамнезе по поводу КРР (ОР 0,75) и уровне щелочной фосфатазы менее 300 ед/л (ОР 0,77) [3].

Одной из наиболее валидированных шкал в отношении определения риска прогрессирования при

резекции печени с метастазами КРР является шкала Fong [4], в связи с чем в клинических рекомендациях появился следующий тезис: **при исходно резектабельных метастатических очагах после успешного проведения резекции в объеме R0 или R1 рекомендуется проведение адьювантной ХТ (6 мес лечения по схеме FOLFOX, XELOX, применение аналогов пиримидинов в монорежиме). Альтернативой немедленному хирургическому лечению является проведение периоперационной системной ХТ (FOLFOX, XELOX). Данный вариант стратегии следует выбрать при высоком риске прогрессирования заболевания (например, при высоком риске по классификации Fong или любой другой). После 8–12 нед терапии выполняется одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли, а после операции продолжается проводимая ранее ХТ до достижения суммарной продолжительности 6 мес. Добавление моноклональных антител к ХТ при резектабельных метастазах в печени не показано, так как оно может ухудшить отдаленные результаты. При низком риске прогрессирования заболевания (например, при низком риске по классификации Fong или любой другой) возможна опция наблюдения, если хирургическое удаление метастазов выполнялось на первом этапе.**

При погранично-резектабельных стадиях, которые встречаются приблизительно в 16 % [1], проведение индукционной ХТ позволяет перевести в резектабельное состояние порядка 72 % пациентов. Среди остальных пациентов с нерезектабельными метастазами в печени достичь резектабельности в случае успешного системного лечения удастся лишь в 5–15 % случаев, поэтому для большинства пациентов единственной опцией лечения является системная терапия [1]. В то же время встает вопрос: почему при неоперабельном поражении печени не рассмотреть трансплантацию органа? Однако онкологи при КРР с метастазами в печени с осторожностью относятся к трансплантации печени. Это было связано как со скромными результатами ранее проведенных небольших нерандомизированных исследований, так и невозможностью понять портрет пациента, которому данный подход реализовать. Так, в 3 ранее проведенных нерандомизированных исследованиях (SEKA I, SEKA II, TOSCA) критерии включения несколько отличались и, соответственно, показатели 5-летней ОВ варьировали от 13 до 60 % [5]. В реальной клинической практике в США более чем за 10 лет удалось найти в регистре 46 пациентов, которым по поводу метастазов КРР в печени выполнена трансплантация. Показатели 5-летней ОВ значимо не отличались у таковых при трансплантации печени, которая была выполнена по поводу гепатоцеллюлярного рака или холангиокарциномы [6]. То есть надежда, что такой подход при КРР сработает, сохранялась. Оставалось учесть некоторые аспекты для планирования рандомизированного исследования. А именно при истинно неоперабельном метастатиче-

ском поражении печени вероятность перевода случайно в операбельное состояние невысокая — от 5 до 15 %, во 2-й линии — менее 6 %, да и ожидаемая продолжительность жизни на системной терапии также известна: в частности, 5-летняя ОВ не превышает 5–10 %. Эффективность же трансплантации печени оценивается, что пришло из неонкологических заболеваний, в показателях 5-летней ОВ — желательно не менее 50 %. Учитывая такой потенциальный выигрыш, число пациентов для такого рандомизированного исследования должно было быть небольшим, а критерии отбора — довольно строгими, чтобы минимизировать шанс экстрапеченочного прогрессирования в ближайшее время. По-видимому, это должны быть пациенты с хорошим соматическим статусом, в возрасте ≤ 65 лет, изолированным неоперабельным поражением печени, которое контролируется на фоне системной терапии (не менее 3 мес и не более 3 линий) и в отношении которых невозможно применить другие локальные методы лечения. При этом желательна благоприятная в прогностическом плане биология опухоли (например, без мутации в гене *BRAF*). Коллеги из Франции в исследовании TRANSMET, отобрав по описанным критериям 94 пациента, рандомизировали их в группу трансплантации печени или в группу продолжения системной терапии. В качестве первичного критерия эффективности взята 5-летняя ОВ. Медиана времени ожидания трансплантации в исследуемой группе после рандомизации составила 51 день (от 30 до 65). Из 47 пациентов, 9 не проведена была трансплантация вследствие прогрессирования, 3 были ретрансплантированы, 1 умер в послеоперационном периоде. С учетом даже этих пациентов, т. е. на ИТТ-популяции 5-летняя ОВ составила 57 % против 13 % в группе системного лечения (в последней 19 % пациентов прооперировали, включая 2 трансплантации, ОР 0,37). В популяции же *per protocol*, т. е. среди тех, кому выполнена трансплантация, а в группе контроля не проводилась хирургия печени, показатели 5-летней ОВ составили 73 и 9 % соответственно. Сказать, что это излечивающая процедура, пока трудно, хотя 40 % пациентов после трансплантации по-прежнему остаются без признаков болезни [7]. Можно предположить, что после сообщения данных результатов центры трансплантологии в стране будут переполнены пациентами с КРР, однако таких пациентов на самом деле не так много — порядка 2–3 % от общей популяции. Тем не менее в абсолютных цифрах их гораздо больше, чем пациентов с гепатоцеллюлярным раком и холангиокарциномой. Результаты этого исследования легли в основу следующего тезиса в новой версии рекомендаций: **при нерезектабельном поражении печени (доказанном на консилиуме с участием хирургов, специализирующихся на хирургии печени) с благоприятным прогнозом (возраст ≤ 65 лет, достигнут контроль болезни в течение не менее 3 мес на фоне системной противоопухолевой терапии, проведено**

не более 3 линий лечения, функциональный статус по шкале ECOG 0–1, диккий тип гена BRAF, уровень раково-эмбрионального антигена ≤ 80 нг/мл или его снижение более чем на 50 % в сравнении с уровнем до начала последней линии лечения, первичная опухоль удалена, отсутствие экстрапеченочных проявлений болезни, уровень тромбоцитов более 80 000 в мкл и лейкоцитов более 2500 в мкл) возможно рассмотреть трансплантацию печени.

Молекулярно-генетическая диагностика

Во всех развитых странах мира большое значение уделяется наследственным формам КРР, таким как синдром Линча, аденоматозные полипозные синдромы и гамартонные полипозные синдромы. Это обусловлено сразу несколькими ключевыми факторами: высокой частотой распространения в популяции (частота синдрома Линча у европейцев составляет 1:300 человек), крайне эффективными мерами по предотвращению рака, а также возможностью включать в группу риска всех кровных родственников, с наличием наследственных патогенных вариантов.

В России предполагаемое число носителей только одного синдрома Линча составляет до 500 тыс. человек, а возраст развития КРР у 90 % из них моложе 45 лет. При этом диагностировать данный синдром можно лишь с помощью секвенирования сразу нескольких генов: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и др., кроме того, крайне необходимо проведение поиска крупных перестроек, частота которых составляет от 10 до 30 % в зависимости от гена методом MLPA [8]. Именно это легло в основу положения в клинических рекомендациях: если у пациента, который соответствует любым из критериев: Амстердам 2, Бетезда или критерии НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, в образце опухоли найдена микросателлитная нестабильность, а возможности провести исследование дефицита белков системы репарации неспаренных оснований иммуногистохимическим методом нет, соответственно, не ясно, какой ген необходимо анализировать, то целесообразно провести секвенирование всех 4 генов системы MMR. Если при секвенировании генов MMR патогенный вариант не обнаружен, то желателен поиск крупных вставок/делений в генах MMR/EPСAM методом MLPA. В том случае, когда пациент не соответствует указанным критериям, но в его образце обнаружена микросателлитная нестабильность/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, возможно рассмотреть дальнейшее исследование генов системы MMR.

У пациентов с метастатическим КРР для планирования таргетной терапии необходимо выполнять анализ опухолевого материала на наличие соматической мутации генов семейства RAS (2–4-го экзона гена *KRAS* и 2–3-го экзона гена *NRAS*) с указанием мутации (прил. А), гена *BRAF* с указанием мутации (прил. В), на микросателлитную нестабильность/дефицит белков системы репарации неспаренных оснований, экспрес-

сии или амплификации *Her2/neu*. В отличие от предыдущей версии клинических рекомендаций, в новой версии указана необходимость тестирования минимального набора клинически значимых соматических вариантов генов *KRAS* и *NRAS* с указанием конкретной мутации в выдаваемом лабораторией заключении. Это связано с тем, что в ряде тест-систем, которые применяются в генетических лабораториях РФ, анализ ограничен, к примеру, лишь небольшой частью необходимых мутаций во 2-м экзоне гена *KRAS*. Таким образом, существует вероятность пропуска порядка 14–17 % пациентов с соматическими мутациями [9]. Другими словами, получая такое заключение, онколог может назначить дорогостоящее лечение цетуксимабом или панитумумабом у пациентов с мутациями, а это мало того, что неэффективно и токсично, но может даже ухудшить выживаемость пациентов. Именно поэтому в новой версии клинических рекомендаций мы указываем, что «если мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* определялись методом полимеразной цепной реакции и их не было обнаружено, то возможно рассмотреть проведение дальнейшего генетического поиска методом секвенирования, что может дополнительно выявить альтерации у 14–17 % пациентов. Молекулярно-генетический анализ возможно выполнять как на биопсийном материале опухоли, так и в циркулирующей опухолевой ДНК как методом полимеразной цепной реакции, так и секвенированием следующего поколения [8]. При невозможности выполнения анализа на оптимальный спектр мутаций в генах *RAS* необходимо рассмотреть возможность обращения в референсный центр».

Тезис в отношении мутации в гене *BRAF* был необходим в связи с тем, что в ряде лабораторий активно применяют методы секвенирования следующего поколения, что позволяет выявлять не только канонические мутации в гене. И чтобы онкологу легче было ориентироваться в активности описанной мутации, и было составлено прил. С. Напомним, что мутации в гене *BRAF* можно разделить на 3 класса. К классу 1 относятся мутации V600, которые приводят к выраженной тирозинкиназной активности белка. То есть для активации данной молекулы не нужно формировать димер и не нужен сигнал с рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR). Клинически данный класс мутаций предполагает резистентность к анти-EGFR-антителам, но, с другой стороны, позволяет надеяться на эффект комбинации *BRAF*-ингибиторов с анти-EGFR-антителами. При мутациях класса 3 тирозинкиназная активность белка практически не меняется, и молекула функционирует, как и при отсутствии мутаций. Клинически при данном классе мутаций пациенты должны получать лечение как при диком типе гена *BRAF*. При мутациях класса 2 для перехода в активное состояние белку достаточно сформировать гомодимер, при этом, как при классе 1, отсутствует необходимость сигналинга с EGFR. С клинической точки

Приложение А. Рекомендуемый минимальный список мутаций генов RAS для тестирования при раке толстой кишки

Appendix A. Recommended minimum list of RAS gene mutations for testing in colon cancer

Ген Gene	Мутация Mutation	
KRAS (2-й экзон) KRAS (exon 2)	c.35G>A (p.Gly12Asp)	
	c.35G>T (p.Gly12Val)	
	c.35G>C (p.Gly12Ala)	
	c.34G>T (p.Gly12Cys)	
	c.34G>A (p.Gly12Ser)	
	c.34G>C (p.Gly12Arg)	
	c. 37_38delinsTT (p.Gly13Phe)	
	c.38G>A (p.Gly13Asp)	
	c.38G>C (p.Gly13Ala)	
	c.37G>T (p.Gly13Cys)	
	c.37G>A (p.Gly13Ser)	
	c.37G>C (p.Gly13Arg)	
	c.38G>T (p.Gly13Val)	
	KRAS (3-й экзон) KRAS (exon 3)	c.176C>A (p.Ala59Glu)
		c.176C>G p.Ala59Gly)
c.175G>T (p.Ala59Ser)		
c.175G>A (p.Ala59Thr)		
c.183A>C (p.Gln61His)		
c.181C>G (p.Gln61Glu)		
c.183A>T (p.Gln61His)		
c.181C>A (p.Gln61Lys)		
c.182A>T (p.Gln61Leu)		
c.182A>C (p.Gln61Pro)		
c.182A>G (p.Gln61Arg)		
KRAS (4-й экзон) KRAS (exon 4)		c.351A>C (p.Lys117Asn)
	c.351A>T (p.Lys117Asn)	
	c.349A>G (p.Lys117Glu)	
	c.350A>G (p.Lys117Arg)	
	c.436G>C (p.Ala146Pro)	
	c.436G>A (p.Ala146Thr)	
	c.437C>T (p.Ala146Val)	
NRAS (2-й экзон) NRAS (exon 2)	c.34G>A (p.Gly12Ser)	
	c.34G>C (p.Gly12Arg)	
	c.34G>T (p.Gly12Cys)	
	c.35G>A (p.Gly12Asp)	

NRAS (2-й экзон) NRAS (exon 2)	c.35G>C (p.Gly12Ala)
	c.35G>T (p.Gly12Val)
	c.37G>A (p.Gly13Ser)
	c.37G>C (p.Gly13Arg)
	c.37G>T (p.Gly13Cys)
	c.38G>A (p.Gly13Asp)
	c.38G>C (p.Gly13Ala)
	c.38G>T (p.Gly13Val)
NRAS (3-й экзон) NRAS (exon 3)	c.175G>A (p.Ala59Thr)
	c.176C>A (p.Ala59Asp)
	c.176C>G (p.Ala59Gly)
	c.175G>T (p.Ala59Ser)
	c.181C>A (p.Gln61Lys)
	c.181C>G (p.Gln61Glu)
	c.182A>G (p.Gln61Arg)
	c.182A>C (p.Gln61Pro)
	c.183A>C (p.Gln61His)
	c.183A>T (p.Gln61His)
c.182A>T (p.Gln61Leu)	

зрения при данном классе мутации анти-EGFR-анти-тела недостаточно эффективны, но и ингибирование *BRAF* показывает более низкую частоту объективных ответов в сравнении с классом 1 мутации (20 % против 50 % соответственно) [10, 11].

В новой версии рекомендаций указана возможность поиска редких транслокаций генов *NTRK*, *ROS1*, *ALK*, *RET* с возможностью назначения соответствующих ингибиторов по решению врачебной комиссии. Последнее положение с указанием терапевтических режимов внесено в рекомендации RUSSCO, но исключено из новой версии рекомендаций Минздрава по настоянию Ассоциации онкологов России (АОР) и Минздрава России. Интересно, что именно при КРР большинство из них встречаются при микросателлитно-нестабильном фенотипе опухоли при отсутствии мутаций *BRAF* [12]. Поэтому тезис в практических рекомендациях RUSSCO звучит следующим образом: **при метастатическом раке толстой кишки с микросателлитно-нестабильным фенотипом и отсутствием мутации в гене *BRAF* возможно определение транслокаций генов *NTRK*, *ROS1*, *ALK*, *RET* в связи с относительно высоким шансом их наличия.**

При отсутствии микросателлитной нестабильности при метастатическом раке возможно рассмотреть определение соматических мутаций в генах *POLD1* и *POLE*, при этом в заключении необходимо указывать только клинически значимые мутации. Появление

Приложение В. Классификация мутаций в гене BRAF
Appendix B. Classification of mutations in the BRAF gene

Мутация Mutation	Класс мутации Mutation class
V600 E/K/D/R/L	1
T599_V600TinsT	2
T599I/dup/V600insT	2
T599R	2
G464 A/E/V/R	2
G469 A/V/S/R/L/T170delinsAK	2
V471F	2
K499E	2
F595 L	2
L596 Q/R/S/V	2
L597 V/S/R/Q/P/K	2
I483S	2
L485 F/W	2
L485_P490delinsY	2
L505H/F	2
L525 R	2
E586K	2
Q257R	2
K601 E/N/Q/T	2
<i>BRAF</i> транслокации <i>BRAF</i> translocation	2
A598 V/T599insV	2
N486_P490del	2
V487_P492delinsA	2
V600_K601del	2
V600_K601 D/E/N	2
V600_K602delinsE	2
V600_K602delinsDT	2
V600_S605delinsEISRWR	2
V600_W604delinsDQTDG	2
G466 E/V/R/A	3
G469 E	3
K483 M/E	3
N581 I/S/T/Y/K	3
D594 A/H/V/G/N/E/Y/F	3
G596 V/R/C	3

F595 L	3
F247 L	3
Q524 L	3
R558 Q	3
S467 L	3
T470 R	3
D287H	3
T599A	3

в клинических рекомендациях данного тезиса связано с тем, что опухоли с патогенными мутациями в указанных генах имеют высокую мутационную нагрузку, зачастую даже выше, чем при микросателлитно-нестабильных опухолях, что делает их чувствительными к ингибиторам иммунных контрольных точек [13].

Также были изменены и тезисы в отношении определения альтераций в генах *DPYD* и *UGT1A1* в контексте внесения приложений, какие изменения следует искать и как реагировать с клинической точки зрения. Так, **пациентам, которым планируется проведение ХТ с включением фторпиримидинов, возможно рассмотреть определение 4 основных вариантов гена *DPYD*: с.1905+1G>A (rs3918290), с.2846A>T (rs67376798), с.1679T>G (rs55886062) и с.1236G>A (rs56038477), ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов (прил. С). Однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам. При этом наличие гетерозиготных вариантов не всегда является отражением клинически значимого дефицита фермента дигидропиримидиндегидрогеназы.**

Пациентам, которым планируется проведение ХТ с включением иринотекана, возможно рассмотреть определение вариантов гена *UGT1A1*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов (прил. D).

Системная противоопухолевая терапия

Исследования, которые бы значимо влияли на клинические рекомендации в отношении системного противоопухолевого лечения, практически не публиковались в 2024 г. В связи с чем внесенные изменения касались в основном небольших подгрупп пациентов с определенными молекулярно-генетическими изменениями.

Так, в отношении пациентов с метастатическим КРР, ассоциированным с микросателлитно-нестабильным фенотипом, в 1-й линии лечения в большинстве клинических рекомендаций рассматривается назначение пембролизумаба в монорежиме. Этот подход подтверждается результатами 5-летнего наблюдения за пациентами в исследовании KEYNOTE-177. Применение

Приложение С. Рекомендации по коррекции доз фторпиримидинов в зависимости от активности DPD или генотипа DPYD
Appendix C. Recommendations for fluoropyrimidine dose adjustments based on DPD activity or DPYD genotype

Фенотип и генотип Phenotype and genotype	Активность DPD DPD activity	Рекомендации по дозам Dosage recommendations	Сила рекомендации The Power of Recommendation
Неизменная метаболическая активность DPYD Unchanged metabolic activity of DPYD	Нормальная активность DPD (2 балла) Normal DPD activity (2 points)	Нет показаний к изменению дозы и режима введения фторпиримидинов – можно применять стандартные дозы There are no indications for changing the dose and mode of administration of fluoropyrimidines – standard doses can be used	Сильная Strong
Промежуточная метаболическая активность DPYD Intermediate metabolic activity of DPYD Генотип: гетерозиготные варианты Genotype: heterozygous variants с.[190511G>A], с.[1679T>G], [2846A>T], [1129-5923C>G], [с.1236G>A (НарВ3)]	Снижение активности DPD (1–1,5 балла: снижение активности DPYD в лейкоцитах от 30 до 70 % от нормальных значений) – повышен риск токсичности фторпиримидинов Decreased DPD activity (1–1.5 points: decrease in DPYD activity in leukocytes from 30 to 70 % of normal values) – increased risk of fluoropyrimidine toxicity	Стартовая доза фторпиримидинов должна быть снижена, с дальнейшей титрацией дозы в зависимости от переносимости лечения The starting dose of fluoropyrimidines should be reduced, with further dose titration depending on tolerability of treatment Активность 1 балл: снижение дозы на 50 % Activity 1 point: dose reduction by 50 % Активность 1,5 балла: снижение дозы на 25–50 %. Activity 1.5 points: dose reduction by 25–50 %	Активность 1 балл: сильная Activity 1 point: strong Активность 1,5 балла: умеренная Activity 1.5 points: moderate
Низкая метаболическая активность DPYD. Low metabolic activity of DPYD. Генотип: гомозиготные варианты Genotype: heterozygous variants с.[190511G>A], с.[1679T>G], [2846A>T], [1129-5923C>G], [с.1236G>A (НарВ3)].	Полный дефицит DPD (0–0,5 балла) – высокая вероятность развития тяжелой токсичности и летальных исходов при применении фторпиримидинов Complete DPD deficiency (0–0.5 points) – high probability of severe toxicity and death when using fluoropyrimidines	Активность 0,5 балла: не применять фторпиримидины или применять редуцированные дозы пролекарства Activity 0.5 points: do not use fluoropyrimidines or use reduced doses of the prodrug Активность 0 баллов: не применять фторпиримидины Activity 0 points: do not use fluoropyrimidines	Сильная Strong

монотерапии пембролизумабом при метастатическом раке толстой кишки в 1-й линии показывает стойкое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) (медиана 16,5 мес против 8,2 мес), а также ОВ – через 5 лет живыми остаются 54,8 % пациентов. При этом в группе химиотаргетной терапии – 44,2 %, что можно объяснить высоким (более 60 %) назначением иммунотерапии во 2-й линии лечения. Однако в подгруппе пациентов с RAS-мутацией отмечается тенденция снижения ВБП [14]. Видимо, это наблюдение, а также ошибки лабораторий в трактовке фенотипа MSI/dMMR объясняют большее число случаев раннего прогрессирования и смерти в группе иммунотерапии. Существует альтернатива пембролизумабу – комбинации анти-CTLA4- и анти-PD1-антител.

На конгрессе Американского общества клинической онкологии ASCO GI 2024 представлены предварительные результаты CheckMate 8HW – ипилимумаб с ниволумабом (IPINIVO) против ХТ с таргетной терапией в 1-й линии лечения метастатического КРР с MSI/dMMR. Выигрыш в ВБП был потрясающим (ОР 0,21). Но самое интересное в исследовании – это сравнение IPINIVO и NIVO в монорежиме, чтобы

уверенно делать выбор 1-й линии лечения в данной клинической ситуации. Исследователи продолжают нагнетать интригу (а может, в ОВ различий нет?), представив на ASCO 2024 продолжение сравнения группы ХТ и IPINIVO. Несмотря на кроссовер на иммунотерапию в группе контроля 67 %, выживаемость без прогрессирования 2 (ВБП2) – время от начала 1-й линии и прогрессирования во 2-й линии – была в пользу IPINIVO (0,27), что при косвенном сравнении выше результатов пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-177 [15]. Более того, эффективность комбинации ипилимумаба и ниволумаба не зависела от мутационного статуса генов RAS и BRAF. Еще одним подходом в лечении пациентов с MSI является возможность комбинации анти-PD1-антител с ХТ, например со схемами FOLFOX или XELOX, что позволяет, по результатам ретроспективного исследования их в Китае, снизить частоту ранних прогрессирований [16]. Таким образом, все озвученные факты определили следующие положения в клинических рекомендациях:

- При MSI в 1-й линии возможно назначить пембролизумаб в монорежиме или комбинацию ипилимумаба с ниволумабом.

Приложение D. Клиническое значение генотипа UGT1A1
Appendix D. Clinical significance of the UGT1A1 hepotype

Генотип UGT1A1 Genotype UGT1A1	Активность или экспрессия UGT1A1 UGT1A1 activity or expression	Клиническое значение Clinical significance	Клиническая интервенция Clinical intervention
1/*1	Нормальная Normal	Обычный риск развития токсичности иринотекана Usual risk of irinotecan toxicity	Можно применять стандартные дозы иринотекана на 1-м курсе You can use standard doses of irinotecan in the 1 st course
*1/*28	Снижение экспрессии Decreased expression	Повышенный риск развития токсичности иринотекана Increased risk of developing irinotecan toxicity	Можно применять стандартные дозы иринотекана на 1-м курсе You can use standard doses of irinotecan in the 1 st course
*1/*6	Снижение активности Decreased activity		
*28/*28	Дальнейшее снижение экспрессии Further decrease in expression	Крайне высокий риск развития токсичности иринотекана Extremely high risk of developing irinotecan toxicity	Снижение стартовой дозы на 1 уровень (к примеру, в режиме FOLFIRI или FOLFRINOX снижение дозы иринотекана до 150 мг/м ² ; в режиме FOLFOXIRI до 125 мг/м ²). При удовлетворительной переносимости возможно рассмотреть эскалацию дозы в индивидуальном порядке Reducing the starting dose by 1 level (for example, in the FOLFIRI or FOLFRINOX mode, reducing the dose of irinotecan to 150 mg/m ² ; in the FOLFOXIRI mode, up to 125 mg/m ²). If tolerability is satisfactory, dose escalation may be considered on an individual basis
*6/*6			
*6/*28			

- У пациентов с мутацией в генах *RAS* пембролизумаб в монорежиме в рамках рандомизированного исследования показал меньшую эффективность в 1-й линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба с ниволумабом данных тенденций не отмечено.
- Учитывая возможный риск раннего прогрессирования при применении монотерапии анти-PD-1-антителами при раке толстой кишки, у пациентов с большим объемом опухолевого поражения возможно рассмотреть назначение комбинации режима FOLFOX/XELOX с пембролизумабом или ниволумабом.
- При сочетании мутации в гене *BRAF* 1-го и 2-го класса и MSI предпочтение отдается иммунотерапии: комбинации ипилимумаба с ниволумабом или пембролизумабу, или ниволумабу в монорежиме.

Развитие генетики и фармакологии позволило создать ингибиторы, которые блокируют белок, образующийся при мутации в гене *KRAS* p.G12C. Данная альтерация при метастатическом раке толстой кишки встречается приблизительно у 3 % пациентов, хотя при немелкоклеточном раке легкого – у 15 %. Тем не менее уже на этапе предклинических экспериментов стало понятно, что к таким ингибиторам при КРР имеется первичная резистентность, обусловленная гиперэкспрессией рецептора к эпидермальному фактору роста. В связи с этим в клинических исследованиях стали применять комбинацию данных молекул (соторасиба или адаграсиба) с антителами к EGFR (панитумумабом и цетуксимабом). Данные режимы в рамках II фазы демонстрировали частоту объективных ответов на

уровне 30 % при невысоких значениях медианы ВБП. И все же, учитывая ограниченное количество терапевтических опций за пределами 2 линий, были запущены исследования III фазы. Первый сигнал того, что данный класс препаратов не является революционным решением проблемы лечения пациентов с мутацией в гене *KRAS*, был получен на ASCO 2023 г. и связан с провальным, хотя и статистически значимым улучшением ВБП в сравнении с доцетакселом в лечении больных немелкоклеточным раком легкого [17]. На ESMO-2023 были представлены результаты III фазы по сравнению эффективности комбинации соторасиба и панитумумаба с терапией на выбор исследователя (регорафениб или трифлуридина типирацил) в 3-й линии лечения пациентов с метастатическим КРР и *mKRAS* p.G12C. Применение комбинации позволило значимо улучшить частоту объективных ответов с 0 до 6 и 26 % при применении дозы соторасиба 240 или 960 мг/сут, а также медиану ВБП с 2,2 до 3,9 и 5,6 мес соответственно [18]. К сожалению, в стремлении провести исследование на меньшем числе пациентов и к получению более ранних результатов исследователи в качестве основного критерия эффективности взяли ВБП. Это привело к тому, что на небольшом числе пациентов не удалось показать выигрыш в ОВ. Кроме того, оптимальным лечением в контрольной группе все же являлась бы комбинация трифлуридина типирацила с бевацизумабом, которая демонстрирует медиану ОВ 10,8 мес. Таким образом, возможно, комбинацию соторасиба с панитумумабом и регистрируют, но, скорее всего, она останется для терапии в рамках

4-й и последующих линий, когда пациент уже успел получить все зарегистрированные опции лечения. А лучше всего дождаться результатов исследования по комбинации соторасиба, панитумумаба и режима FOLFIRI, которая в рамках I фазы продемонстрировала частоту объективных ответов 58,1 % [19]. Перспективы комбинации конкурента — адаграсиба и цетуксимаба, возможно, видятся несколько позитивнее, так как в рамках II фазы показывают медиану ВБП при *mKRAS G12C* 6,9 мес [20]. Тем не менее в рекомендациях RUSSCO появился тезис: **во 2-й и последующих линиях терапии при мутации в гене *KRAS G12C* возможно рассмотреть назначение комбинации соторасиба с анти-EGFR-антителами.**

Еще одна опция, которая появилась в рекомендациях RUSSCO, но исключена из рекомендаций АОР в связи с необходимостью дополнительного анализа экономической эффективности и отсутствием данных по выживаемости, — возможность назначения при *Her-2* положительном КРР препарата трастузумаб дерукстекан. Напомним, что во 2-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии или амплификации гена *Her-2/neu* при отсутствии мутаций в генах *RAS* возможно назначение комбинаций трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба. Конъюгат трастузумаба с химиопрепаратом дерукстеканом в рамках исследования DESTINY-CRC02 в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед позволяет достичь объективных эффектов у 46,9 % пациентов с иммуногистохимической экспрессией 3+ и всего 5,6 % при экспрессии 2+, подтвержденной ISH-реакцией. При этом препарат был активен независимо от предшествующего прогрессирования на других анти-*Her-2*-ингибиторах и независимо от сопутствующей мутации генов *RAS* [21]. Таким образом, и в клинические рекомендации RUSSCO данный препарат вошел в тезисе: **во 2-й и последующих линиях терапии при гиперэкспрессии *Her-2/neu* 3+ и при наличии мутации в генах *RAS* или при отсутствии мутации в генах *RAS*, но при прогрессировании на комбинациях трастузумаба и лапатиниба или трастузумаба и пертузумаба может быть назначен трастузумаб дерукстекан.**

Также в рекомендациях RUSSCO и, как мы надеемся, и в рекомендациях АОР для пациентов с *BRAF*-мутацией 1-го и 2-го класса появится опция назначения энкорафениба с анти-EGFR-антителами как в виде дуплета во 2-й и последующих линиях, так и в сочетании с ХТ. Это положение поддерживается результатами пока единственного рандомизированного исследования III фазы при метастатическом КРР с *mBRAF*. В исследовании BEACON сравнивались 3 рукава: комбинация энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба, комбинация энкорафениба и цетуксимаба и комбинация иринотекана или режима FOLFIRI с цетуксимабом в качестве контрольной группы. Тройная и двойная таргетные комбинации превосходили контрольную группу как по частоте объективных эффектов (26,8

и 19,5 % соответственно против 1,8 % соответственно), так и по медиане ОВ (9,3 мес против 5,9 мес в контрольной группе). Двойная таргетная блокада снизила ОР смерти на 39 % в сравнении с контрольной группой (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,48–0,77). При этом ВБП и ОВ не различались между двойным и тройным таргетным воздействием (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,74–1,21) [22]. Предварительная эффективность комбинации энкорафениба с цетуксимабом в 1-й линии оценена в первой части исследования BREAKWATER и продемонстрировала достижение контроля болезни практически у 100 % пациентов [23].

Еще одним нововведением в клинические рекомендации Минздрава и RUSSCO явилось указание количества баллов в соответствии со шкалой клинической пользы ESMO-MCBS при рассмотрении назначения дорогостоящей терапии. Так, в соответствии с данным подходом препараты делятся на высокого уровня эффективности (4–5 баллов), умеренного уровня (2–3 балла) и низкого уровня (0–1 балл) [24]. Это помогает клиницистам и администрации правильно расходовать ограниченные средства бюджета, которые выделены на лечение онкологических пациентов. Более того, в 2024 г. RUSSCO разработало собственную шкалу по оценке клинической пользы, которая, по мнению разработчиков, является наиболее объективной и независимой от точки зрения фармацевтических компаний-производителей при проведении оценки вклада современных режимов противоопухолевой терапии в улучшение результатов лечения пациентов. Следует отметить, что шкала, предлагаемая RUSSCO, обладает рядом практически значимых преимуществ перед шкалой ESMO и имеет более строгие критерии оценки клинической значимости терапии. В соответствии с ней все подходы противоопухолевой терапии условно разделены на 4 категории (https://rosoncoweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_therapy/).

Также экспертная группа рассматривает необходимость расширения разделов по профилактике и реабилитации после лечения рака ободочной и прямой кишки по аналогии с группами NCCN и ESMO [25, 26]. Это обусловлено тем, что влияние изменения образа жизни после завершения лечения на отдаленные результаты имеет существенную доказательную базу, а кумулятивный эффект ряда факторов может иметь не меньшее значение, чем адьювантная лекарственная терапия в ряде клинических ситуаций. Мы рассмотрим ключевые параметры образа жизни — курение, снижение индекса массы тела, регулярные физические упражнения и диета.

Регулярные физические упражнения являются важным компонентом профилактики и реабилитации при целом ряде заболеваний, в том числе онкологических. В метаанализе 13 проспективных наблюдательных исследований было показано достоверное влияние

умеренной физической активности («активность, в процессе которой можно разговаривать, но не петь» — от 150 до 300 мин в неделю или «активность, в процессе которой я могу сказать только несколько слов без необходимости перевести дыхание» — от 75 до 150 мин в неделю (отношение шансов (ОШ) 0,82; 95 % ДИ 0,74–0,90, $p < 0,001$) и высокой физической активности (любые более продолжительные упражнения (ОШ 0,64; 95 % ДИ 0,56–0,72, $p < 0,001$) на ОВ. Что интересно, в этом же метаанализе было показано и влияние упражнений на опухолевоспецифичную выживаемость — ОШ 0,88 (0,77; 1,01), $p = 0,078$ и 0,69 (0,57; 0,84), $p < 0,001$ соответственно. Таким образом, можно утверждать, что влияние занятий спортом строится не только на снижении риска сопутствующих заболеваний [27]. Столь значимый эффект послужил поводом организации целого ряда исследований по изучению эффективности поведенческой терапии в повышении приверженности пациентов занятиям спортом после завершения лечения КРР. Эффективность данного подхода также была подтверждена результатами метаанализа [28]. Накопленные данные говорят об обоснованности рутинных рекомендаций по выполнению не менее 150 мин умеренных физических нагрузок в неделю всем пациентам после завершения радикального лечения КРР.

Наиболее изученным вопросом является курение. Риск смерти после лечения, по данным метаанализа 16 исследований, повышен на 26 % у курильщиков (ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,15–1,37) и только на 11 % (ОШ 1,11; 95 % ДИ 0,93–1,33) у бывших курильщиков [29]. Это подчеркивает актуальность работы кабинетов по отказу от курения, даже когда пациент продолжает курить на момент постановки диагноза. Объединенный анализ данных 11 исследований показывает, что пациенты, которые продолжают курить, имеют более низкие показатели не только ОВ (ОШ 1,94; 95 % ДИ 1,68–2,25), но и опухолевоспецифичной выживаемости (ОШ 1,41; 95 % ДИ 1,12–1,78) [30]. В крупном исследовании с псевдорандомизацией было продемонстрировано достоверное влияние курения на риск развития несостоятельности анастомоза после выполнения правосторонних гемиколэктомий [31]. Рекомендации по отказу от курения имеют различную эффективность. Так, в рандомизированном исследовании E. Park и соавт. 6-месячный курс телефонных консультаций в сочетании с обеспечением никотинзамещающей терапии в течение 4 нед позволил бросить курить только 34,5 % пациентов, 4-недельный курс телефонного консультирования — только 21,5 % пациентов [32]. Подобные подходы в России пока мало распространены, в лучшем случае проводятся разовые консультации или документируются рекомендации лечащего врача. По данным метаанализа 21 исследования, разовые консультации помогают бросить курить только 11 % пациентов [33]. Для пациентов, не мотивированных в настоящее время на отказ от курения, может быть ис-

пользована концепция снижения вреда за счет перехода на использование альтернативных источников доставки никотина, однако ключевой целью остается полный отказ от курения. В систематическом обзоре группы Cochrane 2024 г. было показано, что использование содержащих никотин электронных сигарет позволяет повысить шансы отказа от курения по сравнению с другими видами никотинзаместительной терапии (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,29–1,93; I² = 0 %; 7 исследований, 2544 пациентов) и данные умеренной доказательности и большей эффективности по сравнению с поведенческой терапией (ОР 1,88; 95 % ДИ 1,56–2,25; I² = 0 %; 9 исследований, 5024 пациентов). Обоснованием такого подхода служит то, что, в отличие от других компонентов табачного дыма, существенных доказательств канцерогенной роли никотина пока не получено [34], а отсутствие горения снижает выброс вредных и потенциально вредных веществ [35]. В представленном систематическом обзоре клинически значимые побочные эффекты данного метода отказа от курения были редки, однако экспертная группа с осторожностью интерпретирует эти результаты, учитывая отсутствие долгосрочного наблюдения и неопределенность дополнительных рисков [36].

В рандомизированном исследовании переход пациентов на использование альтернативных источников доставки никотина уже через 3 мес позволял снизить содержание в моче 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанола (NNAL) более чем на 40 % [35, 37]. Данное соединение имеет известный канцерогенный эффект в отношении рака легкого и ряда других злокачественных новообразований [38–40]. Приведенные данные рандомизированного исследования позволяют предположить, что у немотивированных на отказ пациентов данный подход может привести к снижению концентрации ряда канцерогенных веществ, что подтверждается снижением биомаркеров воздействия [35, 37]. Однако необходимо получить данные о влиянии на онкологическую заболеваемость и другие риски для здоровья, чтобы более точно ответить на этот вопрос.

Можно заключить, что полный отказ от курения является наилучшим вариантом у больных КРР, а использование различных подходов, направленных на отказ от курения и модификацию вреда, должно становиться частью послеоперационного лечения.

Диета является наиболее обсуждаемым в среде пациентов потенциально модифицируемым фактором риска прогрессирования КРР. Тем не менее именно этот аспект имеет наиболее слабую доказательную базу. Проблема всех подобных исследований состоит в отсутствии возможности объективной проверки данных анкетирования. По данным систематического обзора, «западная диета», употребление сладких напитков и мясных полуфабрикатов снижает ОВ (ОШ 1,47; 95 % ДИ 1,05–2,05) и опухолевоспецифичную выживаемость (1,52; 95 % ДИ 1,13–2,06) [41]. Доказательства слабой

степени были получены о положительном влиянии растительной пищи, цельных злаков и кофе [42]. Рекомендации о здоровом питании могут быть внесены, учитывая высокий интерес со стороны пациентов и во избежание популяризации ложной информации об эффективности различных пищевых добавок на фоне дефицита информации со стороны профессионального сообщества.

Закключение

Увеличение выживаемости, а точнее уменьшение смертности среди пациентов с КРР, в первую очередь достигается правильной имплементацией всех опций лечения. При этом онколог может от чего-то отказаться с целью уменьшения токсичности и улучшения качества жизни, а где-то на консилиумах настоять на проведении специфического молекулярно-обоснованного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Osterlund P., Salminen T., Soveri L.-M. et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;3:100049. DOI: 10.1016/j.lanep.2021.100049
- Chow F.C., Chok K.S. Colorectal liver metastases: an update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* 2019;11(2):150–72. DOI: 10.4254/wjh.v11.i2.150
- Bregni G., Giasafaki P., Leurquin B. et al. 5MO – Individual patient data (IPD) meta-analysis of randomized phase III trials (RP3) of chemotherapy for resectable colorectal cancer liver metastases (CRCLM): EORTC RP-2145. *Ann of Oncol* 2024;35(Suppl_1):S1–74. DOI: 10.1016/annonc/annonc1477
- Rahbari N.N., Reissfelder C., Schulze-Bergkamen H. et al. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:174. DOI: 10.1186/1471-2407-14-174
- Ros J., Salva F., Dopazo C. et al. Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it? *Br J Cancer* 2023;128(10):1797–806. DOI: 10.1038/s41416-023-02213-1
- Sasaki K., Ruffolo L.I., Kim M.H. et al. The current state of liver transplantation for colorectal liver metastases in the United States: A call for standardized reporting. *Ann Surg Oncol* 2023;30(5):2769–77. DOI: 10.1245/s10434-023-13147-6
- Adam R., Piedvache C., Chiche L. et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;404(10458):1107–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01595-2
- Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Семенов Д.А. и др. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. *Медицинская генетика* 2017;16(2):11–8. Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Semenov D.A. et al. Lynch syndrome: current status. *Medicinskaya genetika = Medical Genetics* 2017;16(2):11–8. (In Russ.).
- Ciardello D., Bielo L.B., Napolitano S. et al. Comprehensive genomic profiling by liquid biopsy captures tumor heterogeneity and identifies cancer vulnerabilities in patients with *RAS/BRAF*^{V600E} wild-type metastatic colorectal cancer in the CAPRI 2-GOIM trial. *Ann Oncol* 2024;S0923-7534(24)03914-0. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2334
- Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Демидова И.А. и др. Колоректальный рак с мутацией в гене *BRAF* в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет* 2021;(S4):52–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63 Fedyanin M.Yu., Elsnukayeva Kh.Kh.-M., Demidova I.A. et al. Incidence and prognostic factors in patients (PTS) with mutant *BRAF* (MBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Medicinskij sovet = Medical Council* 2021;(S4):52–63. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63
- Kotani D., Bando H., Taniguchi H. et al. Efficacy and safety of combination therapy with binimetinib, encorafenib, and cetuximab for BRAF non-V600E mutated metastatic colorectal cancer: Results from a phase 2 BIG BANG trial (EPOC1703). *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl):3585. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3585
- Mulkiđjan R.S., Saitova E.S., Preobrazhenskaya E.V. et al. ALK, ROS1, RET and NTRK1-3 gene fusions in colorectal and non-colorectal microsatellite-unstable cancers. *Int J Mol Sci* 2023;24(17):13610. DOI: 10.3390/ijms241713610
- Wang F., Zhao Q., Wang Y.-N. et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types. *JAMA Oncol* 2019;5(10):1504–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2963.
- Shiu K., André T., Kim T.W. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Annals of Oncology* 2023;34(suppl_2):S1254–335. DOI: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2
- Lenz H.-J., Lonardi S., Elez E. et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW. *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3503
- Chen M., Wang Z., Liu Z. et al. PD-1/PD-L1 Inhibitor plus chemotherapy versus PD-1/PD-L1 inhibitor in microsatellite instability gastrointestinal cancers: A multicenter retrospective study. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2200463. DOI: 10.1200/PO.22.00463
- de Langen A.J., Johnson M.L., Mazieres J. et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*^{G12C} mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10378):733–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0
- Fakih M.G., Salvatore L., Esaki T. et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated *KRAS*^{G12C}. *N Engl J Med* 2023;389(23):2125–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
- Siena S., Yamaguchi K., Rodriguez J.C.R. et al. Sotorasib (soto), panitumumab (pani) and FOLFIRI in the first-line (1L) setting for *KRAS*^{G12C}-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): Safety and efficacy analysis from the phase Ib CodeBreak 101 study. *Annals of Oncol* 2024;35(suppl_2):S428–81. DOI: 10.1016/annonc/annonc1588
- Yaeger R., Weiss J., Pelster M.S. et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated *KRAS*^{G12C}. *N Engl J Med* 2023;388(1):44–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419
- Raghav K., Siena S., Takashima A. et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre,

- randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(9):1147–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00380-2
22. Taberero J., Grothey A., Van Cutsem E. et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 2021;39(4):273–84. DOI: 10.1200/JCO.20.02088
23. Kopetz S., Yoshino T., Kim T.W. et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib + cetuximab (EC) ± chemotherapy for first-line (1L) treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAF V600E) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2022; 40(4_suppl):134. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.134
24. Cherny N.I., Dafni U., Bogaerts J. et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28(10):2340–66. DOI: 10.1093/annonc/mdx310.
25. Krech R., Peters S., Kroemer H. et al. Tobacco cessation and the role of ESMO and medical oncologists: addressing the specific needs of cancer patients in times of the COVID-19 pandemic. *ESMO Open* 2023;8(3):101579. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101579
26. Shields P.G., Bierut L., Arenberg D. et al. Smoking cessation, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(3):297–322. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0013
27. Choy K.T., Lam K., Kong J.C. Exercise and colorectal cancer survival: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2022;37(8):1751–8. DOI: 10.1007/s00384-022-04224-5
28. Agirre-Elordui S., Fernández-Landa J., Olasagasti-Ibargoién J. et al. Physical activity maintenance in colorectal cancer survivors after an exercise intervention applying behaviour change techniques: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2024. DOI: 10.1007/s11764-024-01654-8
29. Walter V., Jansen L., Hoffmeister M., Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25(8):1517–25. DOI: 10.1093/annonc/mdu040
30. Alwers E., Carr P.R., Banbury B. Smoking behavior and prognosis after colorectal cancer diagnosis: a pooled analysis of 11 studies. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5(5):pkab077. DOI: 10.1093/jncics/pkab077
31. Badiani S., Diab J., Woodford E.R. Impact of preoperative smoking on patients undergoing right hemicolectomies for colon cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407(5):2001–9. DOI: 10.1007/s00423-022-02486-9. Erratum in: *Langenbecks Arch Surg* 2022;407(8):3889. DOI: 10.1007/s00423-022-02528-2
32. Park E.R., Perez G.K., Regan S. et al. Effect of sustained smoking cessation counseling and provision of medication vs shorter-term counseling and medication advice on smoking abstinence in patients recently diagnosed with cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(14):1406–18. DOI: 10.1001/jama.2020.14581
33. Scholten P.R., Stalpers L.J., Bronsema I. et al. The effectiveness of smoking cessation interventions after cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Policy* 2024;39:100463. DOI: 10.1016/j.jcipo.2023.100463
34. Haussmann H.J., Fariss M.W. Comprehensive review of epidemiological and animal studies on the potential carcinogenic effects of nicotine per se. *Critical reviews in toxicology* 2016;46(8):701–34. DOI: 10.1080/10408444.2016.1182116
35. Hartmann-Boyce J., McRobbie H., Butler A.R. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;9:CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub5
36. Lindson N., Butler A.R., McRobbie H. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database of Syst Rev* 2024;1(1):CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub8
37. Ansari S.M., Hession P.S., David M. et al. Impact of switching from cigarette smoking to tobacco heating system use on biomarkers of potential harm in a randomized trial. *Biomarkers* 2024;29(5):298–314. DOI: 10.1080/1354750X.2024.2358318
38. Hatsukami D.K., Benowitz N.L., Rennard S.I. et al. Biomarkers to assess the utility of potential reduced exposure tobacco products. *Nicotine Tob Res* 2006;8(4):600–22. DOI: 10.1080/14622200600858166
39. Xue J., Yang S., Seng S. Mechanisms of cancer induction by tobacco-specific NNN and NNN. *Cancers (Basel)* 2014;6(2):1138–56. DOI: 10.3390/cancers6021138
40. Yuan J.M., Butler L.M., Stepanov I., Hecht S.S. Urinary tobacco smoke-constituent biomarkers for assessing risk of lung cancer. *Cancer Res* 2014;74(2):401–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3178
41. Hoang T., Kim H., Kim J. Dietary intake in association with all-cause mortality and colorectal cancer mortality among colorectal cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3391. DOI: 10.3390/cancers12113391
42. Chan D.S.M., Cariolou M., Markozannes G. et al. Post-diagnosis dietary factors, supplement use and colorectal cancer prognosis: A Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2024;155(3):445–70. DOI: 10.1002/ijc.34906

Вклад авторов

Все авторы в равной степени участвовали в написании клинических рекомендаций и статьи.

Author's contributions

All authors contributed equally to the writing of the clinical guidelines and the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

О.А. Гладков / O.A. Gladkov: <https://orcid.org/0000-0003-1367-2079>

С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

А.М. Карачун / A.M. Karachun: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>

Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

А.С. Цуканов / A.S. Tsukanov: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья написана без спонсорской поддержки.

Funding. The article was written without external funding.

Статья поступила: 02.10.2024. Принята к публикации: 31.10.2024. Опубликовано онлайн: 28.11.2024.

Article submitted: 02.10.2024. Accepted for publication: 31.10.2024. Published online: 28.11.2024.

Расширенная эвисцерация малого таза с резекцией боковой стенки при злокачественных опухолях

А.Н. Чеглаков, К.Г. Шостка, Н.В. Манкевич, А.М. Белоусов

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190020 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

Контакты: Андрей Николаевич Чеглаков andrey-che@mail.ru

Пациенты с опухолевым поражением боковой стенки таза – особая категория больных, которые до недавнего времени не рассматривались в качестве кандидатов для хирургического лечения.

Цель обзора литературы – проанализировать мировой опыт и представить актуальное состояние проблемы. Мы проанализировали тематические статьи, опубликованные за период с 1967 по 2023 г., в которых рассматривалась радикальность резекции как ключевой фактор прогноза. В ходе ознакомления с результатами исследований установлено, что достижение резекций R0 возможно более чем в половине случаев. При этом 5-летняя выживаемость в некоторых исследованиях достигала 50 %, а послеоперационная летальность не превышала 7 %. Авторы большинства исследований сообщают о высокой частоте развития послеоперационных осложнений, достигающей 82 %. Эвисцерация с расширенной латеральной диссекцией стенки таза может улучшить показатели выживаемости пациентов с местно-распространенными опухолями таза при условии правильного отбора пациентов и проведения таких операций в высокопоточковых специализированных центрах тазовой онкохирургии экспертного уровня.

Ключевые слова: эвисцерация органов малого таза, латеральная резекция, тазовая эвисцерация, лапароскопическая латеральная резекция

Для цитирования: Чеглаков А.Н., Шостка К.Г., Манкевич Н.В., Белоусов А.М. Расширенная эвисцерация малого таза с резекцией боковой стенки при злокачественных опухолях. Хирургия и онкология 2024;14(4):43–54. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-43-54>

Extended pelvic evisceration with lateral wall resection in malignant tumors

A.N. Cheglakov, K.G. Shostka, N.V. Mankevich, A.M. Belousov

Pirogov Clinic of High Medical Technologies of St. Petersburg State University; 154 Fontanka River embankment, Saint Petersburg 190020, Russia

Contacts: Andrey Nikolaevich Cheglakov andrey-che@mail.ru

Patients with tumor involvement of lateral pelvic sidewall represent a peculiar category and were not assessed as the candidates for curative surgery up until recent years. The aim of the current review of literature is to display the working results of the most experienced surgical oncologists in pelvic surgery. We have analyzed issue-related articles, which were published from 1967 till 2023, considering the free margin status as a key prognostic factor. It is elucidated that R0 resection could be achieved in more than a half cases, 5 year overall survival ran up to 50 %, and postoperative mortality was less than 7 %. The majority of authors described high morbidity though (up to 82 %). Exenteration with laterally extended endopelvic resection could improve overall survival rate in patients with locally advanced pelvic malignancies granting sensible patient selection in expert medical care unit.

Keywords: evisceration of pelvic organs, lateral resection, pelvic evisceration, laparoscopic lateral resection

For citation: Cheglakov A.N., Shostka K.G., Mankevich N.V., Belousov A.M. Extended pelvic evisceration with lateral wall resection in malignant tumors. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):43–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-43-54>

Введение

Боковая стенка таза (БСТ) вовлекается в опухолевый или параканкрозный процесс у пациентов с первичными и рецидивными злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы и прямой кишки. До недавнего времени хирургическое лечение таких пациентов считалось бесперспективным. Основными видами помощи были лекарственное лечение, лучевая терапия, паллиативные методики и поддерживающая терапия. При этом в случае рака шейки матки лишь у трети пациенток удавалось достичь лечебного эффекта на фоне паллиативных мероприятий.

Работы признанных мастеров тазовой онкохирургии М. Höckel, M.J. Solomon, K.G.M. Brown, M. Jurado позволили исследовать подходы к латеральным резекциям таза (ЛРТ) с целью повышения радикальности операции, что помогло вернуть интерес к хирургическому лечению данной группы пациентов.

Мы проанализировали статьи наиболее известных хирургов в области тазовой хирургии, опубликованные за период с 1967 по 2023 г.

Ключевым фактором продолжительности жизни пациентов с распространенными злокачественными опухолями малого таза (ОМТ) была и остается возможность достижения в ходе операции чистых краев резекции (R0 резекция), в то время как паллиативная операция в объеме тазовой эвисцерации (ТЭ) не показала убедительных преимуществ по сравнению с формированием стомы и поддерживающей терапией [1].

R0 резекция характеризуется отсутствием в краях резекции макро- и микроскопических признаков опухолевого поражения.

Установлено, что при вовлечении БСТ расширенная диссекция может увеличить частоту выполнения R0 резекции и общую выживаемость без значительного увеличения случаев периоперационной летальности и послеоперационных осложнений [2, 3].

История вопроса

Расширенная резекция ОМТ впервые описана гинекологом R. Mibayashi из Киотского университета (Япония) в 1941 г. и была названа «суперрадикальная гистерэктомия» [4]. Целью операции было радикальное хирургическое лечение рака шейки матки с вовлечением БСТ.

В 1949 г. A. Brunshwig и T.S. Walsh описали свою методику ЛРТ [5]. A. Brunshwig и H.R. Barber в 1967 г. опубликовали первые результаты лечения пациентов после ЛРТ, которые оказались неоднозначными: периоперационная летальность составила 35 %, а 5-летняя выживаемость — 11 % [6, 7]. В связи с полученными результатами лечения попытки резекции опухолей с вовлечением БСТ были на время приостановлены.

В 1987 г. H.J. Wanebo и соавт. опубликовали результаты работы, в которой 3 из 5 пациентов с опухолевым

поражением БСТ после радикального хирургического вмешательства прожили от 3 до 6 лет [8].

Интерес к таким операциям вновь появился лишь в начале 2000-х годов, когда немецкий гинеколог М. Höckel ввел понятие «расширенная резекция БСТ» (laterally extended endopelvic resection) и описал технику операции в публикации 2003 г. [2].

Со временем понятие расширенной резекции БСТ было дополнено и получило развитие благодаря совместным работам колопроктологов, сосудистых хирургов, урологов и ортопедов. В литературе появляется термин «нестандартная хирургия» (out-of-the-box surgery), который как нельзя лучше подчеркивает творческий подход в столь сложной анатомической зоне [9].

М. Jurado и соавт. и K.K.S. Austin и соавт. в своих публикациях первыми в XXI в. продемонстрировали обнадеживающие результаты лечения пациентов с вовлечением крестцового сплетения, а также общих и наружных подвздошных сосудов [10, 11].

Оценка опыта ЛРТ подробно описана в обзорной статье австралийских хирургов K.G.M. Brown, M.J. Solomon в 2017 г., имеющих наибольший в мире опыт выполнения ТЭ [12]. В публикации прослеживается эволюция расширенной ТЭ от паллиативной процедуры «отчаяния» до метода радикальной и выверенной плановой операции, описана смена основополагающих хирургических методик на этапах резекции и реконструкции. В статье продемонстрирована причинно-следственная связь между развитием анестезиологии, реаниматологии и хирургической техники в понимании хирургической анатомии таза, что стало ключевым фактором, который позволил сделать расширенную тазовую хирургию не только доступной и безопасной, но и радикальной.

В мае 2022 г. M. Daix и соавт. опубликовали обзорную статью, посвященную нестандартной хирургии при злокачественных заболеваниях женских половых органов [13]. В статье детально описана хирургическая техника, сформированы четкие алгоритмы лечебной тактики при вовлечении наружных подвздошных сосудов, нервов и костных структур.

Результатом активной работы стало внесение расширенной ЛРТ как метода выбора при рецидивном раке шейки матки в клинические рекомендации Европейского общества гинекологов, опубликованные в мае 2023 г. [14].

Анатомические особенности боковой стенки таза

Для выполнения столь сложных оперативных вмешательств необходимо детальное анатомическое понимание данной области. Наиболее четкое представление об анатомических ориентирах дает публикация австралийских хирургов P. Lee и соавт. о строении пояснично-крестцового треугольника Marcille, названного по имени французского хирурга и анатома,

описавшего его в 1903 г. (рис. 1) [15]. Треугольник Marcille ограничен пятым поясничным позвонком (медиально), большой поясничной мышцей (латерально) и крылом крестца. Он содержит нервы (корешки пояснично-крестцового сплетения, запирающий нерв, симпатический ствол), подвздошные сосуды с их ветвями и мочеточник. Авторы раскрывают анатомию треугольника Marcille, демонстрируя методику латеральной диссекции.

Особый интерес представляет первое многоцентровое исследование, проведенное G. Vizzielli и R. Naik в 2018 г., посвященное расширенным ЛРТ при опухолевом поражении органов женской репродуктивной системы [16]. Все анатомические структуры БСТ были разделены на 4 сегмента:

1. Краниальный сегмент (медиальная часть большой поясничной и подвздошной мышц и наружные подвздошные сосуды).
2. Вентральный сегмент (запирающие сосуды и нерв, запирающая мышца и запирающая фасция).
3. Дорзальный сегмент (внутренние подвздошные сосуды, грушевидная мышца).
4. Каудальный сегмент (мышца, поднимающая задний проход, и копчиковая мышца и половые сосуды).

Прикладная хирургическая классификация структур БСТ, составленная авторами, может стать надежным ориентиром в планировании хирургического вмешательства.

М. Нёске в 2003 г. разработал принципы оценки поражения БСТ [2]. Он описал 2 вида вовлечения БСТ, границей между которыми служит запирающий нерв:

1. Париетальная форма (общие, наружные подвздошные сосуды и метастазы в запирающие лимфатические узлы).
2. Мезентериальная форма (копчиковая мышца, мышца, поднимающая задний проход, внутренняя запирающая мышца и внутренние подвздошные сосуды).

Именно пациентки со 2-й формой поражения, по мнению автора, могут получить наиболее значимые преимущества в ходе выполнения расширенной ТЭ с диссекцией БСТ.

Автор обратил внимание на результаты гистологического исследования у пациенток с мезентериальной формой поражения БСТ. В подавляющем большинстве случаев опухоль ограничивалась утолщенной париетальной внутритазовой фасцией без перехода на резецированные мышцы, а у 34 из 36 пациенток,

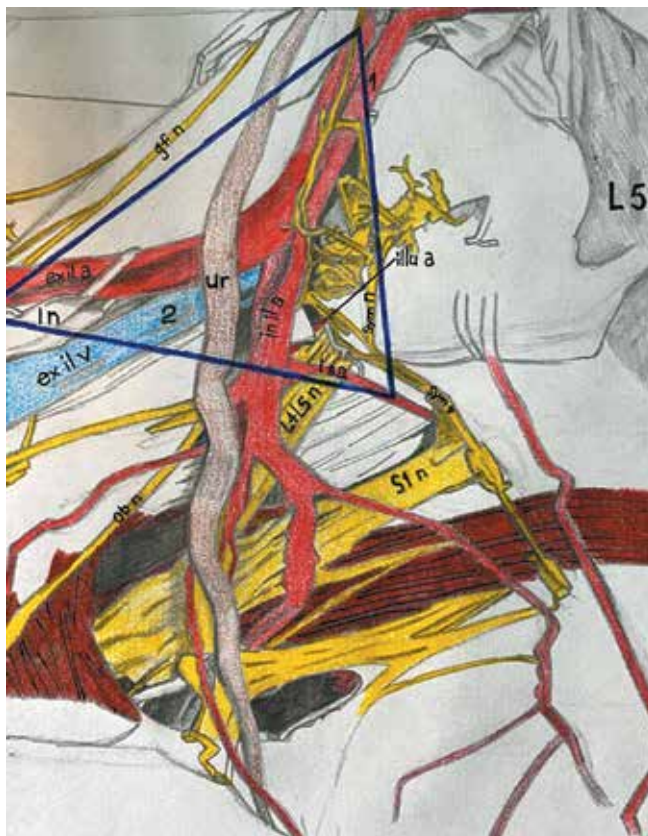


Рис. 1. Строение пояснично-крестцового треугольника Marcille [15]
Fig. 1. The structure of the lumbosacral triangle Marcille [15]

Сосуды / Vessels

- 1 – общая подвздошная артерия / 1 – common iliac artery
- ex il a – наружная подвздошная артерия / ex il a – external iliac artery
- in il a – внутренняя подвздошная артерия / in il a – internal iliac artery
- 2/ex il v – наружная подвздошная вена / 2/ex il v – external iliac vein
- ill u a – подвздошно-поясничная артерия / ill u a – ilio-lumbar artery
- l s a – боковая крестцовая артерия / l s a – lateral sacral artery

Нервы / Nerves

- L4 L5 n – пояснично-крестцовый отдел позвоночника / L4 L5 n – lumbosacral trunk
- S1 – первый крестцовый нерв, соединяющийся с пояснично-крестцовым стволом (ниже треугольника) / S1 – first sacral nerve meets lumbosacral trunk (inferior to the triangle)
- ob n – запирающий нерв / ob n – obturator nerve
- gf n – генитально-бедренный нерв / gf n – genitofemoral
- sym t – симпатический ствол / sym t – sympathetic trunk
- sym n – симпатический нерв, идущий от ствола к верхнему подчревному сплетению / sym n – sympathetic nerve from the trunk to the superior hypogastric plexus

Прочее / Other

- Ur – мочеточник / Ur – ureter
- L5 – пятый поясничный позвонок / L5 – 5th lumbar vertebra

включенных в исследование, удалось выполнить радикальную резекцию (R0).

Критерии отбора пациентов

На сегодняшний день большинство авторов сходятся во мнении, что основным критерием отбора пациентов является степень выраженности местного распространения опухоли в сочетании с допустимым общим состоянием пациентов [10, 16–19]. При этом целью лечения должна стать радикальная операция без существенного снижения качества жизни.

В обзорной статье 2022 г. M. Daix и соавт. приводят факторы, которые необходимо учитывать при планировании оперативного вмешательства: общее состояние пациента, возраст, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, характер операций в малом тазу в анамнезе, симптомы, продолжительность безрецидивного периода, гистологический тип опухоли, локализацию и размер опухоли [13]. Авторы рекомендуют принимать во внимание мотивацию пациента, способность к пониманию сложности операции, реконструктивных методов и возможных осложнений.

Принципы отбора пациентов для проведения ЛРТ в различных хирургических центрах серьезно отличаются.

M. Höckel и M. Jurado рассматривали в качестве кандидатов на этот вид операции пациенток с размером рецидивной опухоли менее 5 см [10, 17] с безрецидивным периодом более 1 года [10]. Вовлечение крестцового сплетения, подвздошных сосудов, отек конечности со стороны поражения, а также индекс массы тела >35 M. Höckel рассматривал как противопоказания к операции этого типа [19].

В то же время Бразильское общество специалистов в области тазовых эвисцераций опубликовало в 2019 г. рекомендации, согласно которым пациентов с отеком конечности и гидронефрозом можно рассматривать в качестве кандидатов для ТЭ в сочетании с расширенной диссекцией БСТ только в центрах с большим опытом проведения операций [20].

Методы предоперационного обследования

Большинство авторов отмечают необходимость проведения следующего алгоритма предоперационного обследования [2, 16, 17, 20, 21]:

- магнитно-резонансная томография малого таза;
- ультразвуковое исследование малого таза;
- компьютерная томография (КТ) груди и живота;
- позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ;
- влагалищный осмотр под медикаментозной седацией.

Техника операции

Некоторые авторы рекомендуют начинать вмешательство с выполнения диагностической лапароско-

пии с целью исключения перитонеальной диссеминации опухоли [10].

Резекционный этап у разных хирургов имеет свою специфику.

В 2003 г. M. Höckel описал методику латеральной расширенной внутритазовой резекции: расширенная боковая диссекция стенки таза включает удаление внутренних подвздошных сосудов, а также тазовой части внутренней запирающей мышцы, копчиковой мышцы и мышцы, поднимающей задний проход в местах фиксации к ним опухоли [2]. Основным оперативный этап может быть представлен тотальной, передней и задней эвисцерациями тазового дна пациентки, как супра-, так и инфралаеваторными.

Первым этапом выделяют место бифуркации подвздошных артерий. Затем диссекцию продолжают в зоне боковых отделов мезоректума и паравезикальной клетчатки. Лигируют и пересекают внутреннюю подвздошную артерию. Задний ствол внутренней подвздошной артерии (верхняя ягодичная артерия) клипируют и пересекают. После этого обнажают ветви внутренней подвздошной вены, пересечение которых позволяет визуализировать крестцовое сплетение и дистальные тазовые ветви переднего ствола внутренней подвздошной артерии. Уровень пересечения внутренней подвздошной артерии определяется инвазией опухоли. Диссекцию БСТ начинают с рассечения внутренней запирающей мышцы на уровне запирающего нерва. Запирающая мышца и запирающая мембрана смещаются медиально вместе с сухожильной дугой мышцы, поднимающей задний проход. Это позволяет открыть седалищно-прямокишечную ямку. Далее внутреннюю запирающую мышцу пересекают под седалищной остью (в малом седалищном отверстии). Резекционный этап заканчивается включением в блок удаляемых тканей копчиковой мышцы.

Остальные этапы соответствуют стандартной ТЭ по показаниям.

В 2014 г. I. Shaikh и соавт. описали методику расширенной резекции БСТ при раке анального канала и прямой кишки [22]. Именно диссекция структур в области большого седалищного отверстия с резекцией крестцового сплетения, грушевидной мышцы, верхней близнецовой мышцы, крестцово-остистой связки, крестцово-бугорной связки и седалищной кости отличают эту технику от описанной выше методики M. Höckel. Операцию начинают в положении лежа на животе со слегка разведенными ногами. После выполнения резекции структур большого седалищного отверстия пациента переводят в положение Тренделенбурга под углом 30° с разведенными ногами (положение Ллойда–Дэвиса), из которого выполняют абдоминальный этап операции.

В статье 2015 г. M.J. Solomon и соавт. описали методику резекции подвздошных сосудов, корешков крестцового сплетения, бедренного, запирающего нервов с резекцией крестца [18].

Особый интерес представляет видеостатья 2021 г. M. Daix и соавт., в которой представлена подробная диссекция БСТ, раскрываются анатомические ориентиры и ключевые моменты операции [23].

Интересный двухэтапный подход к лечению пациента продемонстрировал D. Cibula [24]. В статье 2019 г. описано формирование артериального перекрестного илеофemorального анастомоза венозным аутоотрансплантатом, выполненное за 4 дня до резекционного этапа, при котором была удалена опухоль с вовлечением наружных подвздошных сосудов (вена лигирована и удалена с препаратом без реконструкции). Подобный подход может служить методом выбора у пациентов с осложненными рецидивными опухолями во избежание сосудистых реконструкций в инфицированном поле.

Все чаще появляются отдельные публикации хирургов о выполнении ЛРТ малоинвазивным способом. Следует отметить небольшой объем кровопотери при малоинвазивных методиках, позволяющий избежать гемотрансфузии.

В статье 2020 г. G. Sozzi и соавт. представили результаты лапароскопической радикальной латеральной резекции БСТ у 18 пациенток с опухолями женской репродуктивной системы [25]. Средний объем кровопотери составил всего лишь 285 мл, средняя продолжительность операции – 415 мин. Частота послеоперационных осложнений составила 33 %, что свидетельствует о безопасности применения малоинвазивной методики при корректном отборе пациентов в экспертных центрах тазовой хирургии.

В статье 2020 г. H. Kanao и соавт. проанализировали результаты лапароскопической ЛРТ у 11 пациенток с рецидивами рака шейки матки и латеральным ростом опухоли при средней кровопотере лишь 325 мл, количеством операций по радикальной резекции 73 % (8/11) [26]. Средняя продолжительность операции составила 562 мин. Частота послеоперационных осложнений – 55 %.

V. Lago и соавт. в 2023 г. опубликовали пошаговую наглядную видеоинструкцию к ЛРТ на примере рецидивной опухоли шейки матки [27]. Выполненная лапаротомным доступом операция позволяет наглядно убедиться в возможности бескровной и анатомичной диссекции в столь сложной зоне.

Все чаще появляются сообщения о роботической методике ЛРТ.

В 2023 г. M.C. Di Donna и соавт. представили видеостатью с демонстрацией комбинированного роботически-лапароскопического удаления рецидивного рака тела матки с резекцией внутренних подвздошных сосудов, наружной подвздошной вены и мочеточника [28]. Авторы показывают возможности роботической методики, обозначая ее визуальные преимущества (трехмерная картина операционного поля в высоком разрешении) и возможности безошибочной трансляции сверхточных движений в ходе операции.

Радикальность операции

В исследовании M. Höckel 2003 г. было показано, что распространение опухоли ограничено внутренней тазовой фасцией, в редких случаях опухоль проникает в мышечную ткань. R0 резекции удалось добиться в 94 % случаев (у 34 из 36 пациенток) [2].

В исследовании, опубликованном в 2010 г., M. Jurado использовал нестандартный критерий R1 резекции, рассматривая резекцию R1+ при расстоянии менее 10 мм от края опухоли, что привело к снижению частоты выполнения радикальных операций до 29 % (R0 резекции у 8 из 28 пациенток) [10].

По данным многоцентрового исследования 2018 г. G. Vizzielli, R. Naik, L. Dostalek, у пациенток с диагнозом «рак шейки матки» R0 резекции удалось добиться в 78,9 % случаев (у 15 из 19 пациенток) [16].

В статье M.J. Solomon, K.G.M. Brown, опубликованной в 2015 г., проанализированы результаты лечения 200 пациентов со злокачественными ОМТ, большинство из которых страдали раком прямой кишки [18]. R0 резекция достигнута в 66,5 % случаев.

В исследовании S. Rajendran и соавт. [29], опубликованном в 2021 г., продемонстрированы результаты лечения пациентов с местно-распространенными и рецидивными ОМТ и поражением наружных подвздошных сосудов (краниальный сегмент по классификации G. Vizzielli и R. Naik [16]). В 70 % случаев операция носила радикальный характер (R0 резекция).

По данным исследования A.L. Martin и соавт., опубликованным в 2022 г., авторы продемонстрировали зависимость общей выживаемости пациентов со злокачественными ОМТ после ТЭ от расстояния от края опухоли [30]. Проанализированы группы пациентов с отрицательным краем резекции (R0) при расстоянии от опухоли >3 мм, с расстоянием <3 мм и положительным (R1/R2) краем резекции при наличии опухолевого роста в крае резекции. Примечательно, что в группе пациентов после ЛРТ (ТЭ + ЛРТ) R0 резекции удалось добиться лишь у 5 (31 %) из 16 пациентов, с расстоянием >3 мм (R0) – лишь у 1 из 5 пациентов.

Данные о частоте проведенных радикальных операций в различных исследованиях представлены в табл. 1.

Выживаемость

В проанализированных источниках литературы выживаемость пациентов после расширенных латеральных резекций описана в контексте злокачественных опухолей различного генеза.

В статье M. Jurado, опубликованной в 2010 г., 10-летняя выживаемость при латеральных рецидивах рака шейки матки после операции значительно различалась и составила 43 % при R0 резекции и 0 % при нерадикальной операции [10].

В исследовании 2012 г. V. Andikyan и соавт. отметили общую 5-летнюю выживаемость пациенток со злокачественными опухолями женской репродуктивной

Таблица 1. Частота проведения радикальных операций

Table 1. Frequency of radical surgery

Год Year	Автор Author	Частота радикальных операций, % Frequency of radical operations, %	Число пациентов с R0 резекцией (n1/n) Number of patients with R0 resection (n1/n)	Примечания Notes
2003	Höckel M. et al. [2]	94	34/36	—
2010	Jurado M. et al. [10]	29	8/21	Чистый край резекции при расстоянии более 10 мм от края опухоли The clean edge of the resection at a distance of more than 10 mm from the edge of the tumor
2015	Solomon M. et al. [18]	66	126/197	—
2018	Vizzielli G. et al. [16]	86	54/63	—
2021	Rajendran S. et al. [29]	70	30/43	—
2022	Martin A.L. et al. [30]	31	5/16	—

системы после ТЭ и резекции БСТ 48 % при R0 резекции и 0 % при нерадикальной операции [3].

В исследовании М. Höckel и соавт. 2017 г. среди 88 пациенток с диагнозом «рак шейки матки и влагалища» после проведенной ТЭ с расширенной диссекцией БСТ 5-летняя выживаемость составила 50 % (при 99 % частоте R0 резекции) [19].

По результатам многоцентрового исследования G. Vizzielli, R. Naik, L. Dostalek 2018 г., у пациенток со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы медиана безрецидивной выживаемости составила 15 мес после радикальных резекций (R0) и в 2 раза меньше (7 мес) после нерадикальных операций [16]. Любопытно, что характер прогрессирования у пациенток после R0 и R1 резекции не отличался (карциноматоз/отдаленные метастазы/местное прогрессирование).

В статье Н. Канао и соавт. 2020 г. описаны результаты лечения 11 пациенток с рецидивами рака шейки матки с латеральным ростом опухоли, подвергшихся лапароскопической радикальной латеральной резекции БСТ. Двухлетняя выживаемость составила 29 % [26].

Таким образом, показатели 5-летней выживаемости, по данным разных источников, варьировали от 0 до 59 % (табл. 2).

Осложнения

В большинстве исследований послеоперационные осложнения встречались более чем в половине случаев. Структура осложнений в целом существенно не отличается.

Типы осложнений:

— классические: кровотечение в зоне оперативного вмешательства; инфекция в зоне оперативного вмешательства; эвентрация; ятрогенная травма мочевого пузыря или кишки; сосудистые осложнения (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт, инсульт), тромбоз глубоких вен; парез киш-

ки; несостоятельность анастомозов; болевой синдром;

— осложнения, характерные для пациентов после ТЭ: формирование ограниченных скоплений жидкости, гематом, лимфокист, урином и абсцессов; кишечная и мочева фистулы; гидронефроз, пиелонефрит; ранняя спаечная кишечная непроходимость;

— осложнения, специфичные для пациентов после расширенных латеральных резекций стенки таза: большой размер интраоперационной кровопотери; сосудистые осложнения после протезирования (тромбоз трансплантата, ТЭЛА, инфицирование синтетического протеза, кровотечение из зоны анастомозов); нейропатический характер болевого синдрома; неврологический дефицит в зоне иннервации пояснично-крестцового сплетения; вторичная лимфедема и венозная недостаточность нижней конечности на стороне резекции.

Авторы большинства исследований делили тяжелые послеоперационные осложнения (Grade 3–5) на 2 группы: ранние (до 30-го дня после операции) и поздние (31–180-й послеоперационный день). Это объективно отражает характер течения послеоперационного периода в данной группе и диктует необходимость наблюдения пациентов в первые 6 мес после операции в специализированном центре.

Отдельного внимания заслуживает статья М. Sbarra и соавт. 2019 г., в которой авторы методично описали КТ-диагностику всех наиболее часто встречающихся осложнений после ТЭ [32].

Особый интерес представляет работа S. Rajendran и соавт., в которой авторы описывают специфические сосудистые осложнения после резекции с протезированием наружных/общих подвздошных сосудов в 24 % (12/50) случаев при общей частоте осложнений 70 % (35/50) [29]. При этом в 26 % (13/50) случаев пациентам потребовались повторные оперативные вмешательства.

Таблица 2. Показатели 5-летней выживаемости
Table 2. Five-year survival rates

Год Year	Автор Author	Локализация опухоли Tumor localization	5-летняя выживаемость, % Five-year survival rate, %	
			R0 резекция R0 resection	R1 резекция R1 resection
2010	Jurado M. et al. [10]	Рак шейки матки Cervical cancer	48	0
2012	Andikyan V. et al. [3]	Рак шейки матки, тела матки и яичников Cervical, uterine and ovarian cancer	48	0
2015	Solomon M. et al. [18]	Колоректальный рак, рак шейки матки, тела матки и яичников Colorectal cancer, cervical cancer, uterine body and ovarian cancer	35	0
2017	Höckel M. et al. [19]	Рак шейки матки и рак вульвы Cervical cancer and vulvar cancer	50	–
2018	Vizzielli G. et al. [16]	Рак шейки матки, тела матки и яичников Cervical, uterine and ovarian cancer	75 (3-летняя) 75 (three-year)	0
2019	PelvEx Collaborative [31]	Рак шейки матки Cervical cancer	49 (3-летняя) 49 (three-year)	37
2021	Kanao H. et al. [26]	Рак шейки матки Cervical cancer	29 (2-летняя) 29 (two-year)	–

Следует отметить относительно низкую частоту развития инфицирования синтетических протезов из политетрафторэтилена (1 из 11).

С целью профилактики осложнений G. Vizzielli и M. Höckel рекомендуют после лучевой терапии использовать наиболее простые способы завершения операций (формирование концевой колостомы, уретерокутанеостомию, нефростомию), выдвигая гипотезу о непредсказуемости репаративных процессов у данной категории больных [16, 17].

Результаты лечения пациентов со злокачественными ОМТ после ТЭ и расширенной резекции БСТ представлены ниже в табл. 3.

Качество жизни и реабилитация пациентов

В 2019 г. K.G.M. Brown и M. Solomon опубликовали статью, оценивающую качество жизни пациентов с диагнозом «рак прямой кишки» после ТЭ с резекцией седалищного и бедренного нервов (в ходе ЛРТ) [37]. Опыт австралийских хирургов составил на тот момент 713 операций по проведению ТЭ, из них 68 пациентам в процессе операции была выполнена резекция бедренного и/или седалищного нерва. Не было отмечено разницы в качестве жизни у пациентов после частичной и полной резекции описанных нервов. Ни у одного пациента этой группы не возникло необходимости выполнения ампутации конечности. Образования компрессионных трофических язв также удалось избежать у всех пациентов данной группы. Авторы отмечают необходимость участия реабилитолога в послеоперационном периоде, применения ходунков, трости, а также использования ортезов голе-

ностопного сустава (в случаях резекции седалищного нерва) и усилителя коленного сустава (при резекции бедренного нерва). Стоит отметить развитие нейропатической боли в послеоперационном периоде более чем у половины пациентов. Уровень качества жизни после резекции тазовых нервов заметно снижается в первые 6 мес после операции и возвращается к исходному уровню лишь через 12 мес, что говорит о необходимости длительной реабилитации у пациентов с этим видом вмешательства и предоперационного консультирования.

Следует упомянуть и о появлении программы ускоренного восстановления после выполнения ТЭ. Французские доктора D. Natji, P. Mauriac в 2021 г. опубликовали статью, в которой детально рассказали об опыте внедрения протокола ускоренного восстановления после операции ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) в периоперационное лечение этой группы больных [38]. Наибольшее влияние в раннем послеоперационном периоде оказали быстрый возврат к энтеральному питанию (не позднее 3-х суток), активизация пациентов (1-е сутки) и удаление дренажа из малого таза (не позднее 8-х суток).

Пациенты, нуждающиеся в выполнении ТЭ, в периоперационном периоде подвержены риску саркопении и миостеатоза по причине длительного постельного режима, алиментарной недостаточности и катаболическим процессам, негативно влияющим на восстановление в послеоперационном периоде. Физиотерапевтические методы реабилитации уже доказали свою эффективность в спортивной медицине. Электростимуляция может стать

Таблица 3. Результаты лечения пациентов со злокачественными опухолями малого таза после тазовой экзистерации с расширенной резекцией боковой стенки таза
Table 3. Patient outcomes after pelvic exsiccation with extended pelvic sidewall resection in patients with pelvic malignant tumors

Автор Author	Год Year	Число пациентов, n Number of patients, n	Локализация опухоли Tumor localization	Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	Продолжительность операции, мин Duration of the operation, min	R0, %	Частота осложнений, % Complications, %	Послеоперационная летальность, % Postoperative mortality, %
Yamada K. et al. [33]	2001	17	Рак прямой кишки Rectal cancer	–	–	–	–	3,0
Höckel M. et al. [2]	2003	36	Опухоли женской репродуктивной системы Tumors of the female reproductive system	3700 (1960–5440)	864 (702–1026)	94	39	2,7
Moore H. G. et al. [34]	2004	56	Колоректальный рак Colorectal cancer	–	–	36	–	0
Saceres A. et al. [9]	2008	6	Опухоли женской репродуктивной системы Tumors of the female reproductive system	900 (300–16000)	628 (345–935)	78	50	0
Austin K. K. S., Solomon M. [11]	2009	36	Опухоли малого таза Pelvic tumors	–	540 (180–960)	53	70	0
Jurado M. et al. [10]	2009	28	Рак шейки матки Cervical cancer	–	642	29*	73	6,7
Andikyan V. et al. [3]	2012	9	Опухоли женской репродуктивной системы Tumors of the female reproductive system	1775 (150–16 000)	684 (283–1107)	77	64	0
Shaikh I. et al. [22]	2014	6	Рак прямой кишки и анального канала Cancer of the rectum and anal canal	800 (400–500)	540 (480–600)	100	66	0
Solomon M. et al. [18]	2015	200	Опухоли малого таза Pelvic tumors	3500 (0–25000)	615 (165–1200)	66	82	0,5
Höckel M. et al. [17]	2015	86	Опухоли женской репродуктивной системы Tumors of the female reproductive system	–	–	99	12	1,2
Höckel M., Wolf B. et al. [19]	2017	88	Рак шейки матки, влагалища Cervical and vaginal cancer	–	–	99	–	0

Окончание табл. 3
End of table 3

Автор Author	Год Year	Число пациентов, n Number of patients, n	Локализация опухоли Tumor localization	Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	Продолжительность операции, мин Duration of the operation, min	R0, %	Частота осложнений, % Complications, %	Послеоперационная летальность, % Postoperative mortality, %
Vizzelli G. et al. [16]	2018	63	Опухоли женской репродуктивной системы Tumors of the female reproductive system	800 (50–5700)	360 (115–720)	86	28	1,6
Sozzi G. et al. [25]	2020	18	Опухоли женской репродуктивной системы Tumors of the female reproductive system	285 (100–600)	415 (285–615)	100	33	0
Park S.J., Mun J. et al. [35]	2021	28	Рак шейки матки Cervical cancer	1800 (400–16800)	465 (190–760)	93	61	0
Капао Н. et al. [26]	2021	11	Рак шейки матки Cervical tumors	325 (165–450)	562 (446–664)	73	45	0
Rajendran S. et al. [29]	2021	50	Опухоли малого таза Pelvic tumors	5000 (0–16000)	678 (222–2166)	70	70	4,0
Park S.J., Kim J. [36]	2022	9	Саркомы женской репродуктивной системы Sarcomas of the female reproductive system	1600 (300–22300)	300 (135–1320)	89	–	0

* Критерий R0 резекции: более 10 мм от края опухоли.

*R0 resection criterion: more than 10 mm from the tumor margin.

дополнительным средством реабилитации и у пациентов с ОМТ.

В настоящее время в Великобритании проходит рандомизированное контролируемое исследование № NCT04065984, целью которого является оценка ранних и отдаленных результатов лечения у пациентов после тазовой хирургии с использованием периоперационной электростимуляции мышц бедер и спины [39]. Ожидается замедление саркопении и миостеатоза, а также снижение частоты послеоперационных осложнений, повышение качества жизни и, возможно, увеличение общей выживаемости.

Заключение

При оценке данных литературы установлено, что выполнение расширенной ЛРТ позволяет достичь радикальной резекции опухоли (R0) более чем в половине случаев, при этом 5-летняя выживаемость в некоторых исследованиях достигает 50 % [19], вместе с тем отмечаются высокая частота послеоперационных осложнений (до 82 %) [17] и летальность до 7 % [10]. Эти данные свидетельствуют не только о необходимости освоения хирургами техники сложных оперативных вмешательств со стремлением к радикальному удалению опухоли, но и указывают на важность изучения методов своевременной диагностики и эффективного лечения послеоперационных осложнений.

Стоит отметить целесообразность привлечения бригады сосудистых хирургов при вовлечении подвздошных сосудов в опухолевый процесс [29], травматологов-ортопедов при поражении костей и нервов и урологов при вовлечении в патологический процесс органов мочеполовой системы.

Лапароскопические вмешательства у пациентов с вовлечением БСТ в приведенных исследованиях авторов из Италии и Японии показали обнадеживающие результаты при корректном отборе пациентов [25, 26]. При этом обращают на себя внимание не только сравнительно небольшая кровопотеря при малоинвазивной методике (285 мл [25] и 325 мл [26]), но и низкие показатели выживаемости пациентов (2-летняя выживаемость 29 % [26]).

В представленном обзоре мы осознанно анализировали гетерогенные группы пациентов с раком шейки матки, тела матки, яичников, влагалища, вульвы и раком прямой кишки, освещая технические аспекты достижения радикальной резекции (R0) и руководствуясь прежде всего изучением опыта работы ведущих специалистов тазовой хирургии в крупных специализированных центрах.

Тазовая эвисцерация с расширенной ЛРТ может улучшить показатели выживаемости пациентов с местнораспространенными опухолями при правильном отборе больных в специализированном медицинском центре.

Необходима систематизация зон хирургической диссекции на основании анатомической классификации 2018 г. G. Vizzielli [16]. Это позволит определить уровень сложности операции, состав операционной бригады и способ реконструкции при завершении операции, а также прогнозировать результаты лечения у пациентов разных групп.

Аналогичную пользу может оказать оценка поражения наружных подвздошных сосудов (краниальный сегмент по G. Vizzielli) на основании классификации G. Tinelli [40].

Обширное хирургическое вмешательство по поводу ОМТ требует высокого профессионализма и серьезных финансовых затрат медицинского учреждения, а окончательный ответ на вопрос о целесообразности такого подхода можно будет дать только при накоплении опыта.

Результаты недавно проведенных исследований позволили внедрить в 2023 г. ЛРТ в стандарты лечения (ESGO/ESTRO/ESP Guidelines) больных рецидивным раком шейки матки [14].

Необходимо проведение проспективного международного многоцентрового исследования у данной категории пациентов в специализированных центрах, в том числе с применением малоинвазивных технологий (в центрах с большим опытом тазовой малоинвазивной хирургии), для оценки безопасности и целесообразности данного вида хирургического вмешательства при разных типах ОМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cochrane Database of Systematic Reviews (Reviews). Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. The Cochrane Library 2014;2. DOI: 10.1002/14651858.CD010449.pub2
2. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection. Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gynecol Oncol* 2003;91(2):369–77. DOI: 10.1016/s0090-8258(03)00502-x
3. Andikyan V., Khoury-Collado F., Sonoda Y. et al. Extended pelvic resections for recurrent or persistent uterine and cervical malignancies: An update on out of the box surgery. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):404–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.031
4. Mibayashi R. Super-radical hysterectomy. Japan: Japan Society of Gynecology & Obstetrics, 1941.
5. Brunshwig A., Walsh T.S. Resection of the great veins on the lateral pelvic wall. *Surg Gynecol Obstet* 1949;88:498–500.
6. Brunshwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma. A one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above

- the colostomy. *Cancer* 1948;1(2):177–83. DOI: 10.1002/1097-0142(194807)1:2<177::aid-cnrc2820010203>3.0.co;2-a
7. Barber H.R., Brunshwig A. Excision of major blood vessels at the periphery of the pelvis in patients receiving pelvic exenteration: common and/or iliac arteries and veins 1947 to 1964. *Surgery* 1967;62(3):426–30. PMID: 6038178
 8. Wanebo H.J., Whitehill R., Gaker D. et al. Composite pelvic resection an approach to advanced pelvic cancer. *Arch Surg* 1987; 122(12):1401–6. DOI: 10.1001/archsurg.1987.01400240047008
 9. Caceres A., Mourton S.M., Bochner B.H. et al. Extended pelvic resections for recurrent uterine and cervical cancer: out-of-the-box surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(5):1139–44. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01140.x
 10. Jurado M., Alcázar J.L., Martínez-Monge R. et al. Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration: Is still the clinical involvement of the pelvis wall a real contraindication? A twenty-year experience. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):38–43. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.09.035
 11. Austin K.K.S., Solomon M.J. Pelvic exenteration with en bloc iliac vessel resection for lateral pelvic wall involvement. *Dis Colon Rectum* 2009;52(7):1223–33. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a73f48
 12. Brown K.G.M., Solomon M.J., Koh Cherry E. Pelvic Exenteration surgery: the evolution of radical surgical techniques for advanced and recurrent pelvic malignancy. *Dis Colon Rectum* 2017;60(7):745–54. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000839
 13. Daix M., Gomez C.M., Angeles M.A. et al. Extended pelvic resection for gynecological malignancies: a review of out-of-the-box surgery. *Gynecol Oncol* 2022;165(2):393–400. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.03.002
 14. Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F. et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(5):649–66. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004429
 15. Lee P., Francis K.E., Solomon M.J. et al. Triangle of Marcille: the anatomical gateway to lateral pelvic exenteration. *ANZ J Surg* 2017;87(7–8):582–6. DOI: 10.1111/ans.13872
 16. Vizzielli G., Naik R., Dostalek L. et al. Laterally extended pelvic resection for gynaecological malignancies: a multicentric experience with out-of-the-box surgery. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):523–30. DOI: 10.1245/s10434-018-07088-8
 17. Höckel M. Long-term experience with (laterally) extended endopelvic resection (LEER) in relapsed pelvic malignancies. *Curr Oncol Rep* 2015;17(3):435. DOI: 10.1007/s11912-014-0435-8
 18. Solomon M.J., Brown K.G.M., Koh S.E. et al. Lateral pelvic compartment excision during pelvic exenteration. *Br J Surg* 2015;102(13):1710–7. DOI: 10.1002/bjs.9915
 19. Höckel M., Wolf B., Hentschel B. et al. Surgical treatment and histopathological assessment of advanced cervicovaginal carcinoma: A prospective study and retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2017;70:99–110. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.016
 20. Laporte G.A., Zanini L.A.G., Zanventtor P.H. et al. Guidelines of the Brazilian Society of Oncologic Surgery for pelvic exenteration in the treatment of cervical cancer. *J Surg Oncol* 2019;121(5):718–29. DOI: 10.1002/jso.25759
 21. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection (LEER) – principles and practice. *Gynecol Oncol* 2008;111(2 Suppl):S13–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.022
 22. Shaikh I., Aston W., Hellawell G. et al. Extended lateral pelvic sidewall excision (ELSIE): an approach to optimize complete resection rates in locally advanced or recurrent anorectal cancer involving the pelvic sidewall. *Tech Coloproctol* 2014;18(12):1161–8. DOI: 10.1007/s10151-014-1234-9
 23. Daix M., Angeles M.A., Leray H. et al. Anterior pelvic exenteration and laterally extended pelvic resection: a step by step procedure. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(1):107–8. DOI: 10.1136/ijgc-2021-003047
 24. Cibula D., Mitáš P. Laterally extended endopelvic resection with external iliac vessels resection and crossover ileofemoral bypass. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(8):1338. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000461
 25. Sozzi G., Petrillo M., Gallotta V. et al. Laparoscopic laterally extended endopelvic resection procedure for gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(6):853–9. DOI: 10.1136/ijgc-2019-001129
 26. Kanao H., Chang E.J., Omi M. et al. Laparoscopic pelvic exenteration and laterally extended endopelvic resection for postradiation recurrent cervical carcinoma: technical feasibility and short-term oncologic outcome. *Gynecol Oncol* 2021;161(1):34–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.12.034
 27. Lago V., Guijarro-Campillo A.R., Vidal B.S. et al. An easy learning approach to a complex surgical technique: a step-by-step site-relapse Lateral Extended Endopelvic Resection (LEER). *Ann Surg Oncol* 2023;30(8):4991–3. DOI: 10.1245/s10434-023-13368-9
 28. Di Donna M.C., Cucinella G., Zaccaria G. et al. Salvage cytoreductive surgery for pelvic side wall recurrent endometrial cancer: robotic combined laterally extended endopelvic resection (LEER) and laterally extended pelvic resection (LEPR) debulking. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(1):126–7. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003746
 29. Rajendran S., Brown R.G., Solomon M.J. et al. Complete resection of the iliac vascular system during pelvic exenteration: an evolving surgical approach to lateral compartment excision. *Br Med J* 2021;108(8):885–7. DOI: 10.1093/bjs/znab070
 30. Martin A.L., Sinha S., Peres L.C. et al. The impact of distance to closest negative margin on survival after pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2022;165(3):514–21. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.04.004
 31. PelvExCollaborative. Pelvic exenteration for advanced nonrectal pelvic malignancy. *Ann Surg* 2019;270(5):899–905. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000353
 32. Sbarra M., Miccò M., Corvino M. et al. CT findings after pelvic exenteration: review of normal appearances and most common complications. *Radiol Med* 2019;124(7):693–703. DOI: 10.1007/s11547-019-01009-9
 33. Yamada K., Ishizawa T.K., Niwa K. et al. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(7):988–93. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01811.x
 34. Moore H.G., Shoup M., Riedel E. et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004;47(10):1599–606. DOI: 10.1007/s10350-004-0677-x
 35. Park S.J., Mun J., Lee S. et al. Laterally extended endopelvic resection versus chemo or targeted therapy alone for pelvic sidewall recurrence of cervical cancer. *Front Oncol* 2021;11:683441. DOI: 10.3389/fonc.2021.683441
 36. Park S.J., Kim J., Kim J.-W. et al. Safety and feasibility of laterally extended endopelvic resection for sarcoma in the female genital tract: a prospective cohort study. *Obstet Gynecol Sci* 2022;65(4):355–67. DOI: 10.5468/ogs.22071
 37. Brown K.G.M., Solomon M.J., Lau Y.C. et al. Sciatic and femoral nerve resection during extended radical surgery for advanced pelvic tumours: long-term survival, functional, and quality-of-life outcomes. *Ann Surg* 2021;273(5):982–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003390
 38. Harji D., Mauriac P., Bouyer B. et al. The feasibility of implementing an enhanced recovery programme in patients undergoing pelvic exenteration. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(12):3194–201. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.07.013
 39. Pring E.T., Gould L.E., Malietzis G. et al. BiCyCLE Research Group. BiCyCLE NMES-neuromuscular electrical stimulation in the perioperative treatment of sarcopenia and myosteatosis in advanced rectal cancer patients: design and methodology of a phase II randomised controlled trial. *BMC Medicine* 2021;22(1):621. DOI: 10.1186/s13063-021-05573-2
 40. Tinelli G., Cappuccio S., Parente E. et al. Resectability and vascular management of retroperitoneal gynecological malignancies: a large single-institution case-series. *Anticancer Res* 2017;37(12):6899–906. DOI: 10.21873/anticancer.12153

Вклад авторов

А.Н. Чеглаков: сбор и обработка материалов, написание статьи;

К.Г. Шостка: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Н.В. Манкевич: научное редактирование;

А.М. Белоусов: научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

A.N. Cheglakov: collection and processing of materials, article writing;

K.G. Shostka: development of the concept and design of the study, scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

N.V. Mankevich: scientific editing;

A.M. Belousov: scientific editing, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Чеглаков / A.N. Cheglakov: <https://orcid.org/0009-0005-8113-6114>

К.Г. Шостка / K.G. Shostka: <https://orcid.org/0000-0003-2654-1190>

Н.В. Манкевич / N.V. Mankevich: <https://orcid.org/0000-0003-2586-6313>

А.М. Белоусов / A.M. Belousov: <https://orcid.org/0000-0002-2274-8170>

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.

The evolving role of surgery in multimodal cancer treatment: a comprehensive review

Kirolos Eskandar

Diakonie Klinik Mosbach, Germany

Contacts: Kirolos Eskandar kiroloss.eskandar@gmail.com

The landscape of cancer treatment has evolved significantly with the integration of multimodal approaches, wherein surgery plays a pivotal role. This comprehensive review examines the dynamic role of surgical interventions within the framework of multimodal cancer therapy, highlighting historical advancements, innovative surgical techniques, and their synergistic effects with other treatment modalities. We explore preoperative, intraoperative, and postoperative considerations, emphasizing patient selection, technological innovations, and multidisciplinary collaboration. Through case studies and clinical trials, we illustrate the efficacy and challenges of combining surgery with chemotherapy, radiotherapy, and emerging therapies. Addressing controversies and future trends, this review underscores the necessity of personalized and precision medicine in enhancing patient outcomes. The insights provided aim to guide clinicians and researchers in optimizing surgical strategies within the multifaceted landscape of cancer care.

Keywords: surgical oncology, multimodal cancer treatment, precision surgery, neoadjuvant therapy, personalized medicine

For citation: Kirolos Eskandar. The evolving role of surgery in multimodal cancer treatment: a comprehensive review. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):55–62.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-55-62>

Возрастающая роль хирургии в мультимодальном лечении рака: комплексный обзор

Кирилос Эскандар

Diakonie Klinik Mosbach, Germany

Контакты: Кирилос Эскандар kiroloss.eskandar@gmail.com

Схема лечения рака претерпела существенные изменения благодаря интеграции мультимодальных подходов, в которых ключевую роль играет хирургия. В настоящем подробном обзоре исследуется динамическая роль хирургических вмешательств в рамках многомодальной терапии рака, представлены исторические достижения, инновационные хирургические методы и их синергетические эффекты с другими методами лечения. Особое внимание уделяется предоперационным, интраоперационным, и послеоперационным аспектам: выбору пациента, технологическим инновациям и мультидисциплинарному сотрудничеству. На примере анализа клинических случаев и клинических исследований проиллюстрирована эффективность хирургического вмешательства, а также проблемы сочетания хирургии с химиотерапией, лучевой терапией и новыми методами лечения. В обзоре рассмотрены спорные вопросы и будущие тенденции, подчеркивается необходимость персонализированной и точной медицины для улучшения результатов лечения пациентов. Представленные идеи помогут клиницистам и исследователям оптимизировать хирургические стратегии в условиях обширного поля онкологической помощи.

Ключевые слова: хирургическая онкология, мультимодальное лечение рака, прецизионная хирургия, неoadjuvantная терапия, персонализированная медицина

Для цитирования: Kirolos Eskandar. The evolving role of surgery in multimodal cancer treatment: a comprehensive review. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):55–62. (На англ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-55-62>

Introduction

The management of cancer has evolved significantly over the past few decades, shifting from single-modality treatments to more comprehensive approaches that integrate multiple therapeutic strategies. This shift, known as multimodal cancer treatment, encompasses a combination of surgery, chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, and targeted therapies. These advancements aim to improve survival rates, reduce recurrence, and enhance the quality of life for cancer patients [1].

Surgery has historically been a cornerstone of cancer treatment. It plays a critical role not only in the diagnosis and staging of cancer but also in its definitive treatment, especially for solid tumors. The role of surgery has expanded with the advent of new techniques and technologies, making it possible to perform minimally invasive procedures, improve precision in tumor resection, and integrate surgical interventions more effectively with other treatment modalities. For instance, the implementation of robotic-assisted surgery has allowed for greater precision and reduced recovery times, thereby facilitating the integration of surgery into broader treatment plans.

The importance of surgery in cancer care cannot be overstated. It often serves as the primary treatment modality for many cancers, particularly in early stages where complete resection can be curative. Moreover, surgery can significantly impact the efficacy of other treatments. For example, tumor debulking can enhance the effectiveness of chemotherapy and radiation therapy by reducing the tumor burden and improving drug delivery and radiation penetration [2].

This review aims to provide a comprehensive overview of the evolving role of surgery in the context of multimodal cancer treatment. It will explore the integration of surgical techniques with other therapies, highlight advancements in surgical technology, and discuss the outcomes and benefits of multimodal approaches. The review is structured to first present an overview of the background and current practices in multimodal cancer treatment, followed by detailed discussions

on the synergy between surgery and other treatment modalities, innovations in surgical techniques, and the impact of these integrated approaches on patient outcomes [3].

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 "Surgical Oncology", "Multimodal Cancer Treatment," "Precision Surgery," "Neoadjuvant Therapy," "Personalized Medicine" 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 surgery, and (3) studies reporting on multimodal cancer treatment. Initially, 131 articles were retrieved from the databases. After a meticulous examination to eliminate duplicate references, 43 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.

Historical perspective

The field of surgical oncology has evolved remarkably since its inception, reflecting significant advancements in medical knowledge and technology. Early surgical efforts to treat cancer date back to ancient civilizations, but it was not until the 19th century that surgery began to be recognized

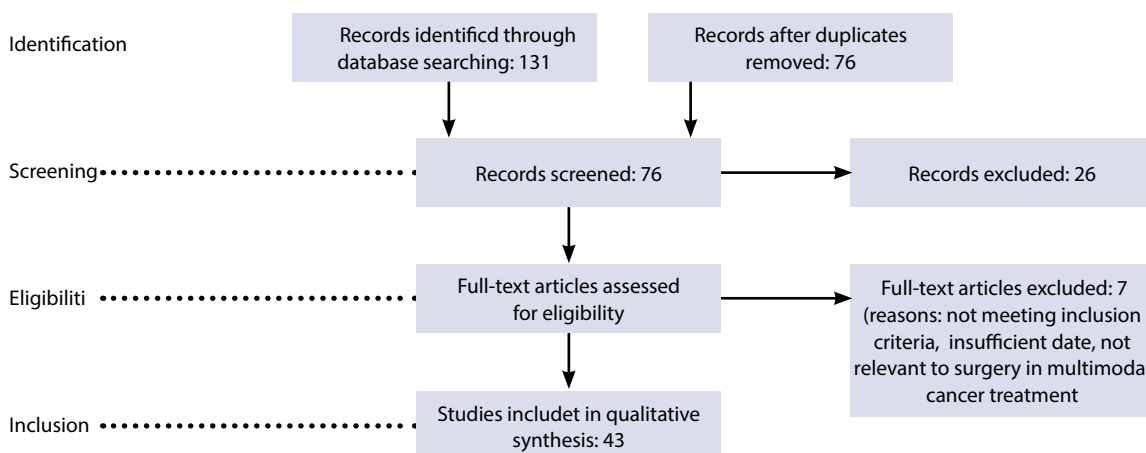


Fig. 1. Illustrates the PRISMA flow diagram

as a viable option for cancer treatment. The establishment of antiseptic techniques and anesthesia revolutionized surgery, allowing for more extensive and safer procedures [4].

One of the earliest milestones in surgical oncology was the development of radical mastectomy by William Stewart Halsted in the late 1800s. Halsted's methodical approach and emphasis on the thorough removal of cancerous tissue set the standard for surgical procedures for many years [5]. This era was characterized by the belief that more extensive surgery would lead to better outcomes, an approach that dominated surgical oncology for much of the 20th century.

The mid-20th century saw the integration of surgery with other treatment modalities, marking a pivotal shift in cancer care. The advent of radiation therapy and chemotherapy provided new avenues for treatment, reducing the need for excessively radical surgeries. For example, the introduction of adjuvant chemotherapy and radiation in the treatment of breast cancer allowed for less invasive surgeries, such as lumpectomy, to achieve outcomes comparable to more radical approaches [6].

In recent decades, the concept of multimodal treatment has gained prominence, emphasizing the integration of surgery with systemic therapies and radiation to optimize patient outcomes. This approach has been facilitated by advances in imaging, minimally invasive surgical techniques, and a better understanding of cancer biology. For instance, the use of neoadjuvant chemotherapy, which is administered before surgery, has been shown to shrink tumors, making them more resectable and improving surgical outcomes [7].

Minimally invasive techniques, such as laparoscopic and robotic surgery, have further revolutionized the field by reducing recovery times and postoperative complications. These advancements have made surgery a less daunting prospect for patients and have expanded the potential for surgical intervention in more complex cases [8].

Furthermore, the role of surgery has evolved from merely a curative intervention to a component of palliative care in advanced cancer cases. Surgical procedures are now frequently performed to alleviate symptoms and improve the quality of life for patients with metastatic or inoperable tumors [9].

Surgical techniques and innovations

Recent advances in surgical techniques and innovations have significantly transformed the landscape of oncological surgery. A notable development is the advent of minimally invasive surgery (MIS), which includes both laparoscopic and robotic approaches. Minimally invasive techniques offer numerous benefits, such as reduced postoperative pain, shorter hospital stays, faster recovery times, and improved cosmetic outcomes. The introduction of the da Vinci robotic system has further enhanced the precision of these procedures by providing better visualization and dexterity, which are crucial in complex oncological surgeries. Studies have demonstrated the efficacy of robotic surgery in various oncologic procedures, showing comparable, if not superior,

outcomes to traditional open surgeries in terms of oncologic safety and patient recovery [10, 11].

The use of image-guided techniques has also seen substantial advancements. Technologies such as intraoperative ultrasound, fluorescence imaging, and augmented reality have improved the surgeon's ability to precisely locate tumors and critical anatomical structures. These technologies are particularly beneficial in surgeries involving complex anatomies, such as liver and pancreatic resections. Image-guided surgery enhances the accuracy of tumor resections, potentially reducing the rates of incomplete resections and local recurrences [12].

The integration of precision surgery techniques with personalized medicine is another groundbreaking development. Personalized surgical approaches are tailored based on the patient's genetic profile, tumor characteristics, and response to previous treatments. This strategy aims to optimize surgical outcomes by ensuring that the chosen surgical technique and extent of resection are best suited to the individual patient's condition. Advances in genomics and molecular biology have enabled the identification of biomarkers that predict response to surgical interventions, facilitating more informed surgical planning [13].

Multimodal treatment strategies

Multimodal cancer treatment strategies have revolutionized oncology, integrating surgery, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, and targeted therapy to optimize patient outcomes. These strategies employ a combination of treatments tailored to the specific characteristics of the patient's cancer, enhancing efficacy and reducing recurrence rates.

Multimodal treatment approaches involve the coordinated use of various therapeutic modalities to target cancer from multiple angles. Surgery often serves as the initial step to remove primary tumors, creating an opportunity for adjuvant therapies to eradicate residual cancer cells. Chemotherapy and radiotherapy are frequently used in conjunction with surgery to address micrometastases and reduce tumor size preoperatively, making surgical resection more effective [14].

The advent of immunotherapy and targeted therapies has further expanded the potential of multimodal treatments. Immunotherapy, which leverages the body's immune system to fight cancer, can be combined with traditional treatments to enhance their effectiveness. For example, immune checkpoint inhibitors have shown promise in increasing the sensitivity of tumors to radiotherapy and chemotherapy, thereby improving overall response rates [15]. Targeted therapies, which focus on specific molecular targets associated with cancer, can be used alongside other treatments to improve precision and reduce systemic toxicity [16].

Case studies highlight the success of multimodal approaches. For instance, patients with advanced colorectal cancer have benefited from a combination of surgical resection, chemotherapy, and targeted therapy with agents

like bevacizumab, which inhibits angiogenesis. This integrated strategy has resulted in prolonged survival and improved quality of life [17]. Similarly, in breast cancer treatment, the use of surgery followed by chemotherapy, radiotherapy, and hormone therapy has significantly reduced recurrence rates and improved survival outcomes [16].

Preoperative considerations

Preoperative considerations in multimodal cancer treatment involve several critical aspects, including the role of neoadjuvant therapies, patient selection criteria, and multidisciplinary team planning.

Neoadjuvant therapies, such as chemotherapy, radiotherapy, and increasingly, immunotherapy, are administered before surgical intervention to shrink tumors, enhance resectability, and potentially improve overall survival outcomes. The efficacy of neoadjuvant therapy has been demonstrated in various cancer types. For instance, studies have shown that neoadjuvant PD-1 blockade can significantly improve outcomes in resectable lung cancer, with notable trials such as the KEYNOTE-811 emphasizing dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer [18]. Similarly, the use of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors has shown promise in high-risk resectable melanoma and other cancers [19, 20].

Patient selection criteria for surgery in the context of multimodal treatment are complex and multifactorial. Factors such as tumor stage, patient comorbidities, and overall functional status must be considered. Risk assessment tools and scoring systems, like the ACS NSQIP Geriatric Surgery Guidelines, aid in evaluating perioperative risks and tailoring interventions to individual patient profiles [21]. Preoperative patient education also plays a pivotal role, with studies indicating that well-informed patients experience better postoperative recovery and reduced anxiety [22].

Multidisciplinary team planning is essential for optimal cancer care. This approach involves surgeons, medical oncologists, radiologists, pathologists, and other specialists collaborating to devise a comprehensive treatment plan. Such collaboration ensures that each aspect of the patient's care is considered, from the initial diagnosis through treatment and postoperative follow-up. This team-based approach has been shown to improve clinical outcomes and patient satisfaction [23].

By integrating these preoperative considerations into a cohesive treatment strategy, healthcare providers can enhance the efficacy of surgical interventions within the broader context of multimodal cancer therapy. This multidisciplinary, patient-centered approach is crucial for achieving the best possible outcomes for cancer patients.

Intraoperative considerations

Intraoperative considerations are critical to optimizing surgical outcomes in cancer treatment. Advanced techniques such as sentinel lymph node biopsy (SLNB) and tumor

margin assessment play pivotal roles in enhancing surgical precision and patient outcomes. SLNB, for instance, helps in accurately staging cancer and determining the extent of lymph node involvement without the need for extensive lymph node dissections, thereby reducing the risk of complications and improving recovery times [24]. Tumor margin assessment is equally crucial, ensuring that all malignant tissues are removed during surgery, which is essential for minimizing the risk of cancer recurrence.

The incorporation of intraoperative imaging and navigation technologies has revolutionized surgical oncology. These technologies provide real-time, high-resolution images that guide surgeons during procedures, enhancing accuracy and minimizing damage to surrounding healthy tissues. For example, intraoperative MRI and CT scans allow for precise localization and excision of tumors, ensuring complete removal while preserving vital structures [25]. Additionally, fluorescence-guided surgery, which uses fluorescent dyes that bind to cancer cells, enables surgeons to visualize and remove tumors more effectively.

Moreover, the role of intraoperative navigation systems, such as robotic-assisted surgery, cannot be overstated. These systems offer enhanced dexterity, precision, and control, leading to improved surgical outcomes, particularly in complex and minimally invasive procedures. Robotic systems like the da Vinci Surgical System have been shown to reduce surgical trauma, lower complication rates, and shorten recovery times compared to traditional open surgery [26]. These innovations not only improve the technical aspects of surgery but also significantly impact patient recovery and overall prognosis.

Postoperative care and complications

Postoperative care in cancer surgery is critical for ensuring optimal recovery, managing complications, and enhancing the overall quality of life for patients. Effective postoperative management involves a multifaceted approach that addresses immediate recovery needs, monitors for potential complications, and incorporates long-term rehabilitation strategies.

Postoperative management begins with monitoring and treating common complications. These complications can range from minor issues, such as superficial surgical site infections (SSI), to more severe problems like deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). According to Brigham and Women's Hospital, early intervention is essential for managing complications such as bleeding, wound infections, and pulmonary complications, which can arise due to insufficient deep breathing exercises post-surgery [27].

Effective pain management is another crucial aspect of postoperative care. The use of various pain relief medications, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen, and opioids, can significantly enhance patient comfort and expedite recovery. However, it is important to balance pain relief with the risk of potential

side effects, such as nausea, constipation, and, in the case of opioids, the risk of addiction [28].

Postoperative complications have shown trends of both decrease and increase over recent years. For instance, a study by BMC Surgery noted a decline in superficial and deep SSIs, urinary tract infections, and unplanned returns to the operating room from 2012 to 2018. However, complications like organ/space SSIs and sepsis showed an upward trend, highlighting the need for ongoing vigilance and adaptive strategies in postoperative care [28].

Functional recovery and quality of life are paramount in the postoperative phase, especially for cancer patients who often undergo extensive treatments. Morrison-Jones and West emphasize the importance of rapid rescue and enhanced recovery protocols. These protocols aim to minimize the physical and psychological impact of surgery, promote early mobilization, and ensure that patients receive comprehensive support throughout their recovery journey [29].

Intraoperative technologies and techniques also play a role in postoperative outcomes. Advances in imaging and navigation during surgery help ensure precise tumor removal and adequate margin assessment, which can reduce the likelihood of complications and improve recovery trajectories [29].

Surgery in specific cancer types

Surgery plays a critical role in the management of various cancers, with its application and outcomes varying significantly across different cancer types. For common cancers such as breast, colorectal, lung, and prostate cancers, surgery often remains a cornerstone of treatment, either as a primary intervention or as part of a multimodal approach.

In breast cancer, surgical options include lumpectomy and mastectomy, often complemented by sentinel lymph node biopsy to assess the spread of disease. Advances in breast-conserving surgeries have significantly improved cosmetic outcomes without compromising survival rates. Additionally, the integration of neoadjuvant therapies has allowed for more breast conservation in cases initially deemed suitable only for mastectomy [30].

Colorectal cancer surgery has seen notable advancements, particularly with the advent of minimally invasive techniques such as laparoscopic and robotic surgeries. These approaches have reduced postoperative complications and improved recovery times. Furthermore, total mesorectal excision has become a standard for rectal cancer, reducing local recurrence rates and enhancing long-term survival [31].

In lung cancer, surgical resection is primarily reserved for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Techniques such as lobectomy and segmentectomy are standard, with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) becoming increasingly popular due to its minimally invasive nature and reduced patient morbidity [32]. The role of surgery in more advanced stages has diminished with the rise of targeted therapies and immunotherapy, which have shown promising results.

Prostate cancer management often involves radical prostatectomy, especially in patients with localized disease. The evolution of robotic-assisted laparoscopic prostatectomy has led to improved precision, reduced blood loss, and faster recovery, making it a preferred method in many centers [33].

Surgery for rare and complex cancers, such as sarcomas or pancreatic cancer, presents unique challenges. These cancers often require highly specialized surgical techniques and a multidisciplinary approach to optimize outcomes. For instance, the complexity of pancreatic cancer surgery, particularly the Whipple procedure, demands high surgical expertise and is usually performed in high-volume centers to ensure the best results [34].

Emerging trends and future directions

Emerging trends and future directions in surgical oncology are being shaped by several transformative advances in genetic and molecular profiling, immunotherapy, and technological innovations. These developments are profoundly influencing surgical decision-making and patient outcomes.

Genetic and molecular profiling are becoming integral to the precision medicine approach in oncology. By analyzing the genetic mutations and molecular characteristics of tumors, clinicians can tailor surgical and therapeutic interventions to individual patient profiles. This approach enhances the precision of surgical procedures and optimizes the selection of adjuvant therapies, improving overall treatment efficacy and patient outcomes [35]. The integration of molecular diagnostics with surgical planning allows for the identification of patients who would benefit from less invasive surgeries or those who require more extensive surgical intervention due to aggressive tumor biology.

Advancements in immunotherapy, particularly checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1, are also reshaping the landscape of surgical oncology. Immunotherapies are being increasingly used in combination with surgery to treat various cancers, including melanoma, lung, and bladder cancers. The synergistic effect of combining surgery with immunotherapy can enhance the immune response against residual tumor cells, potentially reducing recurrence rates and improving long-term survival [36]. Ongoing research is exploring the optimal timing and sequencing of these treatments to maximize patient benefits.

In addition to immunotherapy, the role of advanced imaging and navigation technologies is becoming more prominent. Intraoperative imaging techniques, such as real-time MRI and fluorescence-guided surgery, are improving the accuracy of tumor resections. These technologies help surgeons delineate tumor margins more precisely, thereby minimizing the risk of leaving residual cancerous tissue and reducing the likelihood of recurrence [37].

Future research directions in surgical oncology are likely to focus on further integrating these technological and therapeutic advancements into clinical practice. This includes the continued development of minimally invasive

surgical techniques, such as robotic-assisted surgery, which offer the potential for reduced recovery times and improved surgical outcomes. Additionally, the exploration of novel biomarkers and the development of targeted therapies based on genetic and molecular profiling will be crucial in advancing personalized surgical care.

Case studies and clinical trials

The incorporation of surgical interventions within multimodal cancer treatments has significantly evolved, demonstrating the crucial role of surgery in enhancing treatment outcomes. Key clinical trials and case studies provide valuable insights into this integration, underscoring the benefits and challenges associated with various surgical approaches.

One notable clinical trial involved the use of tumor-treating fields (TTFields) for glioblastoma, which highlighted the potential of combining surgery with innovative therapies. TTFields, a non-invasive treatment, showed improved survival rates when used alongside traditional surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy [38]. This trial exemplifies the importance of exploring new therapeutic combinations to optimize patient outcomes.

In colorectal cancer, the PRODIGE 7 trial examined the efficacy of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The results indicated that while the addition of HIPEC did not significantly extend overall survival, it did improve disease-free survival in certain patient subsets, emphasizing the need for patient-specific treatment planning [39].

Furthermore, case studies have illustrated innovative surgical approaches in multimodal treatment plans. For instance, a case study on breast cancer patients demonstrated the successful integration of neoadjuvant chemotherapy, followed by breast-conserving surgery and radiotherapy, which resulted in favorable long-term outcomes and reduced recurrence rates [40].

Challenges and controversies

The landscape of surgical oncology is rife with challenges and controversies that reflect the evolving nature of cancer treatment and the ongoing quest for optimal therapeutic strategies. Debates on the extent and timing of surgery in multimodal treatment regimens are particularly prominent. The integration of surgery with chemotherapy, radiotherapy, and other modalities raises questions about the best sequence of treatments to maximize patient outcomes. For instance, the use of neoadjuvant therapies – treatments given before the main surgical intervention – can shrink tumors, making surgery less invasive and more effective. However, determining the precise timing and dosage

of these therapies remains contentious, with ongoing research aimed at refining these protocols [41].

Ethical considerations in surgical oncology also present significant challenges. Issues such as informed consent, particularly in the context of experimental treatments or clinical trials, require careful navigation to ensure that patients are fully aware of potential risks and benefits. Moreover, the decision to perform aggressive surgical procedures on patients with advanced or metastatic disease involves weighing the potential for improved quality of life and survival against the risks of surgery and the possibility of limited benefits. This balance is a critical aspect of ethical surgical practice and is constantly being reevaluated as new treatments and technologies emerge [42].

Addressing disparities in access to advanced surgical care is another critical issue. Socioeconomic factors, geographic location, and healthcare infrastructure significantly impact patients' ability to receive cutting-edge surgical treatments. For instance, patients in rural or underserved areas may lack access to specialized surgical oncologists or advanced medical facilities, resulting in delayed diagnoses and suboptimal treatment outcomes. Efforts to bridge these gaps include telemedicine, mobile health units, and policies aimed at increasing healthcare funding and resources in disadvantaged areas. These initiatives are essential for ensuring that all patients, regardless of their background, have access to the best possible cancer care [43].

Conclusion

In conclusion, the evolving role of surgery in multimodal cancer treatment is marked by significant advancements and ongoing challenges. Historical milestones and innovations in surgical techniques, such as minimally invasive and robotic surgery, have revolutionized cancer care, while the integration of precision surgery and image-guided methods underscores the impact of personalized medicine. Multimodal treatment strategies, encompassing chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, and targeted therapy, have demonstrated improved patient outcomes in numerous case studies and clinical trials. Preoperative and intraoperative considerations, including neoadjuvant therapies and advanced imaging technologies, further optimize surgical outcomes. However, debates on the extent and timing of surgery, ethical dilemmas, and disparities in access to care remain pressing issues. As the field progresses, the impact of genetic and molecular profiling, alongside emerging trends in immunotherapy, promises to shape the future of surgical oncology, highlighting the need for continued research and innovation to address these complex challenges and enhance the quality of life for cancer patients.

R E F E R E N C E S

1. Carrieri F.A., Smack C., Siddiqui I. et al. Tumor Treating fields: at the crossroads between physics and biology for cancer treatment. *Front Oncol* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.575992>
2. Fain S.N. Use of a mechanical suturing apparatus in low colorectal anastomosis. *Arch Surg* 1975;110(9):1079. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1975.01360150023004>
3. Chang S.S., Bochner B.H., Chou R. et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;198(3):552–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.086>
4. Newman L., Fejerman L., Pal T. et al. Breast cancer disparities through the lens of the COVID-19 pandemic. *Curr Breast Cancer Rep* 2021;13(3):110–2. <https://doi.org/10.1007/s12609-021-00419-x>
5. Hashimoto N., Rabo C.S., Okita Y. et al. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. *J Neurosurg* 2012;116(3):574–80. <https://doi.org/10.3171/2011.11.JNS11999>
6. Walsh M.T., Couldwell W.T. Management options for cavernous sinus meningiomas. *J Neuro-Oncol* 2009;92(3):307–16. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9824-5>
7. Vernooij M.W., Ikram M.A., Tanghe H.L. et al. Incidental findings on brain mri in the general population. *N Engl J Med* 2007;357(18):1821–8. <https://doi.org/10.1056/nejmoa070972>
8. Umansky F., Nathan H. The lateral wall of the cavernous sinus. With special reference to the nerves related to it. *J Neurosurg* 1982;56(2):228–34. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.56.2.0228>
9. Chamoun R., Krisht K.M., Couldwell W.T. Incidental meningiomas. *Neurosurg focus* 2011;31(6):E19. <https://doi.org/10.3171/2011.9.FOCUS11220>
10. Lo W.M., Tohme S.T., Geller D.A. Recent advances in minimally invasive liver resection for colorectal cancer liver metastases – a review. *Cancers* 2022;15(1):142. <https://doi.org/10.3390/cancers15010142>
11. Miskovic D., Wexner S.D., Stojadinovic A. et al. Robotic colorectal surgery: Where are we now? *Surg Endosc* 2021;35(2):389–403. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07784-x>
12. Husarova T., MacCuaig W.M., Dennahy I.S. et al. Intraoperative imaging in hepatopancreatobiliary surgery. *Cancers* 2023;15(14):3694. <https://doi.org/10.3390/cancers15143694>
13. Cai H., Wang Y., Qin D. et al. Advanced surgical technologies for lung cancer treatment: Current status and perspectives. *Engineered Regeneration* 2023;4(4):55–67. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.12.001>
14. Luengo Morato Y., Ovejero Paredes K., Lozano Chamizo L. et al. Recent advances in multimodal molecular imaging of cancer mediated by hybrid magnetic nanoparticles. *Polymers* 2021;13(17):2989. <https://doi.org/10.3390/polym13172989>
15. Sharma P., Jhawar V., Mathur P., Dutt R. Innovation in cancer therapeutics and regulatory perspectives. *Med Oncol* 2022;39(5):76. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01677-0>
16. Liu J., He S., Luo Y. et al. Tumor-microenvironment-activatable polymer nano-immunomodulator for precision cancer photoimmunotherapy. *Adv Mater* 2022;34(8):e2106654. DOI: 10.1002/adma.202106654
17. Yang H., Li C., Xie Q. Advances in the use of nanomaterials in tumour therapy: challenges and prospects. *Cancer Insight* 2023;2(2):37–48. <https://doi.org/10.58567/ci02020004>
18. Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Yañez P. et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021;600(7890):727–30. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3>
19. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N. et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976–86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>
20. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A. et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018;24(11):1649–54. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0197-1>
21. Chow W.B., Ko C.Y., Rosenthal R.A., Esnaola N.F. ACS NSQIP / AGS BEST PRACTICE GUIDELINES: Optimal Preoperative Assessment of the Geriatric Surgical Patient. In ACS NSQIP / AGS BEST PRACTICE GUIDELINES: Optimal Preoperative Assessment of the Geriatric Surgical Patient. 2011.
22. Brodersen F., Wagner J., Uzunoglu F.G., Petersen-Ewert C. Impact of preoperative patient education on postoperative recovery in abdominal surgery: a systematic review. *World J Surg* 2023;47(4):937–47. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06884-4>
23. Vaquero Roncero L.M., Sánchez Poveda D., Valdunciel García J.J. Perioperative use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *J Clin Anesth* 2017;40:91–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.04.018>
24. De Simone B., Sartelli M., Coccolini F. et al. Intraoperative surgical site infection control and prevention: a position paper and future addendum to WSES intra-abdominal infections guidelines. *WJES* 2020;15(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-0288-4>
25. Long D.R., Alverdy J.C., Vavilala M.S. Emerging paradigms in the prevention of surgical site infection: the patient microbiome and antimicrobial resistance. *Anesthesiology* 2022;137(2):252–62. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004267>
26. Rosa R., Sposato K., Abbo L.M. Preventing surgical site infections: implementing strategies throughout the perioperative continuum. *AORN* 2023;117(5):300–11. <https://doi.org/10.1002/aorn.13913>
27. Breast Surgery Postoperative Care – Brigham and Women’s Hospital. <https://www.brighamandwomens.org/surgery/breast-surgery/post-operative-care#:~:text=At%20Brigham%20and%20Women’s%20Hospital,while%20minimizing%20pain%20and%20complications>
28. Dencker E.E., Bonde A., Troelsen A. et al. Postoperative complications: an observational study of trends in the United States from 2012 to 2018. *BMC Surgery* 2021;21(1). <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01392-z>
29. Morrison-Jones V., West M. Post-operative care of the cancer patient: emphasis on functional recovery, rapid rescue, and survivorship. *Curr Oncol* 2023;30(9):8575–85. <https://doi.org/10.3390/curroncol30090622>
30. Zhang X., Li H., Wu F. et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with breast-conserving surgery in the treatment of triple-negative breast cancer. *J Oncol* 2022;7847889. <https://doi.org/10.1155/2022/7847889>
31. Haverkamp D., Redwood D., Roik E. et al. Elevated colorectal cancer incidence among American Indian/Alaska Native persons in Alaska compared to other populations worldwide. *Int J Circumpolar Health* 2023;82(1):2184749. <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2184749>
32. Pearson C., Fraser J., Peake M. et al. Establishing population-based surveillance of diagnostic timeliness using linked cancer registry and administrative data for patients with colorectal and lung cancer. *Cancer epidemiology* 2019;61:111–8. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.05.010>
33. Fry A., White B., Nagarwalla D. et al. Relationship between ethnicity and stage at diagnosis in England: a national analysis of six cancer sites. *BMJ Open* 2023;13(1):e062079. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062079>
34. Mitchell M. Cancer in the UK: Overview 2024. *Cancer Research UK*. 2024.
35. Collins D.C., Sundar R., Lim J.S.J., Yap T.A. Towards precision medicine in the clinic: from biomarker discovery to novel therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38(1):25–40. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.10.012>

36. Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer* 2022;21(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01489-2>
37. Cheng F., Su L., Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget* 2016;7(30):48832–41. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9453>
38. Guo X., Yang X., Wu J. et al. Tumor-treating fields in glioblastomas: past, present, and future. *Cancers* 2022;14(15):3669. <https://doi.org/10.3390/cancers14153669>
39. Witmer H.D.D., Dhiman A., Turaga K.K. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: Where do we stand? *Cancer* 2023;129(4):495–502. <https://doi.org/10.1002/cncr.34567>
40. Volders J.H., Negenborn V.L., Spronk P.E. et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy – a systematic review on surgical outcomes. *Breast cancer research and treatment* 2018;168(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4598-5>
41. Parks R., Cheung K.L. Challenges in geriatric oncology – a surgeon’s perspective. *Curr Oncol* 2022;29(2):659–74. <https://doi.org/10.3390/curroncol29020058>
42. Vakili-Ojarood M., Naseri A., Shirinzadeh-Dastgiri A. et al. Ethical Considerations and Equipoise in Cancer Surgery. *Indian J Surg Oncol* 2024;15(Suppl 3):363–73. <https://doi.org/10.1007/s13193-024-02023-8>
43. Albrecht B., Alfano S., Keane H., Yang G. Delivering innovation: 2020 oncology market outlook. McKinsey & Company. 2020 <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/delivering-innovation-2020-oncology-market-outlook>

ORCID of author/ORCID автора

Kirolos 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.

Article submitted: 25.07.2024. **Accepted for publication:** 08.10.2024. **Published online:** 28.11.2024.

Статья поступила: 25.07.2024. Принята к публикации: 08.10.2024. Опубликована онлайн: 28.11.2024.

Клиническая значимость интраоперационного гистологического исследования краев резекции при органосохраняющих операциях

К.В. Гагулаева¹, Е.А. Ким^{1,2}, В.А. Прокопенко¹, В.А. Амосова¹, А.Э. Гуляева¹, А.В. Петровский^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Кристина Владимировна Гагулаева gagulaeva98@bk.ru

Введение. Края резекции на сегодняшний день оценивают разными способами, но в клинической практике предпочтение отдают гистологическому методу с макро- и микроскопическим исследованием краев. Оценка краев резекции может осуществляться не только при плановом гистологическом исследовании, но и при интраоперационном.

Цель исследования – оценить целесообразность проведения интраоперационной оценки краев резекции при выполнении органосохраняющих операций у пациентов с первично операбельным раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы данные пациентов с ранней формой РМЖ, подвергнутых хирургическому лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с июня 2020 г. по май 2022 г. Всем пациенткам на первом этапе выполнялась резекция молочной железы с интраоперационным гистологическим исследованием (ИГИ) краев резекции или без такового, с определением сторожевого лимфатического узла или регионарной лимфаденэктомией. Больные, включенные в окончательный анализ, поделены на 2 группы: исследуемую группу составили пациентки, которым было выполнено ИГИ краев резекции во время операции, а контрольную – больные, которым не проводили ИГИ краев резекции. ИГИ краев резекции выполняется патоморфологом посредством измерения расстояния от опухолевого узла до краев резекции на макропрепарате. Замороженные срезы всегда окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. Включенные в окончательный анализ пациентки ($n = 451$) с ранними формами РМЖ, подвергнутые на первом этапе резекции молочной железы, поделены на 2 основные группы: исследуемую группу ($n = 310$) составили больные, которым проводилась интраоперационная микроскопическая гистологическая оценка краев резекции, контрольную группу ($n = 141$) – пациентки, которым интраоперационная оценка краев резекции не проводилась. При интраоперационной гистологической оценке краев резекции пациентки с положительным краем резекции наиболее часто наблюдались при инвазивном раке – 20,3 % против 3,9 % при внутритротоковом раке.

Выводы. Необходимо проведение дальнейших исследований, определяющих факторы, влияющие на увеличение частоты определения положительных краев резекции и на показатели выживаемости больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, положительный край резекции, частота рецидивов, интраоперационная оценка краев резекции, гистологическое исследование

Для цитирования: Гагулаева К.В., Ким Е.А., Прокопенко В.А. и др. Клиническая значимость интраоперационного гистологического исследования краев резекции при органосохраняющих операциях. Хирургия и онкология 2024;14(4):63–72.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-63-72>

Clinical significance of intraoperative histological examination of resection margins during organ-preserving operations

K. V. Gagulaeva¹, E. A. Kim^{1,2}, V. A. Prokopenko¹, V. A. Amosova¹, A. E. Gulyaeva¹, A. V. Petrovsky^{1,2}

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

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Kristina Vladimirovna Gagulaeva gagulaeva98@bk.ru

Introduction. Today, resection margins are assessed in different ways, but in clinical practice, preference is given to the histological method with macro- and microscopic examination of the margins. Assessment of resection margins can be carried out not only during planned histological examination, but also during intraoperative examination.

Aim. To evaluate the feasibility of intraoperative assessment of resection margins when performing organ-preserving operations in patients with primary resectable breast cancer.

Materials and methods. A retrospective study analyzed data from patients with early breast cancer who underwent surgical treatment at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia from June 2020 to May 2022. All patients underwent mammary gland resection with or without intraoperative marginal GI of resection, with sentinel lymph node determination or regional lymphadenectomy at the first stage. Patients included in the final analysis were divided into 2 groups: the study group consisted of patients who underwent intraoperative marginal GI of resection, and the control group consisted of patients who did not undergo intraoperative marginal GI of resection. Marginal GI of resection is performed by a pathologist by measuring the distance from the tumor node to the resection margins on a macropreparation. Frozen sections were always stained with hematoxylin and eosin.

Results. The 451 patients with early forms of breast cancer included in the final analysis and subjected to breast resection at the first stage were divided into 2 main groups: the study group consisted of patients ($n = 310$) who underwent intraoperative microscopic histological assessment of resection margins, and the control group included patients ($n = 141$) who did not undergo intraoperative assessment of resection margins. During intraoperative histological assessment of resection margins, patients with positive resection margins were most often observed with invasive cancer – 20.3 versus 3.9 % with intraductal cancer.

Conclusion. Further research is needed to determine the factors influencing the increase in the incidence of positive resection margins and their impact on patient survival rates.

Keywords: breast cancer, positive resection margin, recurrence rate, intraoperative assessment of resection margins, histological examination

For citation: Gagulaeva K.V., Kim E.A., Prokopenko V.A. et al. Clinical significance of intraoperative histological examination of resection margins during organ-preserving operations. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):63–72. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-63-72>

Введение

На сегодняшний день стандартом лечения ранних или локализованных форм рака молочной железы (РМЖ) является органосохраняющая операция с учетом принципов радикальности.

Точное определение границ резекции в образцах молочной железы (МЖ) важно, поскольку полное удаление злокачественного образования – необходимое условие, влияющее как на частоту повторных операций [1], так и на косметический результат. Края резекции на сегодняшний день оценивают разными способами, но в клинической практике предпочтение отдают гистологическому методу с макро- и микроскопическим исследованием краев. Оценка краев резекции может осуществляться не только при плановом гистологическом исследовании, но и при интраоперационном.

Существует ряд исследований, которые позволяют судить об эффективности интраоперационного гистологического исследования (ИГИ) краев резекции. Анализ данных мировой литературы показал, что на данный момент не существует единого мнения. Так, С. Коортманс и соавт. в 2021 г. проанализировали методологию интраоперационной оценки краев резекции [1]. Всего в исследование было включено 290 пациенток, перенесших органосохраняющее лечение в объеме резекции МЖ по поводу инвазивного рака и протокового рака *in situ* с 2009 по 2016 г.

Результаты данного ретроспективного исследования показали, что отрицательная прогностическая ценность при ИГИ – составила 81,8 %. Это существенно повлияло на частоту повторных операций: без ИГИ – 23,6 %, с ИГИ 7,3 % случаев ($p = 0,003$). Представленные данные позволяют сделать вывод: ИГИ краев резекции повышает вероятность радикального удаления опухоли. В 2014 г. К. Butler-Henderson и соавт. провели анализ нескольких исследований относительно интраоперационных методов оценки состояния границ резекции [2]. В критерии сравнения исследований входили показатели, включающие точность оценки границ опухоли, среднее время, затраченное на процедуру, частоту повторных операций. Авторы продемонстрировали, что патологоанатомическое исследование методом замороженных срезов и цитологических отпечатков является высокоинформативным методом [2–6], однако данная процедура способствует удлинению времени операции и наркоза в среднем на 20–30 мин и ведет к дополнительным, в ряде случаев необоснованным, материальным затратам.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков также является достаточно распространенным методом, его чувствительность составляет 83,8 % [7–9]. Но, несмотря на высокую точность, остаются сомнения по поводу эффективности интраоперационной цитологической оценки краев резекции, так как цитологически возможно оценить только поверхностный

край резекции, но нет возможности оценить наличие или отсутствие остаточной опухоли под поверхностью толщиной до 5 мм, что может привести к ложноотрицательному результату и ухудшению отдаленных результатов лечения.

В проспективном исследовании, опубликованном A. Laws и соавт., оценивалась эффективность интраоперационной оценки краев резекции по поводу протокового РМЖ *in situ*. Исследование показало, что только гистологическая макроскопическая оценка достоверно уменьшает частоту положительных краев резекции (отношение шансов (ОШ) 0,54, $p = 0,002$) и повторных операций (ОШ 0,61, $p = 0,036$) [3].

При анализе данных литературы приходит понимание того, что в мире до сих пор не существует четкой стратификации и критериев выбора наиболее оптимального метода интраоперационной визуализации краев резекции. В большинстве случаев описывается сравнительный анализ одного метода интраоперационной оценки краев резекции с другим. Однако отсутствуют данные сравнительного анализа между проведением интраоперационной оценки краев резекции и тем, когда края интраоперационно не оценивались вовсе.

Цель нашего исследования – оценка целесообразности проведения интраоперационной оценки краев резекции при выполнении органосохраняющих операций у пациентов с первично операбельным РМЖ.

Материалы и методы

Мы представляем результаты одноцентрового ретроспективного когортного исследования реальной клинической практики.

В анализ включены пациентки с ранней формой РМЖ, подвергнутые хирургическому лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с июня 2020 г. по май 2022 г.

Всем пациенткам на первом этапе выполнялась резекция МЖ с ИГИ краев резекции или без такового, с определением сторожевого лимфатического узла или с регионарной лимфаденэктомией.

Критерии включения:

- 1) пациентки с морфологически верифицированным инвазивным протоковым или инвазивным дольковым РМЖ;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) I–IIIА (T1–T3/N0–1/M0) стадии опухолевого процесса, которым на первом этапе показано хирургическое лечение в объеме резекции МЖ;
- 4) наличие клинических и радиологических данных об исходной распространенности опухолевого процесса;
- 5) наличие данных о фенотипической характеристике опухоли до начала хирургического лечения;
- 6) наличие информации об объеме проведенного хирургического лечения;

7) наличие информации из протокола операции о проведении интраоперационного срочного гистологического исследования.

Критерии исключения:

- 1) пациентки, которым на 1 этапе проводилась неoadъювантная лекарственная терапия;
- 2) отсутствие в медицинской документации патоморфологического отчета об состоянии краев резекции после удаления опухоли в МЖ;
- 3) наличие доказанных отдаленных метастазов РМЖ на момент постановки диагноза.

Больные, включенные в окончательный анализ, поделены на 2 группы: исследуемую группу составили пациентки, которым было выполнено ИГИ краев резекции во время операции, а контрольную – больные, которым не проводилось ИГИ краев резекции. ИГИ краев резекции выполняется патоморфологом посредством измерения расстояния от опухолевого узла до краев резекции на макропрепарате. Замороженные срезы всегда окрашивали гематоксилином и эозином.

Края резекции считались «чистыми», если опухолевые клетки не были окрашены специальным красителем, в соответствии с рекомендациями SSO-ASTRO (SSO-ASTRO Consensus Guideline Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer) [10].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM®SPSS®Statistics v.26) и программы Microsoft® Excel® 2010. Медианы сравнивали с использованием *t*-критерия Стьюдента и теста Манна–Уитни в зависимости от распределения признака количественных данных. Качественные данные сравнивались с использованием критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. При использовании данных статистических методов применялся 95 % доверительный интервал (ДИ) и значение двустороннего *p*. Статистически значимым различием считалось $p < 0,05$.

Результаты

При исходном запросе в архив была отобрана 761 пациентка. В окончательный анализ не вошли 310 пациенток в соответствии с критериями исключения. Включенные в окончательный анализ пациентки ($n = 451$) с ранними формами РМЖ, подвергнутые на 1-м этапе резекции МЖ, поделены на 2 основные группы: исследуемую группу составили больные ($n = 310$), которым проводилась интраоперационная микроскопическая гистологическая оценка краев резекции, а в контрольную группу включены пациентки ($n = 141$), которым интраоперационная оценка краев резекции не проводилась. Основные характеристики больных в обеих группах представлены в табл. 1.

Медиана возраста в общей популяции больных составила 57 лет. В исследуемой группе медиана возраста была равна 56 годам против 59 лет в контрольной,

Таблица 1. Характеристика клинико-морфологических параметров пациенток до операции

Table 1. Characteristics of clinical and morphological parameters of patients before surgery

Параметр Parameter	Всего больных Total patients n = 451, n (%)	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)	Контрольная группа Control group n = 141, n (%)	p
Возраст, лет	57 (27–86)	56 (27–86)	59 (29–83)	0,020
Размер опухоли (до операции), см: Tumor size (before surgery), cm:				
≤ 1	29 (6,4)	22 (7,1)	7 (5)	0,393
≤ 2	215 (47,7)	140 (42,2)	75 (53,2)	0,114
≤ 3	143 (31,7)	104 (33,5)	39 (27,7)	0,213
≤ 4	46 (10,2)	30 (9,7)	16 (11,3)	0,587
≤ 5	7 (1,6)	6 (1,9)	1 (0,7)	0,329
>5	11 (2,4)	8 (2,6)	3 (2,1)	0,773
Количество опухолевых узлов: Number of tumor nodes:				
1	438 (97,1)	302 (97,4)	136 (96,5)	0,570
≥ 2	13 (2,9)	8 (2,6)	5 (3,5)	
Кальцинаты: Calcifications:				
да yes	134 (29,7)	96 (31)	38 (27)	0,387
нет no	317 (70,3)	214 (69)	103 (73)	
Гистологический подтип опухоли: Histological tumor subtype:				
инвазивный протоковый invasive ductal	436 (96,7)	299 (96,5)	137 (97,2)	0,696
инвазивный дольковый invasive lobular	15 (3,3)	11 (3,5)	4 (2,8)	
Grade core-биопсия: Grade core biopsy:				
G1	14 (3,1)	13 (4,2)	1 (0,7)	0,048
G2	394 (87,4)	272 (87,7)	122 (86,5)	0,943
G3	43 (9,5)	25 (8,1)	18 (12,8)	0,116
сT:				
T1	228 (50,6)	149 (48,1)	79 (56)	0,117
T2	214 (47,5)	155 (50)	59 (41,8)	0,108
T3	9 (2)	6 (1,9)	3 (2,1)	0,893
сN:				
N0	310 (85,8)	265 (85,5)	122 (86,5)	0,770
N+	141 (14,2)	45 (14,5)	19 (13,5)	
Молекулярный подтип: Molecular subtype:				
люминальный A luminal A	181 (40,1)	117 (37,7)	64 (45,4)	0,125
люминальный B Her2– luminal B Her2–	174 (38,6)	127 (41)	47 (33,3)	0,123
люминальный B Her2+ luminal B Her2+	53 (11,8)	36 (11,6)	17 (12,1)	0,123
Her2+ Her2+	15 (3,3)	9 (2,9)	6 (4,3)	0,458
тройной негативный triple negative	25 (5,5)	18 (5,8)	7 (5)	0,718
Неизвестно Unknown	3 (0,7)	3 (1)	0 (0)	0,242
Эндокринотерапия (тест-режим): Endocrine therapy (test mode):				
да yes	342 (75,9)	235 (75,9)	107 (75,9)	0,123
нет no	109 (24,2)	75 (24,2)	34 (24,1)	

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметр Parameter	Всего больных Total patients n = 451, n (%)	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)	Контрольная группа Control group n = 141, n (%)	p
Разметка до операции: Marking before surgery:				
да yes	134 (29,7)	97 (31,3)	37 (26,2)	0,277
нет no	317 (70,3)	213 (68,7)	104 (73,8)	

$p = 0,020$. По основным параметрам, таким как размер первичной опухоли, количество опухолевых узлов, наличие кальцинатов, гистологический и молекулярный подтип опухоли, распространенности опухолевого процесса значимых различий в обеих группах не было отмечено.

Пациенток с G1 в контрольной группе было достоверно меньше, чем в исследуемой, – 0,7 % против 4,2 %, $p = 0,048$. Анализируемые параметры пациенток, подвергнутых секторальной резекции МЖ, представлены в табл. 2.

Резекция интраоперационно выполнена 19,7 % больных, у которых отмечен положительный край резекции (0,6 % наблюдений). Характеристики планового гистологического исследования удаленного макропрепарата описаны в табл. 3.

При плановом гистологическом исследовании положительный край резекции отмечен в 12,2 % и 12,0 наблюдений в исследуемой и контрольной группах соответственно, $p = 0,925$. Основные гистологические характеристики первично интраоперационно резецированных краев у больных исследуемой группы при

плановом гистологическом исследовании представлены в табл. 4.

При первично выполненной резекции положительный край зарегистрирован у 11,0 % пациенток. Гистологические характеристики вторично интраоперационно резецированных краев при плановом гистологическом исследовании более детально представлены в табл. 5.

Положительный край при вторично интраоперационно выполненной резекции отмечен у 4,5 % больных. Детальная характеристика основных гистологических параметров операционного материала описана в табл. 6.

Значимых различий по гистологическому типу опухоли в обеих группах не отмечено. Медиана диаметра опухоли в исследуемой группе составила 19 мм против 18 мм в контрольной, $p = 0,031$. Пациенток со степенью G2 злокачественности опухоли было статистически значимо больше, чем в контрольной: 83,0 % против 70,6 %, $p = 0,006$. Характеристики повторно выполненных операций после резекции МЖ описаны в табл. 7.

Таблица 2. Основные характеристики больных, подвергнутых резекции молочной железы

Table 2. Main characteristics of patients undergoing breast resection

Параметр Parameter	Всего больных Total patients n = 451, n (%)	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)	Контрольная группа Control group n = 141, n (%)	p
Онкопластическая резекция: Oncoplastic resection:				
да yes	19 (4,2)	12 (3,9)	7 (5)	0,592
нет no	432 (95,8)	298 (96,1)	134 (95)	
Объем операции: Scope of operation:				
резекция с БСЛУ* resection with SLNB*	382 (84,7)	266 (85,8)	116 (82,3)	0,334
радикальная резекция radical resection	52 (11,5)	33 (10,6)	19 (13,5)	0,384
резекция resection	17 (3,8)	11 (3,5)	6 (4,3)	0,715

Окончание табл. 2
End of table 2

Параметр Parameter	Всего больных Total patients n = 451, n (%)	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)	Контрольная группа Control group n = 141, n (%)	p
Края (по срочной гистологии): Edges (according to urgent histology):				
отрицательный negative	235/310 (75,8)	235 (75,8)	—	
инвазивный invasive	63/310 (20,3)	63 (20,3)	—	
внутрипротоковый intraductal	12/310 (3,9)	12 (3,9)	—	
Статус края резекции Status the edge of resection				
Непосредственно в крае: Indentation from the edge:	61/310 (19,7)	61/310 (19,7)	—	
≤ 1 мм	13/310 (4,2)	13/310 (4,2)	—	
≤ 2 мм	3/310 (1)	3/310 (1)	—	
Неизвестно Unknown	233/310 (75,2)	233/310 (75,2)	—	
Маркированный край резекции: Marked resection margin:				
кожный cutaneous	12/310 (3,8)	12/310 (3,8)	—	
верхний upper	14/310 (4,5)	14/310 (4,5)	—	
нижний lower	18/310 (5,8)	18/310 (5,8)	—	
латеральный lateral	16/310 (5,1)	16/310 (5,1)	—	
медиальный medial	20/310 (6,4)	20/310 (6,4)	—	
фасциальный fascial	30/310 (9,6)	30/310 (9,6)	—	
к соску to the nipple	2/310 (0,6)	2/310 (0,6)	—	
Резекция интраоперационно: Intraoperative reresection:				
да yes	61/310 (19,7)	61 (19,7)	—	
нет no	249 (80,3)	249 (80,3)	—	
Результат резецированных краев первого срочного исследования: The result of the resected edges of the first urgent study:				
отрицательный negative	16/310 (5,2)	16 (5,2)	—	
положительный positive	2/310 (0,6)	2 (0,6)	—	
не выполнялось not executed	292/310 (94,2)	292 (94,2)	—	
Результат резецированных краев повторного срочного исследования: The result of the resected edges of the repeated urgent examination:				
отрицательный negative	2/310 (0,6)	2	—	
положительный positive	16/310 (5,2)	16	—	
не выполнялось not executed	292 (94,2)	292 (94,2)	—	

*БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла.

*SLNB — sentinel lymph node biopsy.

Таблица 3. Данные планового гистологического исследования операционного материала

Table 3. Data from routine histological examination of surgical material

Параметр Parameter	Всего больных Total patients n = 451, n (%)	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)	Контрольная группа Control group n = 141, n (%)	p
Края (по плановой гистологии): Edges (according to planned histology):				
положительные positive	55 (12,2)	38 (12,3)	17 (12,1)	0,925
отрицательные negative	395 (87,3)	271 (87,4)	124 (87,9)	0,876
отсутствует узел node missing	1 (0,2)	1 (0,3)	0	0,138
Статус края резекции при плановом исследовании: Status from the resection edge during plan examination:				
по краю резекции along the edge of resection	35 (7,8)	22 (7,1)	13 (9,2)	0,435
≤1 мм ≤1 mm	10 (2,2)	7 (2,3)	3 (2,1)	0,931
1–<2 мм 1–<2 mm	5 (1,1)	3 (1,0)	2 (1,4)	0,672
>2 мм >2 mm	401 (88,9)	278 (89,7)	123 (87,2)	0,444
Маркированный край резекции: Marked resection margin:				
кожный cutaneous	4 (0,9)	1 (0,3)	3 (2,1)	0,059
верхний upper	4 (0,9)	2 (0,6)	2 (1,4)	0,417
латеральный lateral	7 (1,6)	7 (2,3)	0	0,073
медиальный medial	6 (1,3)	4 (1,3)	2 (1,4)	0,913
нижний lower	7 (1,6)	2 (0,6)	5 (3,5)	0,021
фасциальный Fascial	20 (4,4)	17 (5,5)	3 (2,1)	0,050
«чистые» clean	397 (88)	274 (88,4)	123 (87,2)	0,727
неизвестно unknown	6 (1,3)	3 (1,0)	3 (2,1)	0,319

Повторная резекция после планового гистологического исследования операционного материала выполнена 4,8 и 7,1 % больных в исследуемой и контрольной группах соответственно. Мастэктомия проведена 1,0 и 0,7 % пациенток соответственно.

Обсуждение

Несмотря на большую вариабельность методов оценки краев, общеизвестным является тот факт, что положительный край резекции при органосохраняющих операциях связан с увеличением частоты местных рецидивов [10]. Принято считать, что интраоперационная микроскопическая оценка краев резекции уменьшает частоту повторных операций, что, как следствие, снижает тревожность пациентов и улучшает качество жизни, а также уменьшает необходимость повторных госпитализаций и хирургических операций, что ведет к снижению затрат системы здравоохранения [2]. Кроме того, надо помнить, что про-

ведение повторной операции ведет к откладыванию начала адьювантной терапии, что может отрицательно сказаться на показателях выживаемости пациентов [11]. При выполнении ИГИ краев резекции методом замороженных срезов возникает ряд сложностей. Сложность методики обусловлена получением некачественного препарата при наличии выраженного жирового компонента МЖ. В исследовании К. Butler-Henderson и соавт. в 2014 г. отмечено, что интраоперационная гистологическая оценка краев резекции, несмотря на высокую точность замороженных срезов (от 83,8 до 98,3 %), имеет и отрицательные составляющие [2]. Например, увеличение времени операции, часто в среднем от 20 до 30 мин. По нашим данным, уточнить время, затраченное на ИГИ, не представляется возможным по техническим причинам, так как не во всех протоколах указывались сроки операции с учетом времени, затраченного на ИГИ. Это дополнительное время имеет ряд негативных последствий, включая дополнительные

Таблица 4. Гистологические характеристики первично интраоперационно резецированных краев у больных исследуемой группы при плановом гистологическом исследовании

Table 4. Histological characteristics of initially intraoperatively resected edges in patients of the study group during routine histological examination

Параметр Parameter	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)
Результат резецированных краев № 1: Result of resected edges No. 1:	
положительные positive	34 (11,0)
отрицательные negative	52 (16,8)
не отправляли didn't send	224 (72,3)
Маркированный «+» край резекции: Marked «+» resection margin:	n = 34
кожный cutaneous	3 (8,8)
верхний upper	2 (5,8)
латеральный lateral	1 (2,9)
медиальный medial	2 (5,8)
фасциальный fascial	5 (14,7)
к соску to the nipple	1 (2,9)
неизвестно unknown	20 (58,8)

Таблица 5. Гистологические характеристики вторично интраоперационно резецированных краев у больных исследуемой группы при плановом гистологическом исследовании

Table 5. Histological characteristics of secondary intraoperatively resected edges in patients of the study group during routine histological examination

Параметр Parameter	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)
Результат резецированных краев № 2: Result of resected edges No. 2:	
положительные positive	14 (4,5)
отрицательные negative	22 (7,0)
не отправляли didn't send	274 (88,3)
Маркированный «+» край резекции: Marked «+» resection margin:	n = 14
верхний upper	1 (7,1)
латеральный lateral	2 (14,2)
медиальный medial	1 (7,1)
фасциальный fascial	1 (7,1)
не исследован not explored	9 (64,2)

Таблица 6. Гистологические характеристики операционного материала

Table 6. Histological characteristics of surgical material

Параметр Parameter	Всего больных Total patients n = 451, n (%)	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)	Контрольная группа Control group n = 141, n (%)	p
Гистологический подтип опухоли план: Histological subtype of tumor plan:				
инвазивный протоковый invasive ductal	390 (86,5)	269 (86,8)	121 (85,8)	0,783
инвазивный дольковый invasive lobular	39 (8,6)	24 (7,7)	15 (10,6)	0,311
другие other	21 (4,7)	17 (5,5)	4 (2,8)	0,217
нет узла no node	1 (0,2)	0	1 (0,7)	0,138
Медиана диаметра опухоли, мм Median tumor diameter, mm	18 (4–95)	19 (4–95)	18 (5–78)	0,031
Grade:				
G1	37 (8,2)	28 (9)	9 (6,4)	0,342
G2	336 (74,5)	219 (70,6)	117 (83,0)	0,006
G3	57 (12,6)	44 (14,2)	13 (9,2)	0,141
Не определялось Not determined	20 (4,4)	19 (6,1)	1 (0,7)	0,06
Узел не определяется Node is not detected	1 (0,2)	0	1 (0,7)	0,312

Таблица 7. Повторные операции после резекции молочной железы

Table 7. Repeated operations after breast resection

Параметр Parameter	Всего больных Total patients n = 451, n (%)	Исследуемая группа Study group n = 310, n (%)	Контрольная группа Control group n = 141, n (%)	p
Объем повторной операции: scope of reoperation:				
резекция resection	25 (5,5)	15 (4,8)	10 (7,1)	0,375
мастэктомия mastectomy	4 (0,9)	3 (1,0)	1 (0,7)	1,0
не было there was no	422 (93,6)	292 (94,2)	130 (92,2)	0,424
Края (при повторной операции план): Edges (for re-operation plan):				
инвазивный invasive	2 (0,4)	2 (0,6)	0	0,340
внутрипротоковый intraductal	1 (0,2)	0	1 (0,7)	0,312
отрицательные negative	448 (99,3)	308 (99,4)	140 (99,3)	0,939

расходы, сокращение числа случаев лечения в день, дополнительное время под наркозом и потерю продуктивного времени для персонала операционной в ожидании результатов, поэтому требуются дальнейшие исследования с учетом времени с ИГИ.

Однако также существует ряд факторов, которые могут повлиять на частоту повторных операций. В исследовании С. Коортмансх и соавт. в 2021 г. среди пациентов без ИГИ частота повторных операций составила 23,6 % по сравнению с 7,3 % среди пациентов с ИГИ краев резекции ($p = 0,003$) [1]. В нашем исследовании сравнительный анализ непосредственных результатов лечения в двух группах больных продемонстрировал, что нет статистически значимой разницы в частоте повторных операций при выполнении интраоперационной гистологической оценки краев резекции или без нее при органосохраняющих операциях на МЖ. Частота повторных операций в исследуемой и контрольной группе составила 5,8 % против 7,8 % соответственно. Интересные результаты были получены в работе F.J. Fleming и соавт., где были проанализированы данные 220 пациенток с РМЖ, которым было проведено интраоперационное исследование краев резекции [12]. У 139 (63 %) из 220 пациенток при макроскопическом обследовании были выявлены «чистые» края резекции, и им не потребовалось интраоперационное повторное иссечение. У 135 (97 %) из этих пациенток при микроскопическом исследова-

нии были выявлены «чистые» края резекции, в то время как у 4 (3 %) пациенток были обнаружены пораженные края резекции, что потребовало повторной операции. Точная связь между пораженными хирургическими краями и последующим локальным рецидивом до сих пор вызывает споры, отчасти из-за того, что группы исследования неоднородны, а единого определения пораженных или «чистых» краев не существует, что часто приводит к противоречивым результатам.

Авторы делают заключение, что необходимость выполнения ИГИ всем пациенткам при органосохраняющих операциях является весьма спорной. Поэтому, вопреки утверждениям об эффективности применения ИГИ краев резекции, остается открытым вопрос о рациональности данного метода.

Выводы

Таким образом, впервые проведенный нами ретроспективный анализ данных при сравнении двух групп больных показал, что ИГИ с оценкой краев резекции не привело к статистически значимому снижению частоты повторных операций по сравнению с группой, когда ИГИ краев резекции не проводилось, и, возможно, не влияет на прогноз заболевания. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, определяющих факторы, влияющие на увеличение частоты определения положительных краев резекции и на показатели выживаемости больных.

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

1. Koopmansch C., Noël J.-Ch., Maris C. et al. Intraoperative evaluation of resection margins in breast-conserving surgery for in situ and invasive breast carcinoma. *Breast Cancer (Auckl)* 2021;15:1178223421993459. DOI: 10.1177/1178223421993459
2. Butler-Henderson K., Lee A.H., Price R.I., Waring K. Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: a systematic review. *Breast* 2014;23(2):112–9. DOI: 10.1016/j.breast.2014.01.002
3. Laws A., Brar M.S., Bouchard-Fortier A. et al. Does intra-operative margin assessment improve margin status and re-excision rates? *J Surg Oncol* 2018;118(7):1205–11. DOI: 10.1002/jso.25248
4. Cendan J.C., Coco D., Copeland 3rd E.M. Accuracy of intraoperative frozen section analysis of breast cancer lumpectomy-bed margins. *J Am Coll Surg* 2005;201(2):194–8.
5. Esbona K., Li Z., Wilke L.G. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012;19(10):3236–45. DOI: 10.1245/s10434-012-2492-2
6. Weber W.P., Engelberger S., Viehl C.T. et al. Accuracy of frozen section analysis versus specimen radiography during breast-conserving surgery for nonpalpable lesions. *World J Surg* 2008;32(12):2599–606. DOI: 10.1007/s00268-008-9757-8
7. Jorns J.M., Visscher D., Sabel M. et al. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center. *Am J Clin Pathol* 2012;138(5):657–69. DOI: 10.1309/AJCP4IEMXCJ1GDTS
8. Sabel M.S., Jorns J.M., Wu A. et al. Development of an intraoperative pathology consultation service at a free-standing ambulatory surgical center: clinical and economic impact for patients undergoing breast cancer surgery. *Am J Surg* 2012;204(1):66–77. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.07.016
9. Martin D.T., Sandoval S., Ta C.N. et al. Quantitative automated image analysis system with automated debris filtering for the detection of breast carcinoma cells. *Acta Cytol* 2011;55(3):271–80. DOI: 10.1159/000324029
10. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):553–64. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.012
11. Görner M., Just M., Gerull S. Early-stage breast cancer – strategies for adjuvant systemic therapy. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2008;40(4):230–8. (In Germ.). DOI: 10.1055/s-2008-1038926
12. Fleming F.J., Hill A.D.K., Mc Dermott E.W. et al. Intraoperative margin assessment and re-excision rate in breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(3):233–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2003.11.008

Вклад авторов

К.В. Гагулаева: внесла наибольший вклад в проведение данной работы и подготовку текста статьи;
Е.А. Ким, В.А. Прокопенко: оформление статьи, обработка статистических данных;
В.А. Амосова, А.Э. Гуляева: обзор публикаций по теме статьи;
А.В. Петровский: обзор публикаций по теме статьи, обработка статистических данных, оформление статьи.

Authors' contributions

K.V. Gagulaeva: made the greatest contribution to carrying out this work and preparing the text of the article;
E.A. Kim, V.A. Prokopenko: preparation of the article, processing of statistical data;
V.A. Amosova, A.E. Gulyaeva: review of publications on the topic of the article;
A.V. Petrovsky: review of publications on the topic of the article, processing of statistical data, design of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.В. Гагулаева / K.V. Gagulaeva: <https://orcid.org/0009-0003-9781-6582>
Е.А. Ким / E.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4893-8770>
В.А. Прокопенко / V.A. Prokopenko: <https://orcid.org/0009-0004-9752-8588>
В.А. Амосова / V.A. Amosova: <https://orcid.org/0000-0001-7207-631X>
А.Э. Гуляева / A.E. Gulyaeva: <https://orcid.org/0009-0007-1339-1089>
А.В. Петровский / A.V. Petrovsky: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. 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.

Статья поступила: 02.07.2024. Принята к публикации: 30.09.2024. Опубликовано онлайн: 28.11.2024.

Article submitted: 02.07.2024. Accepted for publication: 30.09.2024. Published online: 28.11.2024.

Факторы, ассоциированные с эффективностью иммунотерапии в монорежиме, у пациентов с метастатическим раком желудка

А.Б. Райс¹, М.Ю. Федянин^{1,2}, Д.В. Попов², И.А. Покатаев³, М.А. Лядова³, Л.Г. Жукова⁴, Д.Л. Строяковский⁵, М.В. Волконский⁵, Р.Ш. Абдулаева¹, И.А. Карасев¹, А.А. Трякин¹

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

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³филиал «Онкологический центр №1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиревская ул., 1, корп. 1;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Анастасия Биккаровна Райс anastasia.rice13@gmail.com

Введение. Основными предикторами ответа на иммунотерапию у пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) являются микросателлитная нестабильность, экспрессия PD-L1 CPS, высокая мутационная опухолевая нагрузка и наличие вируса Эпштейна–Барр в аденокарциномах желудка. Однако отсутствие оптимального порогового значения уровня экспрессии PD-L1 CPS в аденокарциномах желудка с микросателлитно-стабильным фенотипом и четкого выигрыша от назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на поздних линиях, а также труднодоступность определения вируса Эпштейна–Барр и мутационной опухолевой нагрузки в условиях реальной клинической практики вызывают трудности в отборе пациентов на иммунотерапию при мРЖ.

Цель исследования – поиск клинических и лабораторных прогностических факторов у пациентов с мРЖ, получающих иммунотерапию в монорежиме.

Материалы и методы. В исследование включены данные пациентов с диагнозом мРЖ из 5 онкологических учреждений г. Москвы, получивших иммунотерапию анти-PD1-антителами в период с 2018 по 2023 г. Для проведения многофакторного анализа были отобраны переменные со значением $p < 0,05$, полученные в однофакторном анализе. Пациенты были стратифицированы на группу благоприятного и неблагоприятного прогноза в зависимости от количества факторов. Оптимальное пороговое значение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) в качестве предиктора эффективности иммунотерапии было определено с помощью ROC-анализа. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от прогноза и уровня НЛО анализировали и сравнивали с помощью метода Каплана–Мейера и *log-rank*-теста. Статистическую обработку данных выполняли, используя системы IBM SPSS v.22 и PRISM 10.

Результаты. В период с 1 января 2018 г. по 28 февраля 2023 г. в исследование были включены 122 пациента с мРЖ, получивших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в монорежиме в рамках реальной клинической практики в России. Анализ НЛО был доступен у 71 (58 %) пациента из 122. Медиана НЛО составила 2,36 (0,41–10,00). Оптимальное пороговое значение НЛО для прогнозирования смерти составило 1,8 (AUC 0,81, $p < 0,001$). Медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов в группе высокого НЛО составили 2 и 4 мес; медианы ОВ и ВБП в группе низкого НЛО не достигнуты ($p < 0,001$). При однофакторном анализе характеристик пациентов с фенотипом MSS прогностически значимыми являлись 8 факторов: ECOG статус (0–1 и 2–3), наличие перстневидно-клеточного компонента, наличие первичной опухоли, количество органов с метастазами (1–2, 3 и более), наличие асцита, наличие болевого синдрома, линия иммунотерапии (1–2-я и 3–4-я) и значение НЛО. В результате многофакторного анализа наличие асцита ($p = 0,001$), назначение иммунотерапии на 3–4-й линиях ($p = 0,02$) и НЛО $\geq 1,8$ ($p = 0,004$) служили независимыми факторами прогноза, ассоциированными со снижением ОВ. Каждому из факторов был присвоен балл от 1 до 2 в зависимости от степени их влияния на ОВ: наличие асцита – 2 балла, высокое НЛО – 2 балла, 3–4-я линия иммунотерапии – 1 балл. Пациенты были стратифицированы на 2 прогностические группы в зависимости от риска прогрессирования: группа благоприятного прогноза (0–2 балла, $n = 20$) и неблагоприятного прогноза (3–5 баллов, $n = 22$). Медианы ОВ пациентов в группе благоприятного и неблагоприятного прогноза составили 6 и 3 мес соответственно ($p = 0,048$).

Заключение. Низкая эффективность иммунотерапии наблюдается у пациентов с асцитом, уровнем НЛО $\geq 1,8$ и на поздних линиях лечения мРЖ с фенотипом MSS. Для окончательного подтверждения прогностической значимости разработанной нами модели необходима внешняя валидация на большей выборке пациентов, а также на пациентах, не получавших иммунотерапию.

Ключевые слова: рак желудка, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, фактор прогноза

Для цитирования: Райс А.Б., Федянин М.Ю., Попов Д.В. и др. Факторы, ассоциированные с эффективностью иммунотерапии в монорежиме, у пациентов с метастатическим раком желудка. Хирургия и онкология 2024;14(4):73–85. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-73-85>

Prognostic and predictive factors in patients with metastatic gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors

A.B. Rays¹, M. Yu. Fedyanin^{1,2}, D.V. Popov², I.A. Pokataev³, M.A. Lyadova³, L.G. Zhukova⁴, D.L. Stroyakovsky⁵, M.V. Volkonsky⁵, R.Sh. Abdulaeva¹, I.A. Karasev¹, A.A. Tryakin¹

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

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

³Branch “Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S.S. Yudin of the Moscow Healthcare Department”; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁴A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Bld. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Anastasia Bikkarovna Rays anastasia.rice13@gmail.com

Introduction. Microsatellite instability, PD-L1 CPS expression, high tumor mutational burden (TMB), and the presence of Epstein-Barr virus are the main tumor predictors of the response to immunotherapy in patients with metastatic gastric cancer (mGC). However, selecting patients for immunotherapy in mGC seems challenging due the lack of an optimal cut-off for PD-L1 CPS expression in microsatellite-stable gastric adenocarcinomas, significant benefit from anti-PD-L1 inhibitors in late-line treatment, and inaccessibility of Epstein-Barr virus and TMB determination in real clinical practice.

Aim. The aim of our study is to determine prognostic and predictive biomarkers of patients, who received ICIs for mGC.

Materials and methods. Our study included patients with mGC treated with anti-PD1 antibodies between 2018 and 2023 in five oncology centers in Moscow. Variables with $p < 0.05$ obtained from a univariate analysis, were selected to perform multivariate analysis. According to the number of prognostic factors, patients were stratified into two groups with favorable and unfavorable prognosis. The optimal cut-off of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) to predict of the efficacy of immunotherapy was determined using ROC analysis. The Kaplan–Meier method was performed to analyze survival curves of patients according to prognostic groups and NLR levels and the *log-rank*-test was used to compare the differences. Statistics was performed using the IBM SPSS v. 22 and PRISM 10.

Results. Between January 1, 2018 and February 28, 2023, 122 patients with mGC who received ICIs were included. NLR was analyzed in 71 (58 %) patients out of 122. The median NLR was 2.36 (0.41–10.00). The cut-off of NLR for predicting mortality was 1.8 (AUC 0.81, $p < 0.001$). The median of PFS and OS in patients with high NLR (NLR ≥ 1.8) were 2 and 4 months, respectively; mOS and mPFS in the low NLR group were not achieved ($p < 0.001$). Eight factors were statistically significant in univariate analysis of patients with MSS: ECOG status (0–1 and 2–3), signet-ring cell histology, primary tumor, the number of organs with metastases (1–2 and 3 or more), ascites, pain, the line of immunotherapy (I–II and III–IV) and NLR level. Multivariate analyses revealed the presence of ascites ($p = 0.001$), immunotherapy administration in III–IV lines ($p = 0.02$), and NLR ≥ 1.8 ($p = 0.004$) were independent prognostic factors for OS. Each factor was assigned with a score from 1 to 2, depending on its significance: presence of ascites – 2 points, high NLR – 2 points, III–IV line of immunotherapy – 1 point. Patients were stratified into two prognostic groups according to the number of prognostic factors – the group with favorable prognosis (0–2 points, $n = 20$) and unfavorable prognosis (3–5 points, $n = 22$). The mOS of patients with favorable and unfavorable prognosis was 6 months and 3 months, respectively ($p = 0.048$).

Conclusion. Ascites, NLR level of ≥ 1.8 and administration of ICIs in late setting are associated with low efficacy of immunotherapy in patients with MSS mGC. Further research should be planned including more patients and those who did not receive ICIs to determine the prognostic significance of our model.

Keywords: gastric cancer, immune checkpoint inhibitor, prognostic factor

For citation: Rays A.B., Fedyanin M.Yu., Popov D.V. et al. Prognostic and predictive factors in patients with metastatic gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4): 73–85. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-73-85>

Введение

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) прочно закрепилось в клинических рекомендациях Российской Федерации как в 1-й, так и в поздних линиях лечения [1]. Наибольшее преимущество иммунотерапии наблюдается среди пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI), у которых медиана общей выживаемости (ОВ) составляет более 2 лет на фоне терапии анти-PD1-ингибиторами [2]. Транскриптомный анализ аденокарцином желудка, проведенный группой TCGA (The Cancer Genome Atlas Group), показал наличие гиперактивации иммунного сигнального каскада в опухолевых клетках не только с MSI, но и с наличием вируса Эпштейна–Барр (EBV), что ведет к повышенной чувствительности данного подтипа аденокарцином к иммунотерапии [3, 4]. Так, в китайском ретроспективном анализе с включением пациентов с мРЖ, получивших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с EBV+/MSS составила 8,2 мес против 2,0 мес в группе пациентов с EBV-/MSS ($p < 0,001$), причем медиана ОВ в группе EBV+ не была достигнута ($p = 0,002$) [5]. Еще одним маркером-предиктором ответа на анти-PD-L1 является мутационная нагрузка опухоли (ТМВ) [6]. В корейском исследовании у пациентов, получавших иммунотерапию в монорежиме по поводу мРЖ в группе высокого уровня ТМВ (пограничный уровень ТМВ составил 14,33 мутаций на мегабазу), медиана ОВ составила 22,4 мес против 3,6 мес в группе низкого уровня ТМВ ($p < 0,033$) [7]. Помимо опухолевых биомаркеров, активно изучаются клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с ответом на иммунотерапию [8, 9]. В концепцию ключевых признаков рака (Hallmarks of Cancer) входят геномная нестабильность опухоли и ассоциированный с ней феномен хронического воспаления [10]. Наиболее хорошо изученными провоспалительными маркерами, показавшими в работах как прогностическое, так и предиктивное значение, являются нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО), тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО) и лимфоцитарно-моноцитарное отношение [11]. Больше всего исследований по изучению прогностического значения НЛО и ТЛО были посвящены применению ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с раком легкого и меланомой [12–15]. В течение последних 2 лет были опубликованы метаанализы, показавшие взаимосвязь низкого уровня НЛО и ТЛО с более благоприятным прогнозом и длительным ответом на иммунотерапию у пациентов, получивших иммунотерапию по поводу мРЖ [16, 17]. Были предприняты попытки создания прогностических шкал для пациентов с мРЖ, в том числе на российской популяции [18], однако сведений,

касающихся иммунотерапии, на данный момент нет [11, 19].

В настоящее время на территории России секвенирование опухоли с целью определения ТМВ является дорогостоящим методом и в рутинной клинической практике пока не применяется, как и определение EBV в опухоли. Отсутствие оптимального порогового значения уровня экспрессии PD-L1 CPS в аденокарциномах желудка с микросателлитно-стабильным фенотипом и четкого выигрыша от назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на поздних линиях в условиях реальной клинической практики также вызывает трудности в отборе пациентов на иммунотерапию при мРЖ [20, 21].

В связи с вышесказанным **целью** нашего **исследования** являются поиск клинических и лабораторных прогностических факторов у пациентов с мРЖ на фоне иммунотерапии, а также стратификация пациентов на группы прогноза с целью оптимизации назначения иммунотерапии у данной категории больных.

Материалы и методы

В исследование были включены данные пациентов с диагнозом мРЖ из 5 онкологических учреждений г. Москвы, получивших монотерапию анти-PD1-антителами в период с 2018 по 2023 г. Условиями отбора в исследование являлись следующие критерии: возраст 18 лет и старше, гистологически верифицированная аденокарцинома желудка, метастатический процесс на момент начала иммунотерапии.

Пациенты получали ингибиторы иммунных контрольных точек в качестве 2-й и последующих линий лечения по поводу мРЖ, а также вне клинических рекомендаций Минздрава России в качестве первой линии по решению онкологического консилиума или врачебной комиссии. Основным критерием оценки эффективности иммунотерапии являлся показатель 6-месячной ВБП, который определялся как время от начала иммунотерапии до прогрессирования заболевания по данным рентгенологических методов исследования или летального исхода пациента по любым причинам. ОВ определялась временем от начала иммунотерапии до наступления летального исхода по любым причинам. Степень выраженности ответа на противоопухолевое лечение оценивали критериями оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей (iRECIST).

В однофакторный анализ признаков, влияющих на ОВ, включались следующие переменные: пол, возраст, статус ECOG, наличие либо отсутствие амплификации гена *HER2*, гистологический подтип опухоли, наличие либо отсутствие первичной опухоли, количество органов с метастазами, локализация метастазов (наличие либо отсутствие асцита, канцероматоза брюшины, метастазов в кости), наличие

либо отсутствие болевого синдрома и режим иммунотерапии. Для проведения многофакторного анализа были отобраны переменные со значением $p < 0,05$. Многофакторный анализ признаков, влияющих на выживаемость пациентов, выполняли в виде пошагового регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Каждому статистически значимому фактору, полученному в результате многофакторного анализа, присваивалось значение от 1 до 2 в зависимости от уровня значимости. Далее каждому пациенту присваивали балл в зависимости от количества значимых прогностических факторов, в результате чего пациенты были стратифицированы на 2 прогностические группы в зависимости от риска прогрессирования: группа благоприятного прогноза (от 0 до 2 баллов) и неблагоприятного прогноза (3–5 баллов). Кривые выживаемости пациентов в зависимости от прогноза анализировали и сравнивали с помощью метода Каплана–Майера и *log-rank*-теста.

НЛО до начала иммунотерапии определялось как частное абсолютного числа нейтрофилов и абсолютного числа лимфоцитов. Оптимальное пороговое значение НЛО в качестве предиктора эффективности иммунотерапии было определено с помощью ROC-анализа. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня НЛО: группа низкого НЛО (< порогового значения НЛО) и группа высокого НЛО (\geq порогового значения НЛО). Сопоставимость групп по уровню НЛО в зависимости от ответа на лечение была оценена с помощью χ^2 -теста. Статистическую обработку данных выполняли с помощью систем IBM SPSS v.22 и PRISM 10.

Результаты

В период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 г. в исследование включено 122 пациента с мРЖ, получивших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в монорежиме в рамках реальной клинической практики в России. Средний возраст пациентов составил 64 (26–84) года, среди которых 62 % – мужчины. Почти в половине случаев функциональный статус по шкале ECOG на момент начала иммунотерапии составлял 1 (56,2 %), у 43 (35 %) пациентов – 2 и у 2 (1,7 %) пациентов – 3. В 27 (22 %) случаях выявлена MSI. Среди пациентов, у которых отмечался уровень PD-L1 в опухоли ($n = 79$), в 90 % случаев определялась экспрессия PD-L1 CPS ≥ 1 . Полные характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1S Приложения. Медиана ОВ у всей когорты пациентов составила 7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 2–20), МВБП – 3 мес (95 % ДИ 1,5–9,5). Более подробные данные о показателях выживаемости в зависимости от статуса MSI, PD-L CPS и глубине ответа на иммунотерапию у данных категорий пациентов представлены нами ранее [22].

Прогностическая значимость нейтрофильно-лимфоцитарного отношения и анализ влияния на эффективность терапии анти-PD-L1-ингибиторами у всей когорты пациентов

Анализ НЛО был доступен у 71 (58 %) пациента из 122. Медиана НЛО составила 2,36 (0,41–10,00). Оптимальное пороговое значение НЛО для прогнозирования смерти составило 1,8 (AUC 0,81, $p < 0,001$) (рис. 1).

Медианы ВБП и ОВ у пациентов в группе высокого НЛО составили 2 и 4 мес; медианы ОВ и ВБП в группе низкого НЛО не достигнуты ($p < 0,001$) (рис. 2). Были отмечены различия в характеристиках пациентов с низким или высоким значениями НЛО: в группе с низким уровнем НЛО значимо чаще фигурировали пациенты со статусом по шкале ECOG 0–1 и с минимальной распространенностью (1–2 метастаза у 92 %), в группу с высоким НЛО попало большинство пациентов с сохранной первичной опухолью (табл. 1).

При оценке влияния ТЛО и лимфоцитарно-монокитарного соотношений на ОВ статистически значимых различий не выявлено.

Данные об оценке противоопухолевого эффекта иммунотерапии были доступны у 49 (70 %) пациентов с известным значением НЛО. Объективный ответ на иммунотерапию был зарегистрирован у 6 (35,3 %) пациентов в группе с низким НЛО (полный ответ у 1 пациента, частичный эффект у 5 пациентов) и ни у одного пациента в группе высокого НЛО ($p = 0,002$). Частота контроля болезни составила 70,5 и 37,5 % соответственно ($p = 0,027$) (табл. 2).

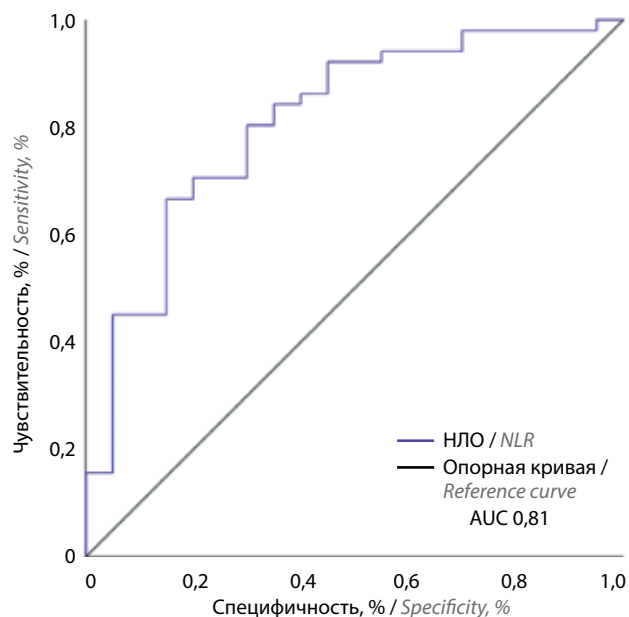


Рис. 1. ROC-кривая прогнозирования смерти по нейтрофильно-лимфоцитарному отношению (НЛО) всей когорты пациентов

Fig. 1. ROC curve for predicting death based on the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) of the entire cohort of patients

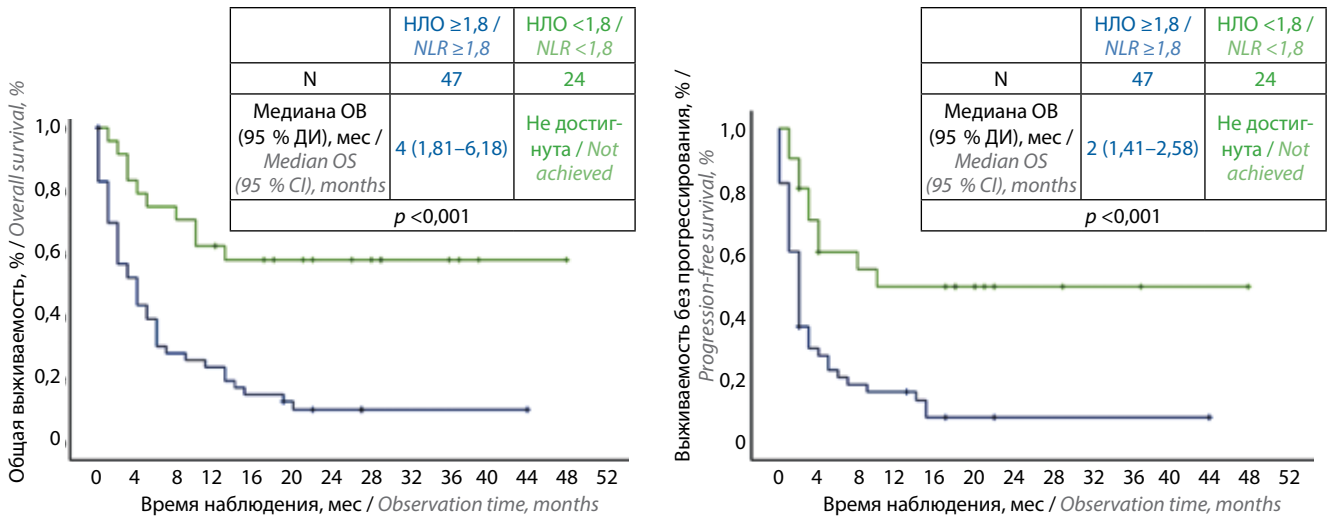


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) пациентов в зависимости от нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО). ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients depending on the neutrophil-lymphocyte ratio. CI – confidence interval

Таблица 1. Характеристики пациентов в зависимости от нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО)

Table 1. Characteristics of patients depending on the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)

Факторы риска и категория Risk factors and category	НЛО <1,8 NLR <1,8 n (%)	НЛО ≥1,8 NLR ≥1,8 n (%)	p
Всего Total	24	47	
Возраст, лет: Age, years:			
<65	8 (33)	26 (55)	0,079
≥65	16 (67)	21 (45)	
Пол: Sex:			
мужской male	17 (71)	28 (60)	0,352
женский female	7 (29)	19 (40)	
Статус ECOG: Status ECOG:			
0–1	18 (75)	23 (49)	0,035
2–3	6 (25)	24 (51)	
Дифференцировка: Differentiation:			
G1–G2	7 (29)	17 (36)	0,464
G3	16 (67)	26 (55)	
Нет данных No data	1 (4)	1 (2)	
Статус MSI: Status MSI:			
MSI	6 (25)	8 (17)	0,716
MSS	13 (54)	29 (62)	
Нет данных No data	5 (21)	10 (21)	

Перстневидно-клеточный компонент: Pistillate cell component:			
да yes	3 (13)	13 (28)	0,193
нет no	6 (25)	9 (19)	
Нет данных No data	15 (62)	25 (53)	
Амплификация/гиперэкспрессия HER2: Amplification/overexpression HER2:			
есть yes	3 (13)	7 (15)	0,969
нет no	18 (75)	34 (72)	
Нет данных No data	3 (13)	6 (13)	
Первичная опухоль удалена: Primary tumor removed:			
да yes	14 (58)	13 (28)	0,012
нет no	10 (42)	34 (72)	
Нет данных No data			
Количество органов с метастазами: Number of organs with metastases:			
1–2	22 (92)	27 (57)	0,003
≥3	2 (8)	20 (43)	
Асцит: Ascites:			
да yes	9 (37)	28 (60)	0,078
нет no	15 (63)	19 (40)	
Нет данных No data			

Окончание табл. 1
End of table 1

Факторы риска и категория Risk factors and category	НЛО <1,8 NLR <1,8 n (%)	НЛО ≥1,8 NLR ≥1,8 n (%)	p
Всего Total	24	47	
Канцероматоз брюшины: Peritoneal carcinomatosis:			
да yes	11 (46)	30 (64)	0,146
нет no	13 (54)	17 (36)	
Метастазы в кости: Bone metastases:			
да yes	1 (4)	7 (15)	0,176
нет no	23 (96)	40 (85)	
Болевой синдром: Pain syndrome:			
да yes	8 (33)	24 (51)	0,156
нет no	16 (67)	23 (49)	
Линия иммунотерапии: Immunotherapy line:			
I–II	13 (54)	19 (40)	0,271
III–IV	11 (46)	28 (60)	

Однофакторный и многофакторный анализ влияния характеристик пациентов с MSS на общую выживаемость

Учитывая различную эффективность иммунотерапии у пациентов в зависимости от статуса MSI, нами был отдельно проведен анализ влияния факторов на ОВ среди пациентов с микросателлитно-стабильным фенотипом опухоли.

При однофакторном анализе характеристик пациентов с MSS прогностически значимыми являлись 8 факторов: статус ECOG (0–1 и 2–3), наличие перстневидно-клеточного компонента, наличие первичной опухоли, количество органов с метастазами (1–2 или 3 и более), наличие асцита, наличие болевого синдрома, линия иммунотерапии (1–2-я и 3–4-я) и значение НЛО (рис. 3).

В результате многофакторного анализа наличие асцита ($p = 0,001$), назначение иммунотерапии на 3–4-й линиях ($p = 0,02$) и НЛО $\geq 1,8$ ($p = 0,004$) являлись независимыми факторами прогноза, ассоциированными со снижением ОВ.

Каждому из факторов был присвоен балл от 1 до 2 в зависимости от степени их влияния на ОВ: наличие асцита – 2 балла, высокому НЛО – 2 балла, 3–4-я линия иммунотерапии – 1 балл. Анализ выживаемости пациентов позволил прийти к заключению о возмож-

Таблица 2. Оценка эффекта на иммунотерапию у пациентов с низким нейтрофильно-лимфоцитарным отношением (НЛО) и высоким НЛО

Table 2. Assessing the effect on immunotherapy in patients with low neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and high NLR

Ответ на лечение Response to treatment	НЛО <1,8 NLR <1,8 n (%)	НЛО ≥1,8 NLR ≥1,8 n (%)	p
Число пациентов Number of patients	17	32	
Полный ответ Full answer	1 (6)	0 (0)	0,159
Частичный ответ Partial answer	5 (29)	1 (3)	0,008
Стабилизация Stabilization	6 (35)	11 (34)	0,949
Прогрессирование Progression	5 (29)	20 (62)	0,07
Объективный ответ*: Objective answer*:			
есть yes	6 (35)	1 (3)	0,002
нет no	11 (65)	31 (97)	
Контроль болезни: Disease control:			
есть yes	12 (71)	12 (38)	0,027
нет no	5 (29)	20 (62)	

*Объективный ответ = полный ответ + частичный ответ, контроль болезни = полный ответ + частичный ответ + стабилизация

*Objective response = complete response + partial response, disease control = complete response + partial response + stabilization

ности объединения пациентов в группы благоприятного прогноза – с 0–2 баллами ($n = 20$) и неблагоприятного прогноза ($n = 22$) – с 3–5 баллами (табл. 3, рис. 4). Медианы ОВ пациентов в группе благоприятного и неблагоприятного прогнозов составили 6 и 3 мес соответственно ($p = 0,048$) (рис. 5).

Однофакторный анализ влияния характеристик пациентов с MSI-опухоллями на общую выживаемость

При проведении однофакторного анализа (табл. 4) статус по шкале ECOG и наличие болевого синдрома являлись прогностическими значимыми факторами для пациентов с MSI, однако независимых прогностических переменных выявлено не было. Отмечалась тенденция к увеличению ОВ у пациентов в группе низкого НЛО (отношение рисков (ОР) 4,08, 95 % ДИ 0,80–20,76; $p < 0,09$).

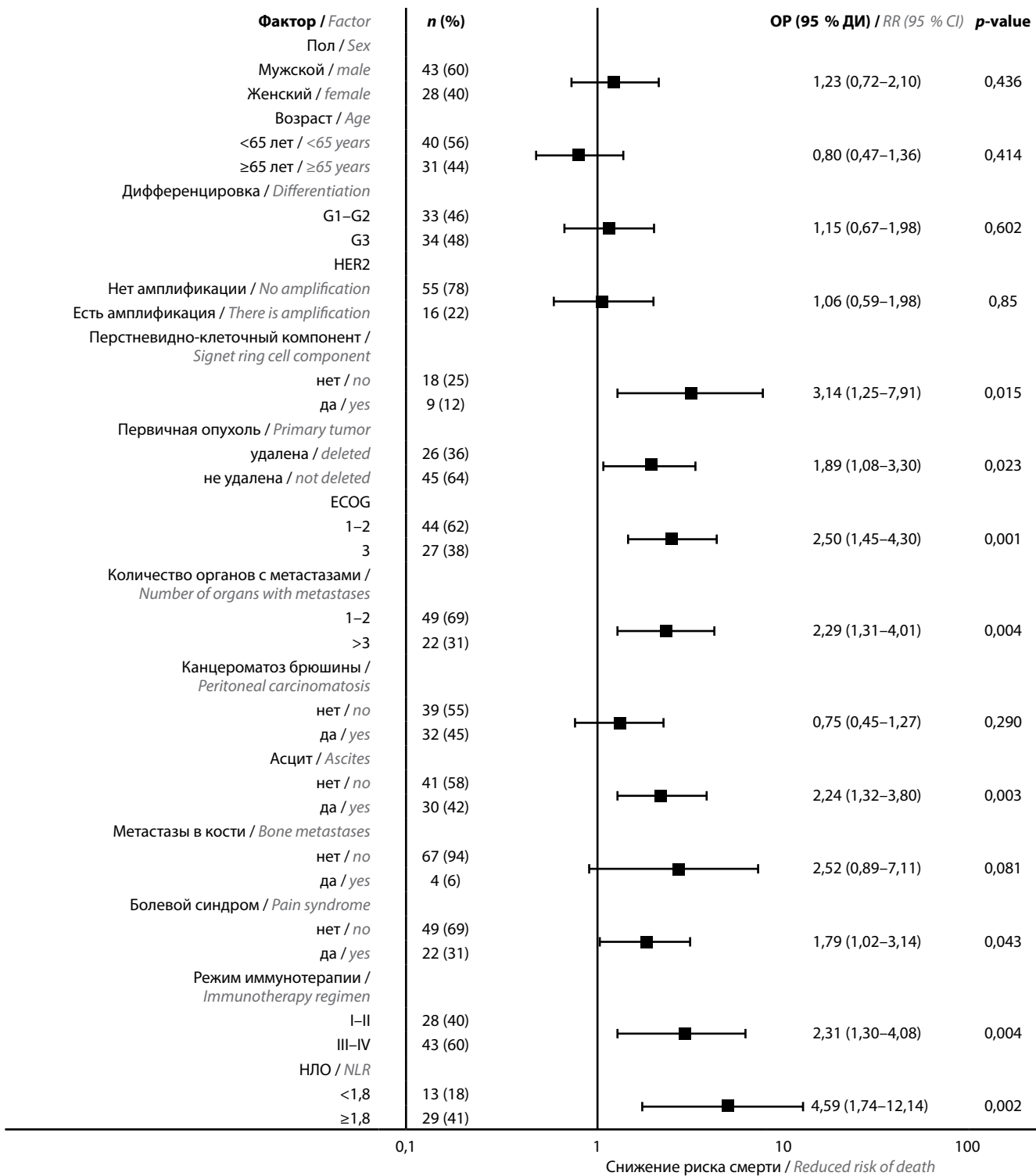


Рис. 3. Однофакторный регрессионный анализ характеристик пациентов с MSS-опухолями, влияющих на общую выживаемость. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение

Fig. 3. Univariate regression analysis of characteristics of patients with MSS tumors affecting overall survival. RR – risk ratio, CI – confidence interval, NLR – neutrophil-lymphocyte ratio

Обсуждение

Проанализировав данные 71 пациента с MSS МРЖ, мы выявили, что наличие асцита, назначение иммунотерапии в III и последующих линиях и НЛО $\geq 1,8$

являются независимыми неблагоприятными факторами прогноза у данной категории.

Канцероматоз брюшины у пациентов с МРЖ выявляется в 15–25 % случаев, в половине из которых

Таблица 3. Выживаемость пациентов с MSS-опухольями в зависимости от группы прогноза

Table 3. Survival rates of patients with MSS according to the number of prognostic factors

Группа прогноза Group forecast	Прогностический индекс, балл Prognostic index, score	n (%)	12 мес ОБ, % 12 months OS, %	6 мес ВБП, % 6 months PFS, %
Благоприятный Favorable	0–2	20 (48)	47	37
Неблагоприятный Adverse	3–5	22 (52)	27	12

Примечание. ОБ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования.

Note. OS – overall survival, PFS – progression-free survival.

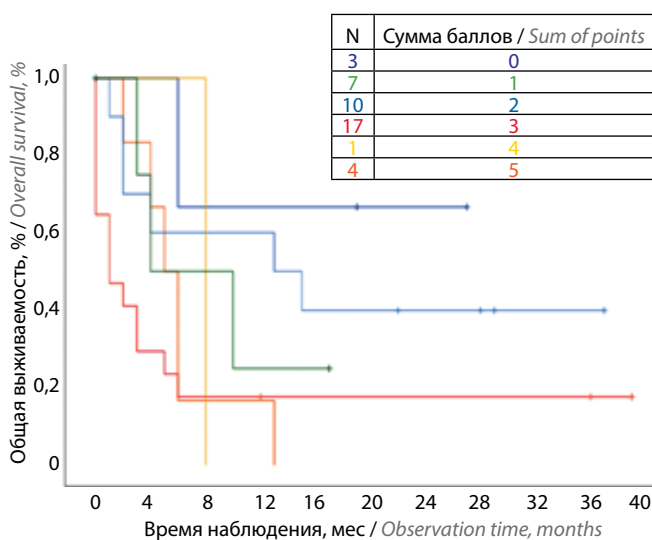


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с MSS-опухольями в зависимости от суммы баллов

Fig. 4. Overall survival curves of patients with MSS according to the number of prognostic factors

наблюдается асцит [23]. Опухолевые клетки в асцитической жидкости обладают крайне иммуносупрессивным микроокружением [24, 25], вследствие чего показатели выживаемости и эффективность иммунотерапии у подобных пациентов могут быть ниже [25]. Такие данные есть в ретроспективном анализе данных 59 пациентов с MSI мРЖ, получивших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: медиана ОБ у пациентов с асцитом составила 6 мес против 29 мес в группе пациентов с канцероматозом брюшины ($p < 0,006$) [25]. Мы не увидели различий в ОБ у пациентов с MSI в зависимости от наличия асцита ($p = 0,592$), что, вероятно, связано с малым числом пациентов ($n = 27$).

Различия в выживаемости пациентов с мРЖ в зависимости от НЛО впервые были продемонстрированы в 2019 г.: медиана ОБ в группе низкого НЛО (<2,83) составила 17,1 мес по сравнению с 9 мес в группе высокого НЛО ($p < 0,001$). Единого стандартизованного порогового значения НЛО пока нет: в мировой литературе значения варьируют от 2,5 до 4 [26–28]. Выбранное нами пороговое значение НЛО (1,8) сформиро-

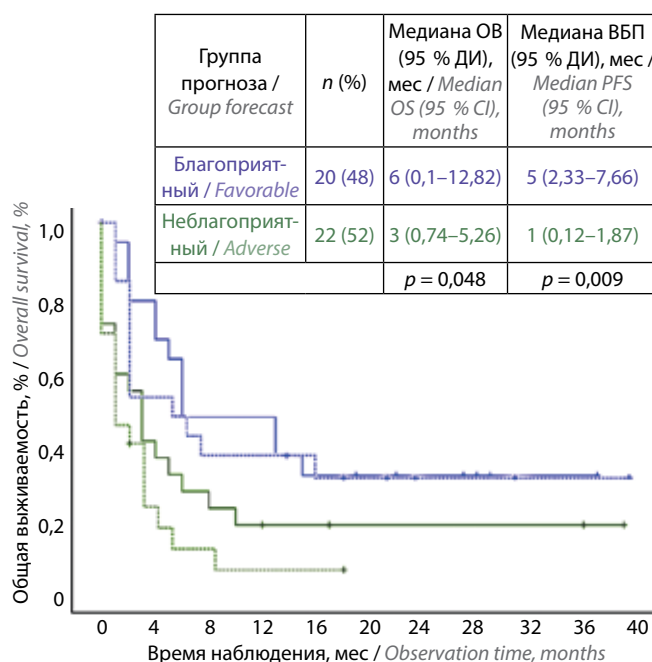


Рис. 5. Выживаемость пациентов с MSS-опухольями в зависимости от группы прогноза. ОБ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДИ – доверительный интервал

Fig. 5. Survival curves of patients with MSS according to the number of prognostic factors. OS – overall survival PFS – progression-free survival, CI – confidence interval

вано на основании ROC-анализа прогнозирования смерти, поскольку в этом случае была получена наибольшая площадь под ROC-кривой (AUC для предсказания 6-месячной ВБП 0,68, для одногодичной ОБ 0,71). Медианы ОБ и ВБП в группе низкого НЛО не были достигнуты в сравнении с 4 и 2 мес в группе высокого НЛО ($p < 0,001$). Однако пациенты в группе низкого НЛО были неравномерно распределены по статусу ECOG (ECOG 0–1 у 75 %) и количеству органов с метастазами (1–2 у 92 %). Данные факторы являлись прогностически благоприятными в отношении ОБ в проведенном однофакторном регрессионном анализе у пациентов с MSS, вследствие чего мы видим такие высокие показатели выживаемости в группе низкого НЛО. Однако частота объективного ответа и частота контроля болезни в нашем исследовании

Таблица 4. Однофакторный регрессионный анализ характеристик пациентов с MSI-опухольями, влияющих на общую выживаемость
Table 4. Univariate regression analysis of characteristics of patients with MSI tumors affecting overall survival

Факторы риска и категория Risk factors and category	n	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Risk ratio (95 % confidence interval)	p
Всего Total	27		
Возраст, лет: Age, years: <65 ≥65	15 12	0,78 (0,27–2,21)	0,649
Пол: Sex: мужской male женский female	13 14	0,93 (0,33–2,59)	0,900
Статус ECOG: Status ECOG: 0–1 2–3	20 7	4,34 (1,50–13,49)	0,007
Дифференцировка: Differentiation: G1–G2 G3 Нет данных No data	8 18 1	2,00 (0,62–6,45)	0,243
Перстневидно-клеточный компонент: Signet ring cell component: да yes нет no Нет данных No data	11 6 10	1,65 (0,41–6,65)	0,475
Первичная опухоль удалена: Primary tumor removed: да yes нет no	16 11	0,94 (0,33–2,66)	0,910
Количество органов с метастазами: Number of organs with metastases: 1–2 ≥3	22 5	1,99 (0,70–5,63)	0,195
Асцит: Ascites: да yes нет no	10 17	1,32 (0,47–3,74)	0,592

Канцероматоз брюшины: Peritoneal carcinomatosis: да yes нет no	10 17	0,84 (0,28–2,49)	0,765
Метастазы в кости: Bone metastases: да yes нет no	3 24	1,30 (0,29–5,79)	0,727
Болевой синдром: Pain syndrome: да yes нет no	20 7	3,93 (1,34–11,49)	0,012
Линия иммунотерапии: Immunotherapy line: I–II III–IV	13 11	2,16 (0,67–6,99)	0,196
НЛО: NLR: <1,8 ≥1,8	6 8	4,08 (0,80–20,76)	0,090

были статистически значимо выше у пациентов в группе низкого НЛО ($p < 0,002$ и $p < 0,027$ соответственно) и перекликаются с зарубежными данными [16, 29]. Лишь в 1 исследовании авторы не проследили подобной ассоциации, однако нумерически частота объективного ответа была выше в группе низкого НЛО [28]. У пациентов с мРЖ, получивших иммунотерапию, низкое ТЛО также ассоциируется с улучшением как показателей выживаемости, так и с частотой, и глубиной ответа [16, 17]. Пороговое значение ТЛО и его прогностическое значение нам выявить не удалось, как это показали авторы цитируемых выше метаанализов, вероятно, из-за недостаточного количества данных ($n = 42$).

С учетом большого количества как клинических, так и лабораторных прогностических данных возникает необходимость в их оптимизации для принятия решения о назначении лекарственного лечения пациентам с мРЖ, особенно предлеченной категории. На российской популяции пациентов была создана прогностическая модель пациентов с 3 группами прогноза на основании 3 переменных: статус ECOG 0–1/≥2, уровень гемоглобина <10/≥10 и интервал до прогрессирования после окончания 1 линии химиотерапии <5/≥5 мес [30]. Медиана ОВ составила 13,5, 6 и 2,9 мес в зависимости от группы прогноза ($p < 0,001$). В модифицированной шкале JCOG, валидированной на азиатской популяции, неблагоприятными факторами прогноза в отношении ОВ у 608 пациентов с мРЖ, получивших 1 линию химиотерапии, являлись статус

ECOG ≥ 1 , наличие первичной опухоли, уровень щелочной фосфатазы выше нормы, гистологический диффузный тип по Lauren и уровень НЛО ≥ 4 [19]. В данный анализ включались не предлеченные пациенты (все получали 1 линию платиносодержащей химиотерапии) с ограниченной распространенностью (0–1 орган с метастазом у 72 %) и удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0–1 у 97 %). Медиана ОВ у пациентов в благоприятной, промежуточной и неблагоприятной группах риска составила 20,5; 13,5 и 10,2 мес соответственно ($p < 0,001$) [19]. В нашем исследовании при составлении прогностической модели пациентов было получено значение p , близкое к 0,05, поскольку медиана ОВ пациентов с 1 и 5 баллами составила 4 и 5 мес соответственно. Возможно, при валидации данной шкалы на большем числе пациентов результаты будут более статистически значимыми.

К недостаткам проведенного исследования можно отнести гетерогенную и небольшую выборку (были

включены пациенты, получившие иммунотерапию в I линии), ограничение правильности оценки объективного ответа в реальной практике, недостаточное количество данных по лабораторным показателям, а также ретроспективный дизайн нашего исследования, вследствие чего разделить прогностические и предиктивные факторы было трудно. Однако выделение неблагоприятной группы прогноза с ожидаемой медианой ВБП 1 мес позволит оптимизировать применение иммунотерапии у данной группы пациентов.

Заключение

Таким образом, эффективность иммунотерапии у пациентов с асцитом, уровнем НЛО $\geq 1,8$ и на поздних линиях лечения МРЖ низкая. Для окончательного подтверждения прогностической значимости разработанной нами модели необходима внешняя валидация на большей выборке пациентов, а также на пациентах, не получавших иммунотерапию.

Приложение

Таблица 1S. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1S. Characteristics of patients included in the study

Характеристика пациентов Patient characteristics	Число n (%) Number n (%)		
Возраст, лет: Age, years:		Статус MSI: Status MSI:	
<65	66 (54,1)	MSI	27 (22,1)
≥ 65	56 (45,9)	MSS	70 (57,4)
Пол: Sex:		Нет данных No data	25 (20,5)
мужской male	75 (61,5)	Экспрессия PD-L1 (CPS): Expression PD-L1 (CPS):	
женский female	47 (38,5)	CPS 1–9	57 (46,7)
Статус ECOG: Status ECOG:		CPS ≥ 10	14 (11,5)
0–1	77 (63,1)	CPS <1	8 (6,6)
2–3	45 (36,9)	Нет данных No data	43 (35,2)
Тип по Lauren: Type by Lauren:		Амплификация/гиперэкспрессия HER2: Amplification/overexpression HER2:	
кишечный intestinal	29 (23,8)	есть yes	19 (15,6)
диффузный diffuse	53 (43,4)	нет no	88 (72,1)
смешанный mixed	15 (12,3)	Нет данных No data	15 (12,3)
Нет данных No data	25 (20,5)	Первичная опухоль удалена: Primary tumor removed:	
		да yes	52 (42,6)
		нет no	70 (57,4)
		Количество органов с метастазами: Number of organs with metastases:	
		1–2	77 (63,1)
		≥ 3	45 (36,9)

Окончание табл. 1S
End of table 1S

Характеристика пациентов Patient characteristics	Число n (%) Number n (%)
Очаги метастазирования: Foci of metastasis:	
печень liver	46 (38)
легкие lungs	16 (12,4)
брюшина peritoneum	54 (44,6)
лимфатические узлы lymph nodes	64 (52,1)
кости bones	12 (9,9)
другие other	15 (12,4)
Режим иммунотерапии: Immunotherapy regimen:	
I линия I line	6 (4,9)
II линия II line	58 (47,3)
III линия III line	40 (33,1)
IV и последующие IV and subsequent	18 (14,8)
Число примененных линий терапии после иммунотерапии: Number of lines of therapy applied after immunotherapy:	
0	78 (64,5)
1	22 (18,2)
2	16 (13,2)
≥3	5 (4,1)

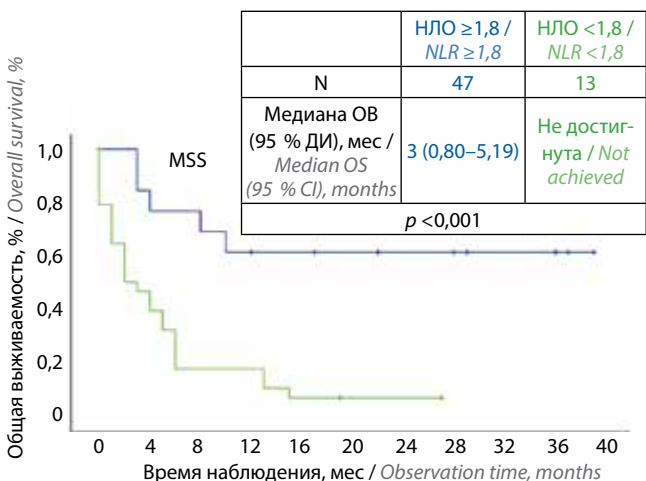


Рис. 1S. Кривые общей выживаемости (ОБ) пациентов с различным уровнем нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) в зависимости от статуса MSI. ДИ – доверительный интервал

Fig. 1S. Overall survival (OS) curves of patients with different levels of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) depending on MSI status. CI – confidence interval

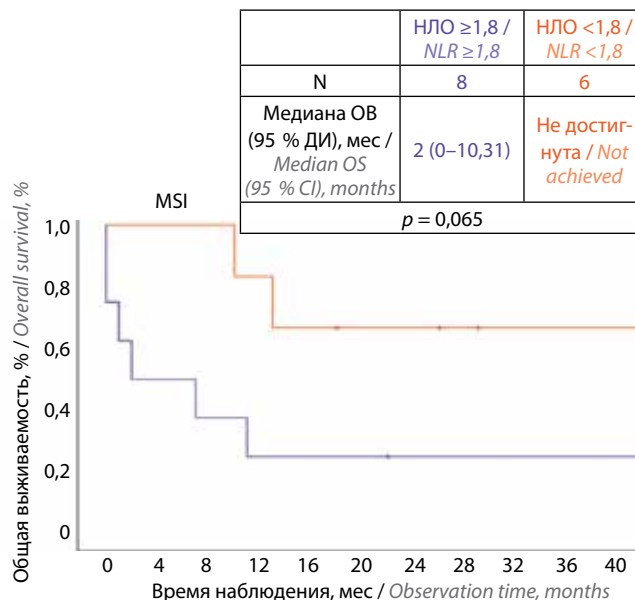
Таблица 2S. Оценка эффекта на иммунотерапию у пациентов с низким нейтрофильно-лимфоцитарным отношением (НЛО) и высоким НЛО (n = 49) в зависимости от статуса MSI

Table 2S. Evaluation of the effect on immunotherapy in patients with low neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and high NLR (n = 49) depending on MSI status

Ответ на лечение Response to treatment	НЛО <1,8 NLR <1,8 n		НЛО ≥1,8 NLR ≥1,8 n	
	MSI n = 5	MSS n = 12	MSI n = 5	MSS n = 27
Объективный ответ* Objective answer*	3	3	0	1
Полный ответ Full answer	1	0	0	0
Частичный ответ Partial answer	2	3	0	1
Стабилизация Stabilization	1	5	0	11
Прогрессирование Progression	1	4	5	15
Контроль болезни Disease control	4	8	0	12

*Объективный ответ = полный ответ + частичный ответ, контроль болезни = полный ответ + частичный ответ + стабилизация.

*Objective response = complete response + partial response, disease control = complete response + partial response + stabilization.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Рак желудка». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf
Clinical guidelines “Gastric cancer”. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf. (In Russ.).
2. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K. et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability – High gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902.
DOI: 10.1001/JAMAONCOL.2021.0275
3. Ignatova E.O., Seryak D.A., Fedyanin M.Y. et al. Molecular portrait of stomach cancer associated with the Epstein–Barr virus. *Uspеhi molekularnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2020;7(3):27–36. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-3-27-36
4. Liu Y., Sethi N.S., Hinoue T. et al. Comparative molecular analysis of gastrointestinal adenocarcinomas. *Cancer Cell* 2018;33(4):721–35.e8. DOI: 10.1016/J.CCELL.2018.03.010
5. Bai Y., Xie T., Wang Z. et al. Original research: Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein–Barr virus-associated gastric cancer. *J Immunother Cancer* 2022;10(3):4080. DOI: 10.1136/JITC-2021-004080
6. Strickler J.H., Hanks B.A., Khasraw M. Tumor mutational burden as a predictor of immunotherapy response: Is more always better? *Clin Cancer Res* 2021;27(5):1236–41.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3054
7. Jang J.Y., Jeong S.Y., Kim S.T. Tumor mutational burden as a potential predictive marker for the efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(4_suppl):324. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_SUPPL.324
8. Kim Y.Y., Lee J., Jeong W.K. et al. Prognostic significance of sarcopenia in microsatellite-stable gastric cancer patients treated with programmed death-1 inhibitors. *Gastric Cancer* 2021;24(2):457–66. DOI: 10.1007/S10120-020-01124-X/TABLES/4
9. Sano A., Sohda M., Nakazawa N. et al. Clinical features as potential prognostic factors in patients treated with nivolumab for highly pretreated metastatic gastric cancer: a multicenter retrospective study. *BMC Cancer* 2022;22(1):1–12.
DOI: 10.1186/S12885-021-09118-3/TABLES/7
10. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.
DOI: 10.1016/J.CELL.2011.02.013/ATTACHMENT/68024D79-3A9C-46C4-930B-640934F11E2E/MMC1.PDF
11. Ozveren A., Erdogan A.P., Ekinci F. The inflammatory prognostic index as a potential predictor of prognosis in metastatic gastric cancer. *Sci Rep* 2023;13(1):1–7. DOI: 10.1038/s41598-023-34778-5
12. Zhan H., Ma J.Y., Jian Q.C. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018;484:136–40.
DOI: 10.1016/J.CCA.2018.05.055
13. Vitorino M., Tomas T., Almeida S., Silva M. 176P Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thor Oncol* 2021;16(4):S793–4.
DOI: 10.1016/s1556-0864(21)02018-9
14. Bayraktaroglu M., Yildiz B.P. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer. *Medicine* 2023;102(26):E34180.
DOI: 10.1097/MD.00000000000034180
15. Diem S., Schmid S., Krapf M. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer* 2017;111:176–81.
DOI: 10.1016/J.LUNGCAN.2017.07.024
16. Rugambwa T.K., Abdihamid O., Zhang X. et al. Neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as potential predictive markers of treatment response in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023;13:1181248.
DOI: 10.3389/FONC.2023.1181248/FULL
17. Matsas S., Aguiar Junior P.N., Del Giglio A. Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in advanced gastric cancer treated with immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2024;42(3 suppl):397.
DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_SUPPL.397
18. Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y. et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Annals of Oncol* 2010;21(9):1779–85.
DOI: 10.1093/annonc/mdq032
19. Shimozaki K., Nakayama I., Takahari D. et al. A novel clinical prognostic index for patients with advanced gastric cancer: possible contribution to the continuum of care. *ESMO Open* 2021;6(5):100234. DOI: 10.1016/J.ESMOOP.2021.100234
20. Schlintl V., Huemer F., Rinnerthaler G. et al. Checkpoint inhibitors in metastatic gastric and GEJ cancer: a multi-institutional retrospective analysis of real-world data in a Western cohort. *BMC Cancer* 2022;22(1):1–10.
DOI: 10.1186/S12885-021-09115-6/FIGURES/3
21. Takahashi Y., Sunakawa Y., Inoue E. et al. Real-world effectiveness of nivolumab in advanced gastric cancer: the DELIVER trial (JACCRO GC-08). *Gastric Cancer* 2022;25(1):235–44.
DOI: 10.1007/S10120-021-01237-X/TABLES/5
22. Rays A.B., Fedyanin M.Yu., Popov D.V. et al. Efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer: preliminary results of a multicenter observational study. *Malignant tumours* 2024;14(2). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-006
23. Karalis J.D., Ju M.R., Feig R. et al. Intensifying supportive care is associated with improved survival in gastric cancer patients with malignant ascites. *J Surg Oncol* 2024;129(4):718–27.
DOI: 10.1002/JSO.27556
24. Donnenberg A.D., Luketich J.D., Dhupar R., Donnenberg V.S. Treatment of malignant pleural effusions: the case for localized immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):110.
DOI: 10.1186/S40425-019-0590-4
25. Fuc G., Cohen R., Lonardi S. et al. Ascites and resistance to immune checkpoint inhibition in dMMR/MSI-H metastatic colorectal and gastric cancers. *J Immunother Cancer* 2022;10(2):e004001. DOI: 10.1136/JITC-2021-004001
26. Miyamoto R., Inagawa S., Sano N. et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(5):607–12. DOI: 10.1016/J.EJSO.2018.02.003
27. Magdy M., Hussein T., Ezzat A., Gaballah A. Pre-treatment peripheral neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker in gastric cancer. *J Gastrointest Cancer* 2019;50(4):763–8.
DOI: 10.1007/S12029-018-0144-X
28. Gou M., Qu T., Wang Z. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) predicts PD-1 inhibitor survival in patients with metastatic gastric cancer. *J Immunol Res* 2021;2021:2549295.
DOI: 10.1155/2021/2549295
29. Cho I.R., Park J.C., Park C.H. et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17(4):703–10.
DOI: 10.1007/S10120-013-0330-2
30. Kanagavel D., Fedyanin M., Tryakin A., Tjulandin S. Second-line treatment of metastatic gastric cancer: Current options and future directions. *World J Gastroenterol* 2015;21(41):11621.
DOI: 10.3748/WJG.V21.I41.11621

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-онкологу, заведующему отделением общей онкологии № 1 ЦАОП ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ В.И. Евдокимову, врачу-онкологу ГКОБ № 1 Д.С. Федоринову, врачу-онкологу НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина А.С. Царевой за помощь в сборе данных.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to V.I. Evdokimov, oncologist, head of the general oncology department No. 1 of the Department of General Oncology at Kommunarka, D.S. Fedorinov, oncologist at City Clinical Oncology Hospital No. 1, and A.S. Tsareva, oncologist at the N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology.

Вклад авторов

А.Б. Райс: сбор и обработка данных, написание статьи;
М.Ю. Федянин: помощь в сборе данных, написание и редактирование статьи;
Д.В. Попов, Л.Г. Жукова, Д.Л. Строяковский, М.В. Волконский, Р.Ш. Абдулаева, И.А. Карасев: помощь в сборе данных;
И.А. Покатаев, М.А. Лядова: помощь в сборе данных, редактирование статьи;
А.А. Трякин: научное руководство, помощь в сборе данных, написание и редактирование статьи.

Author's contributions

A.B. Rays: data collection and processing, article writing;
M.Yu. Fedyanin: assistance in data collection, writing and editing the article;
D.V. Popov, L.G. Zhukova, D.L. Stroyakovsky, M.V. Volkonsky, R.Sh. Abdulaeva, I.A. Karasev: assistance in data collection;
I.A. Pokataev, M.A. Lyadova: assistance in data collection, article editing;
A.A. Tryakin: scientific supervision, assistance in data collection, writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Райс / A.B. Rays: <https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>
М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Д.В. Попов / D.V. Popov: <https://orcid.org/0009-0003-0157-9405>
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
М.А. Лядова / M.A. Lyadova: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Л.Г. Жукова / L.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Д.Л. Строяковский / D.L. Stroyakovsky: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
М.В. Волконский / M.V. Volkonsky: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>
Р.Ш. Абдулаева / R.Sh. Abdulaeva: <https://orcid.org/0009-0004-6399-963X>
И.А. Карасев / I.A. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-8727-2513>
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. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

Funding. The studies were performed without external funding.

Статья поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 01.10.2024. Опубликовано онлайн: 28.11.2024.

Article submitted: 13.06.2024. Accepted for publication: 01.10.2024. Published online: 28.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-86-92>

Прогностическая значимость растворимых форм рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 при раке желудка

В.Л. Чанг, О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Д.В. Рогожин, Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский, И.С. Стилиди
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия,
115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Виктор Луисович Чанг ken_baxter@mail.ru

Введение. Несмотря на успехи в диагностике и лекарственной терапии некоторых видов рака, достигнутые в последнее десятилетие, солидные опухоли, в частности рак желудка (РЖ), по-прежнему имеют неблагоприятный прогноз и остаются одной из основных причин смерти во всем мире. Поэтому разработка методов своевременной диагностики, выявление новых мишеней терапии и биохимических факторов прогноза являются актуальной проблемой клинической онкологии. В последние годы пристальное внимание клиницистов связано с рецепторами и лигандами контрольных точек иммунитета, которые позволяют выделить пациентов для проведения иммунотерапии. Клиническая и прогностическая значимость уровней растворимых форм рецептора программируемой гибели клетки PD-1 и его лиганда PD-L1 в крови больных РЖ в настоящее время до конца не определена.

Цель исследования – изучение прогностической значимости sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных РЖ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные 100 больных РЖ в возрасте от 25 лет до 81 года (57 мужчин, 43 женщины) в различных стадиях, проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа “Human PD-L1 Platinum ELISA” и “Human PD-1 ELISA kit” (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл плазмы крови. Для сравнения показателей и анализа их взаимосвязей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ общей выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Для всех статистических тестов значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты. Проведенный анализ не выявил связи при пороговом уровне sPD-1 8,0 пг/мл в плазме крови больных РЖ с показателями общей выживаемости ($p = 0,59$). Однако дополнительный анализ, проведенный в группе больных РЖ с I–II стадиями, продемонстрировал, что уровень маркера $\geq 8,0$ пг/мл является благоприятным прогностическим фактором ($p = 0,0039$), в то время как при распространенных III–IV стадиях заболевания он не имеет прогностической значимости. Не выявили достоверной связи концентраций sPD-L1 в плазме крови больных РЖ с показателями общей выживаемости ($p = 0,35$), однако наилучшие отдаленные результаты обнаружены при пороговом уровне концентрации маркера в плазме крови < 35 пг/мл.

Заключение. Уровень sPD-1 $\geq 8,0$ пг/мл может служить благоприятным прогностическим фактором при I–II стадиях РЖ, в то время как при распространенных III–IV стадиях заболевания он не имеет прогностической значимости. Прогностическая роль sPD-L1 у больных РЖ не выявлена. Исследование необходимо продолжить в сочетании с дополнительными предиктивными биомаркерами РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, sPD-1, sPD-L1, плазма крови, прогноз

Для цитирования: Чанг В.Л., Ковалева О.В., Грачев А.Н. и др. Прогностическая значимость растворимых форм рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 при раке желудка. Хирургия и онкология 2024;14(4):86–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-86-92>

Prognostic significance of soluble forms of the PD-1 receptor and its ligand PD-L1 in gastric cancer

V.L. Chang, O.V. Kovaleva, A.N. Grachev, D.V. Rogozhin, E.S. Gershtein, N.E. Kushlinskii, I.S. Stilidi

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

Contacts: Victor Luisovich Chang ken_baxter@mail.ru

Introduction. Despite advances in the diagnosis and drug therapy of some cancers over the past decade, solid tumors, particularly gastric cancer, still have a poor prognosis and remain a leading cause of death worldwide. Therefore, the development of methods for timely diagnosis, identification of new targets for therapy and biochemical prognosis factors is an urgent problem in clinical oncology. In recent years, the focus of clinical attention has been on immune checkpoint receptors and ligands that can identify patients for immunotherapy. The clinical and prognostic significance of the levels of soluble forms of the programmed cell death receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in the blood of patients with gastric cancer is currently not fully determined.

Aim. Comparative study of the levels of sPD-1 and sPD-L1 in the blood plasma of healthy donors and patients with gastric cancer, taking into account the prevalence of the tumor process and the prognosis of overall survival.

Materials and methods. The study included 100 patients with stomach cancer aged from 25 to 81 years (57 men, 43 women), who underwent examination and treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology. The concentration of sPD-L1 and sPD-1 was determined in blood plasma obtained according to standard methods before the start of specific treatment, using reagent kits for enzyme-linked immunosorbent assay "Human PD-L1 Platinum ELISA" and "Human PD-1 ELISA kit" (Affimetrix, eBioscience, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. The content of markers was expressed in picograms (pg) per 1 ml of blood plasma. To compare indicators and analyze their relationships, the nonparametric Mann-Whitney test was used. Overall survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. For all statistical tests, p values <0.05 were considered statistically significant.

Results. The analysis did not reveal a connection at a threshold level of sPD-1 of 8.0 pg/ml in the blood plasma of patients with gastric cancer with overall survival rates ($p = 0.59$). However, an additional analysis conducted in a group of patients with gastric cancer with stages I-II demonstrated that a marker level ≥ 8.0 pg/ml is a favorable prognostic factor ($p = 0.0039$), while in advanced stages III-IV the disease it has no prognostic significance. There was no significant correlation between sPD-L1 concentrations in the blood plasma of patients with gastric cancer and overall survival rates ($p = 0.35$), however, the best long-term results were found at a threshold level of marker concentrations in blood plasma <35 pg/ml.

Conclusion. An sPD-1 level ≥ 8.0 pg/ml can serve as a favorable prognostic factor in stages I-II of gastric cancer, while in advanced stages III-IV of the disease it has no prognostic significance. The prognostic role of sPD-L1 in patients with gastric cancer has not been identified. The study needs to be continued in combination with additional predictive biomarkers for gastric cancer.

Keywords: stomach cancer, sPD-1, sPD-L1, blood plasma, prognosis

For citation: Chang V.L., Kovaleva O.V., Grachev A.N. et al. Prognostic significance of soluble forms of the PD-1 receptor and its ligand PD-L1 in gastric cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(4):86-92. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-86-92>

Введение

Рак желудка (РЖ) остается одной из главных проблем клинической онкологии. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака ежегодно от РЖ умирает около 700 тыс. человек [1, 2]. На сегодняшний день применение новых иммунотерапевтических методов лечения, направленных на контрольные точки иммунитета, не смогло значительно улучшить ситуацию в лечении данного заболевания. В последние десятилетия достижения терапии запущенных форм РЖ неутешительные. Неблагоприятный прогноз и низкие показатели общей выживаемости (ОВ) остаются серьезной проблемой в лечении этой категории больных. Дальнейшее развитие иммунотерапии способно изменить эту ситуацию к лучшему, однако необходимо точно понимать, для какой категории больных данные препараты могут оказать максимальный положительный эффект. Помимо описания предиктивных молекул, необходимо выявление новых прогностических маркеров, которые можно использовать для мониторинга течения заболевания.

Одними из таких маркеров могут являться растворимые формы белков контрольных точек иммунитета, в частности рецептора программируемой клеточной

гибели PD-1 (sPD-1) и его лиганда PD-L1 (sPD-L1), обнаруженные относительно недавно в периферической крови, в том числе и онкологических больных [3-5]. Повышенное содержание sPD-L1 обнаружено при раке яичников [6], почечно-клеточном раке [7], лимфоме Ходжкина [8], гепатоцеллюлярной карциноме [9], опухолях головы и шеи [5], при различных опухолях у детей [10]. К сожалению, результаты большинства исследований имеют противоречивый характер и различаются в зависимости от типа опухоли. Клиническая и прогностическая значимость уровней sPD-1 и sPD-L1 в сыворотке крови больных РЖ на данный момент еще окончательно не определена.

Цель исследования – изучение прогностической значимости sPD-1 и sPD-L1 у больных РЖ.

Материалы и методы

Данная работа основана на ретроспективном исследовании растворимых форм рецептора программируемой гибели клеток sPD-1 и его лиганда sPD-L1 в плазме крови 100 больных РЖ в возрасте от 25 до 80 лет (57 мужчин, 43 женщины) в различных стадиях опухолевого процесса, проходивших обследование и лечение в Национальном медицинском исследовательском

центре онкологии им. Н.Н. Блохина и Тамбовском областном онкологическом клиническом диспансере в период с ноября 2016 г. по апрель 2019 г.

Критериями включения были гистологически верифицированный РЖ, выполнение хирургического или комбинированного лечения в период с 2016 г. по 2019 г. Критерии исключения: беременность и лактация, наличие тяжелых сопутствующих патологий.

Клинико-рентгенологический диагноз «рак желудка» у всех больных подтвержден данными морфологического исследования опухоли и регионарных лимфатических узлов согласно Международной гистологической классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2019).

Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа “Human PD-L1 Platinum ELISA” и “Human PD-1 ELISA kit” (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл плазмы крови.

Статистический анализ проводили с помощью тематических пакетов STATISTICA и SPSS. Для сравнения показателей и анализа их взаимосвязей использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ ОВ проводили по методу Каплана–Майера. Сравнение статистической значимости различий выполняли при использовании логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Для всех статистических тестов значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Отдаленные результаты лечения прослежены у 100 больных РЖ. Медиана наблюдения равнялась 49,9 мес, 41 пациент умер в сроки от 1,0 до 30,3 мес от начала лечения. При этом 3-летняя ОВ составила $55,5 \pm 5,7 \%$, 5-летняя – $48,8 \pm 6,3 \%$.

У всех больных выявлена аденокарцинома: у 9 – высокодифференцированная аденокарцинома, у 17 – умеренно-дифференцированная, у 50 – низкодифференцированная, у 21 – перстневидно-клеточная, в 2 наблюдениях выявлена недифференцированная аденокарцинома.

Опухоль поражала различные отделы желудка. Преобладали пациенты с локализацией опухоли в теле желудка – 47 (47 %), при этом данную локализацию опухоли чаще выявляли у пациентов мужского пола – 30 (63,8 %), чем женского – 17 (36,2 %). В прокси-

мальном отделе желудка опухоли выявлены с одинаковой частотой у мужчин – 11 (52,4 %) и женщин – 10 (47,6 %), как и в дистальном отделе: соответственно у 10 (55,6 %) и 8 (44,4 %). У 2 мужчин и 1 женщины опухоль локализовалась в кардиальном отделе желудка. У 11 больных (4 (36,4 %) мужчины и 7 (63,6 %) женщин) выявлено тотальное поражение органа опухолью.

Начальные Ia и Ib стадии опухоли обнаружены у 16 и 6 пациентов соответственно. С одинаковой частотой выявлены IIa и IIb стадии (по 8 наблюдений в каждой группе), IIIa, IIIb и IIIc стадии обнаружены соответственно у 10, 12 и 11 пациентов. У 29 % больных выявлена IV стадия заболевания. При этом следует отметить, что стадии IIIc и IV чаще обнаруживали у пациентов мужского пола (соответственно 8 (72,7 %) и 21 (72,4 %)), чем женского (соответственно 3 (27,3 %) и 8 (27,6 %)). Следует подчеркнуть, что у 62 обследованных больных опухоль желудка обнаружена в распространенных III и IV стадиях.

У 95 больных проведено хирургическое удаление опухоли. Комбинированное лечение применяли у пациентов с III и IV стадиями опухолевого процесса. Неoadьювантная полихимиотерапия проведена 5 больным РЖ по схеме DCF-1, FOLFOX-1, FLOT-3. Из них у 3 пациентов наблюдали частичный регресс опухоли, у 2 – стабилизацию опухолевого процесса. Адьювантную полихимиотерапию проводили 28 больным РЖ, из них у 24 по схеме XELOX, у 3 – FLOT FOLFOX, у 1 – DCF, капецитабин.

Провели анализ связи отдаленных результатов лечения больных РЖ в зависимости от концентрации исходных до лечения искусственно выбранных уровней sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови. Характеристика обследованных групп представлена в табл. 1.

Для изучения связи уровня рецептора sPD-1 в плазме крови с отдаленными результатами лечения больных РЖ разделили на 2 группы, ориентируясь на выбранные нами пороговые уровни маркера: в 1-й группе уровень sPD-1 составил < 8 пг/мл, во 2-й группе – $\geq 8,0$ пг/мл, в которых рассчитали показатели ОВ (рис. 1). Медиана выживаемости в 1-й группе пациентов составила 42 мес, а у пациентов 2-й группы не была достигнута. При этом не отметили достоверных различий в показателях ОВ между вышеуказанными группами больных с учетом концентрации sPD-1 ($p = 0,59$).

Однако дополнительный анализ, проведенный в группе из 38 больных РЖ с I–II стадиями, показал, что уровень sPD-1 $\geq 8,0$ пг/мл в плазме крови был благоприятным прогностическим фактором ($p = 0,0039$) (рис. 2), в то время как при более распространенных III–IV стадиях заболевания он не имел прогностической значимости (рис. 3).

Таким образом, уровень sPD-1 в плазме крови больных РЖ, обладает статистически значимой прогностической ценностью только при I–II стадиях заболевания.

Таблица 1. Характеристика групп больных раком желудка с учетом уровня медиан sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови

Table 1. Characteristics of groups of patients with gastric cancer, taking into account the level of medians sPD-1 and sPD-L1 in blood plasma

Показатель Indicator	sPD-1 <8,0 пг/мл sPD-1 <8.0 pg/ml	sPD-1 ≥8,0 пг/мл sPD-1 ≥8.0 pg/ml	sPD-L1 <35,0 пг/мл sPD-L1 <35.0 pg/ml	sPD-L1 ≥35,0 пг/мл sPD-L1 ≥35.0 pg/ml
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	17 (17)	40 (40)	32 (32)	25 (25)
женский female	11 (11)	32 (32)	29 (29)	14 (14)
Средний возраст, лет Average age, years	60,7	59,6	61,0	58,2
Стадия, n (%): Stage, n (%):				
I–II	9 (9)	29 (29)	31 (31)	7 (7)
III–IV	19 (19)	43 (43)	30 (30)	32 (32)
T:				
T1–T2	3 (3)	18 (18)	19 (19)	2 (2)
T3–T4	25 (25)	54 (54)	42 (42)	37 (37)
N:				
N0	13 (13)	35 (35)	35 (35)	13 (13)
N+	15 (15)	37 (37)	26 (26)	26 (26)
M:				
M0	23 (23)	53 (53)	48 (48)	28 (28)
M1	5 (5)	19 (19)	13 (13)	11 (11)
Локализация опухоли в желудке, n (%): Localization of the tumor in the stomach, n (%):				
тело body	14 (14)	33 (33)	25 (25)	22 (22)
дистальный отдел distal section	6 (6)	12 (12)	13 (13)	5 (5)
проксимальный отдел proximal section	4 (4)	17 (17)	14 (14)	7 (7)
кардиоэзофагеальный рак cardioesophageal cancer	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)
тотальное поражение total defeat	3 (3)	8 (8)	7 (7)	4 (4)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Degree of tumor differentiation, n (%):				
G1	2 (2)	7 (7)	8 (8)	1 (1)
G2	4 (4)	13 (13)	11 (11)	6 (6)
G3	14 (14)	37 (37)	34 (34)	17 (17)
Перстневидно-клеточный рак желудка Signet ring cell cancer of the stomach	8 (8)	13 (13)	6 (6)	15 (15)
Недифференцированный Undifferentiated	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)

Для изучения связи концентраций sPD-L1 в плазме крови больных РЖ с отдаленными результатами лечения нами были созданы 2 группы на основании выбранных нами пороговых уровней маркера: группа с концентрацией маркера <35 пг/мл и группа с концентрацией ≥35 пг/мл (рис. 4).

В результате анализа полученных данных не было выявлено статистически значимой связи концентраций sPD-L1 в плазме крови больных РЖ с показателя-

ми ОВ ($p = 0,35$). Однако следует отметить, что лучшие показатели ОВ пациентов отмечены при концентрациях маркера в плазме крови ≥35 пг/мл.

Возвращаясь к группам больных РЖ, включенных в анализ отдаленных результатов с учетом выбранных нами пороговых уровней sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови, следует отметить, что группы были неоднородны по ключевым клинико-морфологическим факторам и только средний возраст пациентов между

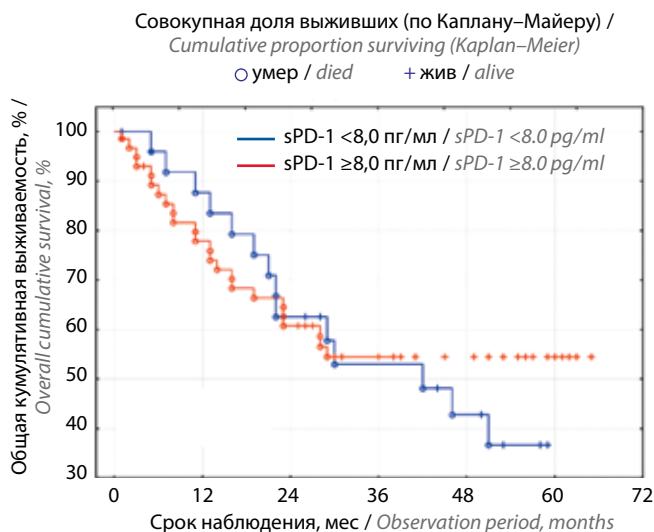


Рис. 1. Показатели выживаемости в общей группе больных раком желудка с учетом исходных уровней sPD-1 в плазме крови

Fig. 1. Survival rates in the overall group of gastric cancer patients based on baseline plasma sPD-1 levels

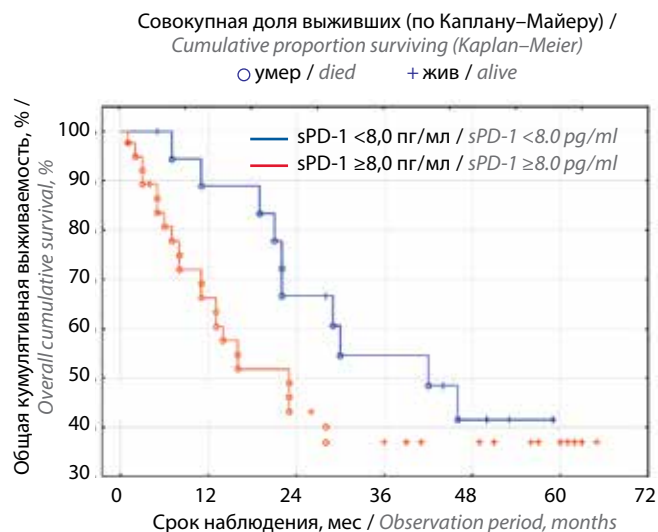


Рис. 3. Показатели общей выживаемости больных раком желудка III–IV стадий с учетом исходных уровней sPD-1 в плазме крови <8,0 и ≥8,0 пг/мл (p = 0,2)

Fig. 3. Overall survival rates of stage III–IV gastric cancer patients with regard to baseline plasma sPD-1 levels <8.0 and ≥8.0 pg/mL (p = 0.2)

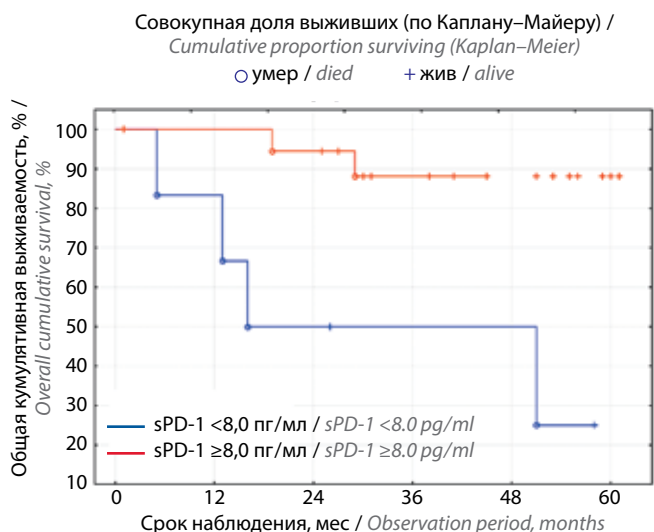


Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных раком желудка I–II стадий с учетом исходных уровней sPD-1 в плазме крови <8,0 и ≥8,0 пг/мл (p = 0,0039)

Fig. 2. Overall survival rates of stage I–II gastric cancer patients according to baseline plasma sPD-1 levels <8.0 and ≥8.0 pg/mL (p = 0.0039)

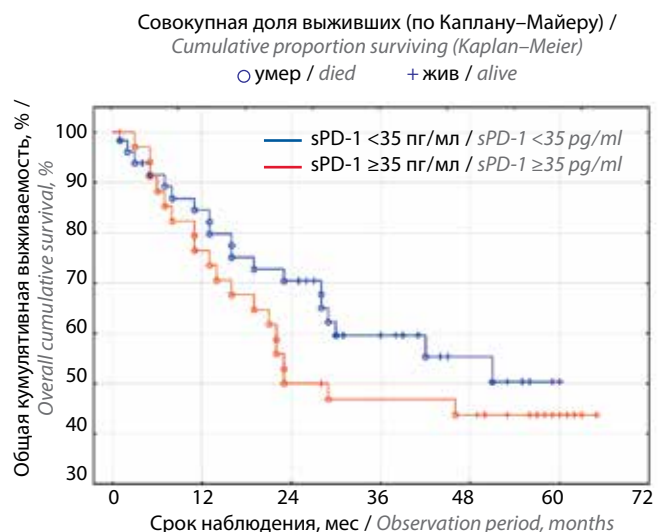


Рис. 4. Показатели общей выживаемости больных раком желудка с учетом исходных уровней лиганда sPD-L1 в плазме крови <35,0 и ≥35,0 пг/мл (p = 0,35)

Fig. 4. Overall survival rates of gastric cancer patients according to baseline plasma sPD-L1 ligand levels <35.0 and ≥35.0 pg/mL (p = 0.35)

группами не различался (см. табл. 1). Следует отметить, что окончательный анализ полученных нами данных необходимо сделать на большей выборке пациентов.

Обсуждение

Одним из актуальных исследований, направленных на повышение эффективности терапии РЖ, считается возможность использования иммунотерапевтических препаратов, которые подавляют активность одного из сигнальных путей так называемой контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L, контролирующего

функциональную активность Т-клеток [10, 11]. Основными компонентами этого сигнального пути являются белок программируемой клеточной гибели PD-1 и два его лиганда PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются как в мембрансвязанной, так и в растворимой формах [12]. В последнее время растворимая форма данных белков привлекает большое внимание исследователей, поскольку их концентрации в плазме коррелируют с прогнозом развития опухоли и, в частности, с метастазированием опухолей различных типов [12]. Проводятся исследования возможности использования этих показателей в качестве маркеров

мониторинга заболевания и предикторов эффективности иммунотерапии [13].

В более ранней работе нами выявлены значимо низкие показатели концентрации sPD-1 в плазме крови больных РЖ по сравнению с контрольной группой здоровых доноров, для sPD-L1 такой закономерности не отметили. Кроме того, обнаружена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь уровня sPD-L1 в крови с индексами T и N системы TNM. Также было отмечено, что уровень sPD-L1 достоверно увеличен при низкодифференцированной аденокарциноме и перстневидно-клеточном раке по сравнению с высокодифференцированной аденокарциномой; при перстневидно-клеточном раке содержание этого маркера было выше, чем при умеренно-дифференцированной и недифференцированной аденокарциноме [3].

Настоящее исследование посвящено изучению прогностической значимости sPD-1 и sPD-L1 у больных РЖ с учетом их пороговых уровней. Проведенный анализ полученных данных показал, что содержание sPD-1 при пороговом уровне $>8,0$ пг/мл может служить маркером благоприятного прогноза при I–II стадиях РЖ в отличие от III–IV стадий. Лиганд sPD-L1 не является значимым прогностическим фактором, однако при его пороговом уровне ≥ 35 пг/мл наблюдалась тенденция к ухудшению прогноза ОВ. Полученные данные согласуются с полученными ранее результатами [14]. Недавно опубликованные результаты исследований выявили неблагоприятную роль растворимой формы PD-L1, циркулирующей в сыворотке крови как свободно, так и в составе экзосом, у больных РЖ [15].

Данные литературы показывают статистически значимую ассоциацию между высоким уровнем sPD-L1

и низкой ОВ ($p < 0,001$), а также меньшим временем до прогрессирования ($p = 0,008$) у больных РЖ [16]. В работе Т. Kurosaki и соавт. проведено исследование растворимых форм PD-1 и PD-L1 у пациентов с метастатическим и местно-распространенным раком разных локализаций, в том числе и РЖ [17]. Авторы показали, что уровни растворимых форм sPD-L1 и sPD-1 до начала иммунотерапии не стоит использовать как прогностические маркеры ОВ и выживаемости до прогрессирования в качестве мономаркеров, в то время как комбинация низких значений sPD-1 и высоких уровней sPD-L1 связана с меньшим временем до прогрессирования и меньшей ОВ [18]. Таким образом, полученные нами данные согласуются с большинством исследований, свидетельствующих о том, что низкое содержание sPD-1 и высокий уровень sPD-L1 являются неблагоприятными прогностическими факторами при РЖ.

Заключение

Проведенное исследование показало, что уровни sPD-1 и sPD-L1 изменяются при развитии РЖ и могут быть связаны с общим прогнозом заболевания у некоторых групп пациентов. Полученные результаты свидетельствуют том, что растворимая форма рецептора sPD-1, в отличие от его лиганда sPD-L1, может служить благоприятным фактором в оценке прогноза ОВ при пороговом уровне маркера ≥ 8 пг/мл в плазме крови больных РЖ. Дальнейшие исследования с включением большего числа наблюдений помогут выявить группы тех пациентов, для которых использование данного анализа будет иметь клиническую значимость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. *Вопросы онкологии* 2018;64(5):578–90. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2018;64(5):578–90. (In Russ.).
3. Герштейн Е.С., Огнерубов Н.А., Чанг В.Л. и др. Растворимые формы PD-1 и PD-L1 в плазме крови больных раком желудка и их связь с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания. *Клиническая лабораторная диагностика* 2020;65(6):347–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/m69-2084-2020-65-6-347-352>
4. Gerstein E.S., Ognereubov N.A., Chang V.L. et al. Soluble forms of PD-1 and PD-L1 in the blood plasma of patients with gastric cancer and their relationship to the clinical and morphological characteristics of the disease. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2020;65(6):347–52. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/m69-2084-2020-65-6-347-352>
5. Guo Y., Walsh A.M., Canavan M. et al. Immune checkpoint inhibitor PD-1 pathway is down-regulated in synovium at various stages of rheumatoid arthritis disease progression. *PLoS ONE* 2018;13(2):e0192704. DOI: 10.1371/journal.pone.0192704
6. Theodoraki M.N., Yerneni S.S., Hoffmann T.K. et al. Clinical significance of PD-L1+ exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2018;24(4):896–905. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664
7. Герштейн Е.С., Уткин Д.О., Горячева И.О. и др. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников. *Альманах клинической медицины* 2018;46(7):690–8. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-690-698
8. Gerstein E.S., Utkin D.O., Goryacheva I.O. et al. Soluble forms of the PD-1 immune checkpoint receptor and its PD-L1 ligand in the blood plasma of patients with ovarian neoplasms. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2018;46(7):690–8. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-690-698
9. Ковалева О.В., Грачев А.Н., Макарова Э.И. и др. Прогностическая значимость sPD-1/sPD-L1 при раке почки в зависимости от фенотипа опухолевых и стромальных клеток. *Онкоурология* 2022;18(2):17–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28

- Kovaleva O.V., Grachev A.N., Makarova E.I. et al. The prognostic significance of sPD-1/spd 1 in kidney cancer, depending on the phenotype of tumor and stromal cells. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2022;18(2):17–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-17-28
8. Guo X., Wang J., Jin J. et al. High serum level of soluble programmed death ligand 1 is associated with a poor prognosis in Hodgkin lymphoma. *Transl Oncol* 2018;11(3):779–85. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.03.012
9. Kim H.J., Park S., Kim K.J., Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;129(1):130–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.11.027
10. Kabir T.F., Chauhan A., Anthony L., Hildebrandt G.C. Immune checkpoint inhibitors in pediatric solid tumors: Status in 2018. *Ochsner J* 2018;18(4):370–6. DOI: 10.31486/toj.18.0055
11. Shigemori T., Toiyama Y., Okugawa Y. et al. Soluble PD-L1 expression in circulation as a predictive marker for recurrence and prognosis in gastric cancer: direct comparison of the clinical burden between tissue and serum PD-L1 expression. *Ann Surg Oncol* 2019;26(3):876–83. DOI: 10.1245/s10434-018-07112-x
12. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J. et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg* 2019;270(2):309–16. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002803
13. Niu M., Liu Y., Yi M. et al. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer. *Front Immunol* 2022;13:827921. DOI: 10.3389/fimmu.2022.827921
14. Chmielewska I., Grenda A., Krawczyk P. et al. The influence of plasma sPD-L1 concentration on the effectiveness of immunotherapy in advanced NSCLC patients. *Cancer Immunol Immunother* 2023;72(12):4169–77. DOI: 10.1007/s00262-023-03552-x
15. Kovaleva O.V., Podlesnaya P.A., Chang V.L. et al. Comprehensive analysis of stromal and serum markers in gastric cancer. *Acta Naturae* 2022;14(4):75–83. DOI: 10.32607/actanaturae.11753.
16. Shin K., Kim J., Park S.J. et al. Prognostic value of soluble PD-L1 and exosomal PD-L1 in advanced gastric cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Sci Rep* 2023;13:6952. DOI: 10.1038/s41598-023-33128-9
17. Kurosaki T., Chamoto K., Suzuki S. et al. The combination of soluble forms of PD-1 and PD-L1 as a predictive marker of PD-1 blockade in patients with advanced cancers: a multicenter retrospective study. *Front Immunol* 2023;14:1325462. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1325462
18. Kawakami H., Sunakawa Y., Inoue E. et al. Soluble programmed cell death ligand 1 predicts prognosis for gastric cancer patients treated with nivolumab: blood-based biomarker analysis for the DELIVER trial. *Eur J Cancer* 2023;184:10–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.003.

Вклад авторов

В.Л. Чанг, О.В. Ковалева, А.Н. Грачев: написание статьи;
Д.В. Рогожин: морфологическое исследование опухолей;
Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский: научное редактирование статьи;
И.С. Стилиди: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи к печати.

Authors' contributions

V.L. Chang, O.V. Kovaleva, A.N. Grachev: writing an article;
D.V. Rogozhin: morphological study of tumors;
E.S. Gershtein, N.E. Kushlinskii: scientific editorial of the article;
I.S. Stilidi: editing and approval of the final version of the article for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Л. Чанг / V.L. Chang: <https://orcid.org/0000-0003-4799-2687>
О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>
А.Н. Грачев / A.N. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>
Д.В. Рогожин / D.V. Rogozhin: <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>
Е.С. Герштейн / E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>
Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patients' rights and bioethics rules. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 22.08.2024. **Принята к публикации:** 28.10.2024. **Опубликована онлайн:** 28.11.2024.
Article submitted: 22.08.2024. **Accepted for publication:** 28.10.2024. **Published online:** 28.11.2024.