

НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
им.Н.Н.Блохина

ISSN 2949-5857 (Online)

Хирургия и ОНКОЛОГИЯ

- • Варианты исходов
• аппендикулярного инфильтрата:
диагностика и лечебная тактика
- • Оптимальные сроки начала
• адъювантной химиотерапии
у больных раком ободочной кишки:
данные реальной клинической
практики
- • Сравнительная оценка
• диагностической ценности
микроРНК в диагностике
колоректального рака у взрослого
населения: результаты
систематического обзора
и сетевого метаанализа

••••
Surgery
and oncology
••••

2026 • TOM 16 / VOL 16 • 2

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 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 .

2
ТОМ 16
'26

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>

Редактор Н.И. Андреева
Координатор В.Е. Бугаёв

Корректор Н.А. Виленкина

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

**Служба подписки
и распространения**
info@abvpress.ru

Руководитель коммерческой службы
Н.В. Малышева +7 916 123 26 31
n.malysheva@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. 2026.
Том 16. № 2. 1–153.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Израелян Эдгар Рудикович, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., профессор кафедры РУДН, профессор РАЕ, член-корреспондент РАЕ, заслуженный деятель науки и образования РАЕ, ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии МКНЦ им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы (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 Бадма 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)

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)

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 «Александр-Маринская областная клиническая больница» (Астрахань, Россия)

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

Монсененко 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)

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)

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

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

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

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

Кабулов Мэлс Кабулович, д.м.н., профессор кафедры хирургии и трансплантологии Каракалпакского медицинского института (Нукус, Республика Каракалпакстан)

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)

Лукман Мазлан, медицинский директор Petaling Jaya Integrated Center for Advanced Surgery and Oncology (PICASO Hospital), президент Азиатско-Тихоокеанской Федерации Колопроктологов (APFCP) (Петалинг Джая, Малайзия)

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)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

The journal 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 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

2 VOL. 16
'26

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>

Editor N.I. Andreeva

Coordinating Editor V.E. Bugayov

Proofreader N.A. Vilenkina

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru

Head of Commercial Service

N.V. Malysheva

+7 916 123 26 31

n.malysheva@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media*

ЭЛ № 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.

2026. Vol. 16. No. 2. 1–153.

© Design, layout.

PH "ABV-Press", 2026

The former titles of the journal:

"Colorectal Oncology", renamed
in August 2019,

"Pelvic Surgery and Oncology",
renamed in August 2023.

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

COMMISSIONING EDITOR

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

EXECUTIVE EDITOR

Israelyan Edgar Rudikovich, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 4 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 a RUDN University Department, Professor of the RAE, Corresponding Member of the RAE, Honored Scientist and Educator of the RAE, Leading Researcher of 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)

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)

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)

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)

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

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 Medical Research 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)

Kabulov, Mels K., MD, PhD, Professor, Department of Surgery and Transplantology, Karakalpak Medical Institute (Nukus, Republic of Karakalpakstan)

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)

Mazlan, Lukman, Medical Director of Petaling Jaya Integrated Centre for Advanced Surgery and Oncology (PICASO Hospital), President of the Asia Pacific Federation of Coloproctologists (APFPC) (Petaling Jaya, Malaysia)

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Е.А. Гривачев, А.А. Трякин, С.В. Винокурова, К.В. Сапожников, Е.С. Обаревич, М.Д. Федорова, Н.А. Саблева, Н.А. Козлов, М.А. Болотова, Н.В. Елкина, М.Ю. Федянин</i> Сравнительная оценка диагностической ценности микроРНК в диагностике колоректального рака у взрослого населения: результаты систематического обзора и сетевого метаанализа.	11
<i>К.А. Турупаев, О.П. Гребенникова, М.Д. Будурова, Д.Д. Ладыко, В.Ю. Сельчук</i> Нирогастестат в лечении больных с десмоидными опухолями. Обзор литературы	44
<i>А.Р. Савинова, И.Г. Гатауллин</i> Психосексуальные аспекты жизни пациенток с гинекологическим раком: проблемы и пути решения	54

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<i>С.Л. Гуторов, А.Ю. Анохин, Т.Е. Тихомирова, Ю.М. Месропова, А.К. Заренкова, В.Ю. Михалева, В.Е. Попова, А.А. Румянцев</i> Системная лекарственная терапия диссеминированной лейомиосаркомы тела матки: результаты реальной клинической практики.	67
<i>Н.В. Костенко, А.Г. Разувайлова, А.С. Казимагомедов, Н.А. Комарова</i> Варианты исходов аппендикулярного инфильтрата: диагностика и лечебная тактика	75
<i>Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, И.А. Джанян</i> Отдаленные результаты лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого при развитии иммуноопосредованных нежелательных явлений в реальной клинической практике	81
<i>М.П. Саламахин, О.В. Леонов, А.З. Милованова, З.З. Мамедли</i> Оптимальные сроки начала адъювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки: данные реальной клинической практики.	88
<i>Я.Е. Чихарева, Д.М. Кантиева, М.Ш. Манукян, А.Ю. Кащеева, А.Н. Поляков, И.С. Базин, А.А. Трякин</i> Сравнение эффективности и переносимости гемцитабина и комбинации гемцитабина с наб-паклитакселом во 2-й линии терапии рака поджелудочной железы. Опыт одного центра.	99
<i>М.С. Шведский, Р.И. Тамразов, Е.А. Гайсина</i> Прогностическая модель для оценки вероятности изменения биологического подтипа рака молочной железы в процессе лечения	107
<i>Д.В. Алексанцев, С.С. Перегородиева, Я.В. Бельнякая, А.В. Польшовский, В.Б. Каушанский, С.Д. Кузнецова, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев</i> Забрюшинное формирование стомы как метод профилактики парастомальной грыжи: одноцентровое ретроспективное исследование.	118
<i>Д.Г. Ищанов, М.В. Черных, В.А. Иванов, Е.А. Петухов, Е.Г. Рыбаков, А.Н. Москаленко</i> Отдаленные результаты неoadъювантной дистанционной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование с использованием псевдорандомизации	126
<i>И.А. Исмаилов</i> Сужение показаний к формированию превентивной кишечной стомы при резекции прямой кишки: одноцентровое ретроспективное исследование.	134

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>И.С. Игнатов, А.А. Деринов, В.В. Балабан, Е.А. Безруков, Н.Н. Мурадова, П.А. Волкова, А.К. Яйлахян, П.В. Царьков</i> Клинический случай выполнения роботической передней резекции прямой кишки и радикальной простатэктомии с двусторонней тазовой лимфодиссекцией	144
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	153
------------------------------	-----

Contents

Editorial	10
-----------------	----

LITERATURE REVIEW

<i>E.A. Grivachev, A.A. Tryakin, S.V. Vinokurova, K.V. Sapozhnikov, E.S. Obarevich, M.D. Fedorova, N.A. Sableva, N.A. Kozlov, M.A. Bolotova, N.V. Elkina, M.Yu. Fedyanin</i> Comparative assessment of diagnostic value of microRNAs for detection of colorectal cancer in adults: results of systematic review and network meta-analysis	11
<i>K.A. Turupaev, O.P. Grebennikova, M.D. Budurova, D.D. Ladyko, V.Yu. Selchuk</i> Nirogacestat in treatment of patients with desmoid tumors. Literature review	44
<i>A.R. Savinova, I.G. Gataullin</i> Psychosexual aspects of life of patients with gynecologic cancer: problems and solutions	54

ORIGINAL REPORT

<i>S.L. Gutorov, A.Yu. Anokhin, T.E. Tikhomirova, Yu.M. Mesropova, A.K. Zarenkova, V.Yu. Mikhaleva, V.E. Popova, A.A. Rummyantsev</i> Systemic drug therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: treatment results from real clinical practice.	67
<i>N.V. Kostenko, A.G. Razuvaylova, A.S. Kazimagomedov, N.A. Komarova</i> Outcomes of appendiceal phlegmon: diagnosis and treatment tactics	75
<i>D.I. Yudin, K.K. Laktionov, I.A. Djanyan</i> Long-term real-world outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer and immune-mediated adverse events	81
<i>M.P. Salamakhin, O.V. Leonov, A.Z. Milovanova, Z.Z. Mamedli</i> Optimal timing of adjuvant chemotherapy initiation in colon cancer patients: real-world clinical practice data	88
<i>Ya.E. Chikhareva, D.M. Kantieva, M.Sh. Manukyan, A.Yu. Kashcheeva, A.N. Polyakov, I.S. Bazin, A.A. Tryakin</i> Comparison of efficacy and tolerability of gemcitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel in 2nd line therapy for pancreatic cancer. Experience of one center	99
<i>M.S. Shvedskiy, R.I. Tamrazov, E.A. Gaysina</i> Predictive model for assessing probability of breast cancer biological subtype change during treatment	107
<i>D.V. Aleksantsev, S.S. Peregorodieva, Ya.V. Belenkaya, A.V. Polynovskiy, V.B. Kaushanskiy, S.D. Kuznetsova, Z.Z. Mamedli, S.S. Gordeev</i> Retroperitoneal end colostomy for prevention of parastomal hernia: single-center retrospective study	118
<i>D.G. Ishchanov, M.V. Chernykh, V.A. Ivanov, E.A. Petukhov, E.G. Rybakov, A.N. Moskalenko</i> Long-term outcomes of neoadjuvant radiotherapy of rectal cancer during the novel coronavirus pandemic. Multicenter retrospective cohort study using propensity score matching	126
<i>I.A. Ismayilov</i> Limiting the indications for preventive ileostomy in rectal resections: single-center retrospective study	134

CASE REPORT

<i>I.S. Ignatov, A.A. Derinov, V.V. Balaban, E.A. Bezrukov, N.N. Muradova, P.A. Volkova, A.K. Yaylakhanyan, P.V. Tsarkov</i> Clinical case of simultaneous robot-assisted low anterior resection with radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection.	144
--	------------

INFORMATION FOR AUTORS	153
------------------------------	-----

ОТ РЕДАКЦИИ



Уважаемые читатели!

Не знаем, чего мы ждали больше, выхода второго номера журнала или лета. Прекрасно, что эти события совпали и, уверены, обладают взаимопотенцирующим эффектом: интересные и познавательные научные исследования куда приятнее читать под пение птиц и шелест молодой зелени.

У нас, как всегда, есть козыри! Один из них – метаанализ Е.А. Гривачева и соавт., в котором проводится оценка диагностических возможностей мРНК при колоректальном раке. Благодарны авторам за проделанную работу и возможность заглянуть в недалекое будущее прецизионной неинвазивной диагностики.

Если у вас и ваших коллег возникали вопросы о том, как правильно лечить пациенток с лейомиосаркомами матки, то мы разделяем эту обеспокоенность. В работе С.Л. Гуторова и соавт. опубликовано обобщение опыта лечения этой действительно редкой когорты больных. Уверены, теперь вопросов станет хотя бы немного меньше.

В номере также представлен эксклюзивный материал. Впервые в мире проведено сравнение эффективности пролонгированного и короткого курсов неoadъювантной лучевой терапии в лечении больных раком прямой кишки в период пандемии COVID-19. Именно так: впервые в мире это не просто оценка непосредственных или отдаленных результатов, но и псевдорандомизация. Не хочется, чтобы данный опыт нам пригодился, но всегда лучше быть готовыми заранее!

Хирургам данный номер может быть интересен благодаря как минимум клиническому наблюдению и работе Н.В. Костенко и соавт., посвященной вариантам исходов аппендикулярных инфильтратов и их диагностике.

Как всегда, внутри номера вы непременно найдете еще больше исследований и обзоров высокого академического уровня. И все благодаря вам, нашим читателям и авторам! Мы благодарны вам за доверие и за то, что выбираете наш журнал для публикации результатов своих работ.

*С уважением и искренней благодарностью,
редакционная коллегия.*

Сравнительная оценка диагностической ценности микроРНК в диагностике колоректального рака у взрослого населения: результаты систематического обзора и сетевого метаанализа

Е.А. Гривачев¹, А.А. Трякин¹, С.В. Винокурова¹, К.В. Сапожников², Е.С. Обаревич¹, М.Д. Федорова¹,
Н.А. Саблева³, Н.А. Козлов¹, М.А. Болотова⁴, Н.В. Елкина¹, М.Ю. Федянин¹

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, пр-кт Вернадского, 82, стр. 1;

⁴кафедра патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)» Минздрава России; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 8

Контакты: Евгений Александрович Гривачев djek-aleksandrov@mail.ru

Введение. Колоректальный рак остается одной из ведущих причин онкологической смертности, а его ранняя диагностика – ключевое условие улучшения прогноза. Циркулирующие микроРНК рассматриваются как перспективные неинвазивные биомаркеры, однако сравнительная оценка диагностической эффективности данных маркеров и их панелей остается ограниченной.

Цель исследования – сопоставить диагностическую ценность циркулирующих микроРНК и их комбинаций для раннего выявления колоректального рака у взрослого населения методом сетевого метаанализа.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор и сетевой метаанализ исследований, найденных в базах PubMed и Embase. Основными показателями стали площадь под ROC-кривой, чувствительность, специфичность, точность и ранжирование площадей поверхности под кумулятивными кривыми распределения (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA). Риск систематической ошибки оценивали с использованием Оценки качества исследований диагностической точности 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2, QUADAS-2). Анализ выполняли в программной среде R.

Результаты. Включенные исследования характеризовались значительной методологической и клинической неоднородностью (преобладание дизайна «случай–контроль», различия в типах образцов и характеристиках когорт), что сопровождалось высокой статистической гетерогенностью сети по площади под ROC-кривой ($I^2 = 74,8 \%$). Согласно сетевому сравнению, наиболее перспективными одиночными биомаркерами оказались miRNA-760 и miRNA-221, продемонстрировавшие наивысшие рейтинги SUCRA (0,773 и 0,753). Наиболее изученная miRNA-21 имела промежуточное значение (0,677). Максимальные показатели диагностической эффективности выявлены при использовании мультибиомаркерных панелей: miRNA-21 + miRNA-25 + miRNA-18a + miRNA-22 (0,888), miRNA-21 + miRNA-92a + miRNA-221 (0,797) и miRNA-21 + miRNA-221 + miRNA-150 (0,797).

Заключение. Циркулирующие микроРНК представляют собой перспективное направление неинвазивной ранней диагностики колоректального рака. Наиболее приоритетные кандидаты – miRNA-760, miRNA-221 и высокоинформативные панели микроРНК. Для их внедрения в практику необходимы дальнейшая проспективная клиническая валидация и стандартизация методик анализа.

Ключевые слова: колоректальный рак, ранняя диагностика, циркулирующая микроРНК, биомаркер, сетевой метаанализ, диагностическая точность, SUCRA, площадь под ROC-кривой

Для цитирования: Гривачев Е.А., Трякин А.А., Винокурова С.В. и др. Сравнительная оценка диагностической ценности микроРНК в диагностике колоректального рака у взрослого населения: результаты систематического обзора и сетевого метаанализа. Хирургия и онкология 2026;16(2):11–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-11-43>

Comparative assessment of diagnostic value of microRNAs for detection of colorectal cancer in adults: results of systematic review and network meta-analysis

E.A. Grivachev¹, A.A. Tryakin¹, S.V. Vinokurova¹, K.V. Sapozhnikov², E.S. Obarevich¹, M.D. Fedorova¹, N.A. Sableva³, N.A. Kozlov¹, M.A. Bolotova⁴, N.V. Elkina¹, M.Yu. Fedyanin¹

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

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; Build. 1, 82 Prospekt Vernadskogo, Moscow 119571, Russia;

⁴Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Institute of Human Biology and Pathology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Ministry of Health of Russia; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 119049, Russia

Contacts: Evgeniy Aleksandrovich Grivachev djek-aleksandrov@mail.ru

Background. Colorectal cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, and early detection is crucial for improving patient outcomes. Circulating microRNAs have emerged as promising non-invasive biomarkers; however, comparative evaluation of their diagnostic performance, particularly in combination panels, remains limited.

Aim. To compare the diagnostic value of circulating microRNAs and their combinations for early colorectal cancer detection in adults using network meta-analysis approach.

Materials and methods. A systematic review and network meta-analysis of studies identified through the PubMed and Embase databases was conducted. The primary outcomes included the area under the ROC curve (AUC), sensitivity, specificity, accuracy, and surface under the cumulative ranking curve (SUCRA). Risk of bias was assessed using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2) tool. Statistical analyses were performed using the R software environment.

Results. The included studies demonstrated substantial methodological and clinical heterogeneity (predominance of case – control design, variability in sample types and cohort characteristics), accompanied by high statistical heterogeneity in the network for AUC ($I^2 = 74.8\%$). According to the network comparison, the most promising single biomarkers were miRNA-760 and miRNA-221, which achieved the highest SUCRA rankings (0.773 and 0.753, respectively). The most extensively studied miRNA-21 showed intermediate performance (SUCRA = 0.677). The highest diagnostic performance was observed for multi-biomarker panels: miRNA-21 + miRNA-25 + miRNA-18a + miRNA-22 (0.888), miRNA-21 + miRNA-92a + miRNA-221 (0.797), and miRNA-21 + miRNA-221 + miRNA-150 (0.797).

Conclusion. Circulating microRNAs represent a promising approach for non-invasive early detection of colorectal cancer. The most relevant candidates include miRNA-760, miRNA-221, and high-performing microRNA panels. Clinical implementation requires further prospective clinical validation and standardization of the analytical methods.

Keywords: colorectal cancer, early diagnosis, circulating microRNA, biomarker, network meta-analysis, diagnostic accuracy, SUCRA, area under curve

For citation: Grivachev E.A., Tryakin A.A., Vinokurova S.V. et al. Comparative assessment of the diagnostic value of microRNAs in the detection of colorectal cancer in adults: results of a systematic review and network meta-analysis. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2026;16(2):11–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-11-43>

Введение

В клинической практике имеется большой спектр методов популяционного скрининга колоректального рака (КРР) с доказанной клинической эффективностью — от инвазивных инструментальных исследований (колоноскопия) до неинвазивных лабораторных тестов (например, мультитаргетный каловый ДНК-тест, тест на метилированный *SEPT9* и др.); некоторые из них имеют ряд недостатков: низкую чувствительность, высокую стоимость, сложную подготовку к исследованию, риск осложнений и, что наиболее важно, различия в результатах, интерпретация которых ложится на плечи онколога [1–5]. Существует широкий

спектр молекулярных методов скрининга и диагностики КРР с доказанной клинической эффективностью. Для популяционного скрининга одобрены мультитаргетный каловый ДНК-тест, каловый РНК-тест и тест на метилированный *SEPT9*. Одно из перспективных направлений — исследование микроРНК как биомаркера для раннего выявления, диагностики и прогностической оценки КРР [6–8]. МикроРНК обладают значимыми преимуществами по сравнению с другими молекулярными маркерами и методами, в частности за счет более высокой стабильности и возможности выделения из биологических жидкостей без инвазивных вмешательств. Несмотря на большое количество

публикаций по данной теме, ни один из вариантов оценки риска КРР (ни моно-, ни полипараметрический) не расценивается исследователями как «золотой стандарт». Так, в большом количестве работ изучаются только отдельные микроРНК при КРР и отсутствует прямой сравнительный анализ их эффективности [9]. В систематических обзорах и метаанализах описывается лишь диапазон диагностических характеристик, но нет информации о том, какие конкретные микроРНК или их сочетания в одной панели обладают наибольшей диагностической ценностью [9].

Цель настоящего исследования — оценить диагностическую информативность различных микроРНК и их сочетаний и выявить наиболее перспективные неинвазивные онкомаркеры для раннего выявления КРР.

Материалы и методы

Систематический поиск и отбор публикаций проводили независимо два исследователя (Н.А. Саблева и Е.А. Гривачев) в базах данных PubMed и Embase. Критерии включения публикаций в систематический обзор:

1. Популяция: взрослые пациенты (возраст старше 18 лет) с гистологически подтвержденным КРР любой стадии и взрослые здоровые добровольцы (контрольная группа).
2. Тест интереса: определение уровня циркулирующих микроРНК в периферической крови в виде отдельных маркеров или диагностических панелей.
3. Компаратор: здоровая контрольная группа и/или группы сравнения с использованием традиционных диагностических тестов.
4. Исходы: основная конечная точка — площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC).
5. Тип исследований: рандомизированные и нерандомизированные сравнительные дизайны, включая когортные исследования и исследования «случай — контроль».

Подробное описание методологии поиска и отбора публикаций представлено в протоколе PROSPERO (CRD420251062003). Стратегия поиска представлена в приложении А.

Выгрузка данных проведена путем непосредственного выписывания необходимых характеристик из публикаций одним исследователем (Е.А. Гривачевым) с независимой проверкой вторым (К.В. Сапожниковым).

Перед синтезом доказательств два исследователя (Н.А. Саблева и К.В. Сапожников) независимо оценили риск систематической ошибки включенных исследований при помощи опросника Оценки качества исследований диагностической точности 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2, QUADAS-2).

Подготовка данных включала расчет логита AUC и его стандартной ошибки. Также рассчитаны коли-

чества истинно и ложноположительных, истинно и ложноотрицательных результатов, из которых впоследствии рассчитывались стандартные ошибки для чувствительности, специфичности и точности.

Синтез доказательств проведен в среде R v.4.3.0.

Моделью для классического метаанализа показателей диагностической ценности микроРНК выбран эстиматор Хантера—Шмидта с коррекцией на малые размеры выборок (пакет metafor). Сравнение диагностической точности по AUC проведено при помощи сетевого метаанализа (пакет netmeta). Ранжирование микроРНК выполнено с использованием показателя площади поверхности под кумулятивной кривой распределения (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA).

Для моделей классического и сетевого метаанализов оценивали статистическую гетерогенность и публикационное смещение. Последнее оценено путем построения воронкообразных диаграмм и выполнения теста Эггера (при наличии более двух результатов). Модель сетевого анализа (фиксированные или случайные эффекты) выбирали исходя из степени статистической гетерогенности.

Результаты

Всего по результатам систематического поиска отобрано 48 исследований [10–57]. Диаграмма отбора представлена в приложении Б, полный список включенных исследований — в приложении В, не включенных — в приложении Г.

Характеристики дизайна включенных исследований представлены в приложении Д. Статьи опубликованы в период с 2009 по 2022 г. Отмечено широкое географическое распределение исследований с преобладанием работ из Египта и Китая. Дизайн подавляющего большинства исследований ($n = 46$) — «случай—контроль». Исключениями стали когортные исследования R. Hassan и соавт., 2021 [22] и M. Wikberg и соавт., 2018 [39].

В публикациях наблюдалась значительная вариативность в типах используемых образцов:

- сыворотка крови — наиболее распространенный образец, использованный в 31 (64,5 %) исследовании;
- плазма крови применялась в 13 исследованиях;
- прочие образцы включали цельную кровь (D. Sabry и соавт., 2019 [33]; M. Sarlinova и соавт., 2016 [34]; S. Tayel и соавт., 2018 [55]; F. Yong и соавт., 2013 [56]), стул (S. Bastaminejad и соавт., 2017 [13]; P. Chang и соавт., 2016 [31]), экзосомы сыворотки (H. Ogata-Kawata и соавт., 2014 [26]) и ткань (L. Li и соавт., 2016 [27]; P. Chang и соавт., 2016 [31]; S. Eslamizadeh и соавт., 2018 [50]).

Некоторые авторы проводили параллельный анализ в нескольких типах образцов. Следует отметить, что подгруппы исследований, в которых использовались образцы, отличные от крови, в синтез не включались.

Большинство исследований сфокусировано на диагностической точности одиночных микроРНК (например, miRNA-21 и miRNA-92a). В то же время в нескольких работах специально оценивались диагностические панели, включающие несколько микроРНК: B. Pastor-Navarro и соавт., 2020 (тетра-панель) [28], S. Guo и соавт., 2018 (панель из 5 микроРНК) [36], Y. Shi и соавт., 2021 (панель из 4 экзосомальных микроРНК) [46]. В исследовании M. Giráldez и соавт., 2013, выполнен полногеномный профильный анализ с последующей валидацией отдельных маркеров [20].

Состав контрольных групп варьировал:

- в качестве контроля в 41 (85,4 %) исследовании привлекались здоровые добровольцы;
- в ряде исследований контрольная группа включала пациентов с доброкачественными образованиями (аденомами) (X. Jin и соавт., 2020 [42]; S. Guo и соавт., 2018 [36]; A. Zaki и соавт., 2022 [47]) или другими неонкологическими заболеваниями (R. Nonaka и соавт., 2014 [53]);
- некоторые авторы использовали смешанные контрольные группы, включавшие как здоровых лиц, так и пациентов с иной патологией (E. Ng и соавт., 2009 [29]; L. Li и соавт., 2016 [27]).

Отмечен значительный разброс в размерах как исследуемых, так и контрольных групп. Численность последних варьировала от 12 (M. Eldaly и соавт., 2020 [51]) до 585 (L. Li и соавт., 2016 [27]) лиц. Общая численность пациентов с КРР варьировала от 25 (N. Karimi и соавт., 2019 [25]) до 597 (L. Li и соавт., 2016 [27]). Средняя численность групп составила 130 пациентов.

Включенные исследования различались по ключевым методологическим параметрам, в том числе дизайну (преимущественно исследования типа «случай – контроль»), типу исследуемого биоматериала и характеристикам исследуемых когорт (см. таблицы в приложениях Д и Е). Данная вариабельность сопровождалась статистической гетерогенностью результатов сетевого метаанализа по AUC ($I^2 = 74,8 \%$).

Результаты оценки риска систематической ошибки представлены в приложении Д. Из 48 отобранных исследований 14 имели неопределенный риск систематической ошибки хотя бы в 1 домене. Ни одно исследование не имело высокого риска систематической ошибки. По домену “Patient selection” неопределенный риск имели следующие исследования: G. Basati и соавт., 2014 [11]; B. Wang, Q. Zhang, 2012 [14]; A.F. Ghareib и соавт., 2020 [19]; N. Karimi и соавт., 2019 [25]; B. Pastor-Navarro и соавт., 2020 [28]; M. Sarlinova и соавт., 2016 [34]; A. Sazanov и соавт., 2017 [35]; S. Guo и соавт., 2018 [36]; M. Wikberg и соавт., 2018 [39]; Y. Zhao и соавт., 2019 [43]; Y. Shi и Z. Liu, 2020 [45]; A. Zaki и соавт., 2022 [47]. По домену “Index test(s)” неопределенного риска не имело ни одно исследование. По домену “Reference standart” неопределенный риск имели исследования B. Wang, Q. Zhang, 2012 [14];

Z. Kanaan и соавт., 2012 [24]; N. Karimi и соавт., 2019 [25]; Y. Shi, Z. Liu, 2020 [45]. По домену “Flow and timing” неопределенный риск имели исследования G. Basati и соавт., 2016 [12]; B. Wang, Q. Zhang, 2012 [14].

Данные по оценке риска систематической ошибки представлены в приложении Ж. Данные диагностической ценности микроРНК во включенных в синтез исследованиях приведены в приложении И. В опубликованных результатах выявлено существенное публикационное смещение (приложение К). Оценка гетерогенности в сети доказательств была статистически значимой: $I^2 = 74,8 \%$ (95 % доверительный интервал 53–86,5); $Q = 35,7$; $p < 0,001$ (статистическая гетерогенность по каждой из микроРНК представлена в приложении Л).

Графики сетевого метаанализа по основному и вторичным исходам представлены в приложении М. В качестве референсных микроРНК выбраны miRNA-155 и miRNA-182.

По данным ранжирования (табл. 1), наиболее значимые в диагностическом плане – комбинации микроРНК, содержащие одну из самых распространенных из них – miRNA-21 [58–64]. Также в число лидеров вошли miRNA-760, -221, -1246. Графики обобщения AUC для микроРНК и их панелей представлены на рис. 1.

Таблица 1. Обобщенный рейтинг микроРНК

Table 1. Summary of microRNA ranking

МикроРНК MicroRNA	Площадь под ROC-кривой Area under the ROC curve	Рейтинг Rank
miRNA-21 + miRNA-25 + miRNA-18a + miRNA-22	0,889	1
miRNA-21 + miRNA-92a + miRNA-221	0,799	2
miRNA-21 + miRNA-221 + miRNA-150	0,797	3
miRNA-760	0,774	4
miRNA-221	0,754	5
miRNA-21 + miRNA-29a + miRNA-125b	0,727	6
miRNA-21 + miRNA-92a	0,726	7
miRNA-1246	0,722	8
miRNA-21 + miRNA-26a	0,716	9
miRNA-Let 7c + miRNA-21 + miRNA-26a + miRNA-146a	0,71	10

Обсуждение

Настоящий сетевой метаанализ продемонстрировал диагностический потенциал циркулирующих микроРНК при КРР и позволил провести сравнительную

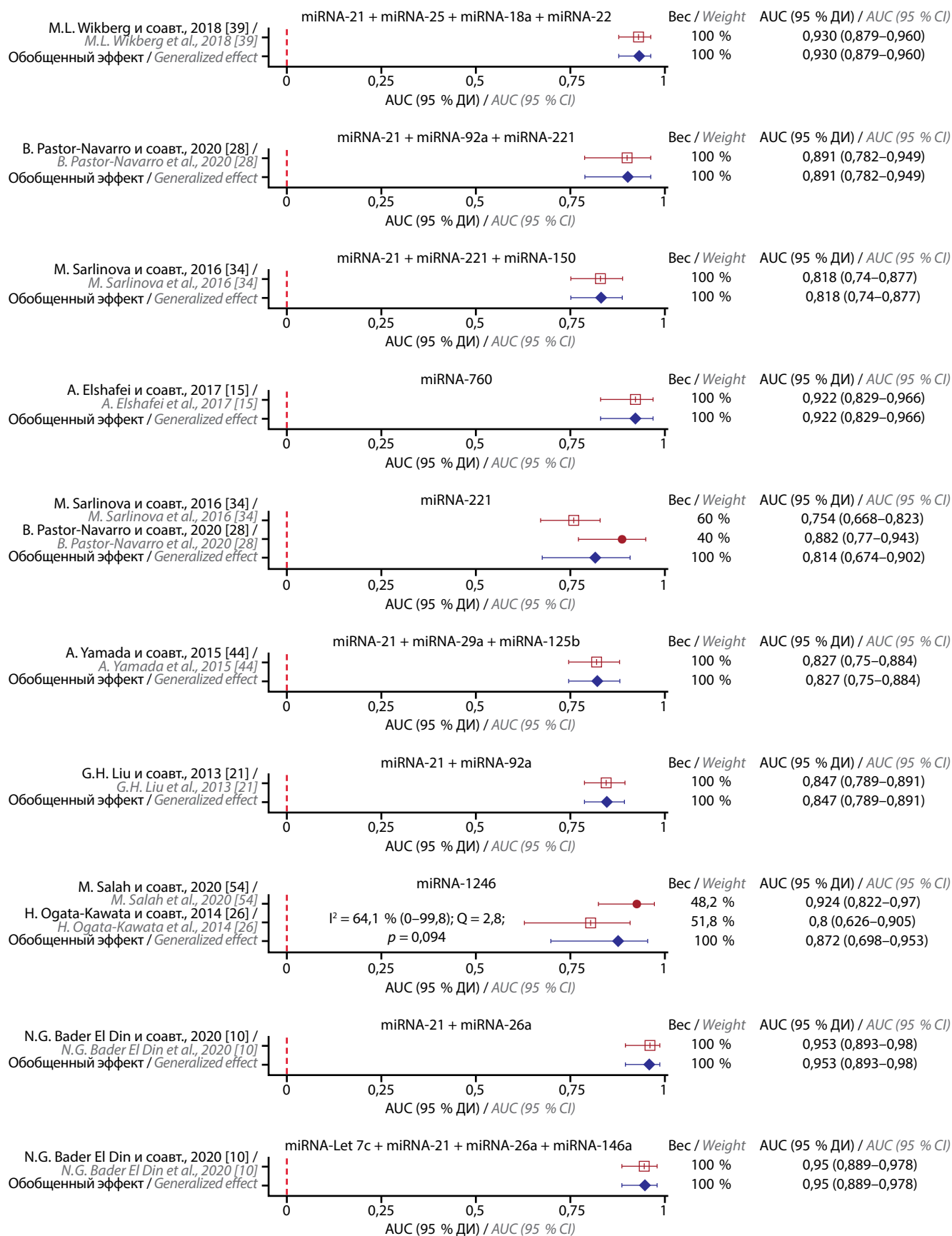


Рис. 1. Площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC) для топ-10 микроРНК и их панелей. ДИ — доверительный интервал

Fig. 1. Area under the ROC curve (AUC) for top-10 microRNAs and microRNA panels. CI — confidence interval

оценку диагностической эффективности различных микроРНК на основе единой метрики — AUC. Полученные результаты подтверждают возможность использования циркулирующих микроРНК в качестве неинвазивных биомаркеров для выявления КРР и показывают, что ряд маркеров обладает сопоставимой или высокой диагностической эффективностью.

Принципиально новый аспект настоящего исследования — применение сетевого метаанализа для сравнительной оценки диагностической эффективности различных микроРНК в рамках единой аналитической модели. Такой подход позволяет интегрировать прямые и косвенные сравнения и сопоставлять диагностические характеристики большого числа маркеров на основе универсальной и клинически интерпретируемой метрики — AUC. Это обеспечивает более системную оценку диагностической роли различных микроРНК и позволяет выделить маркеры, которые могут рассматриваться в качестве кандидатов для формирования диагностических панелей.

Полученные результаты в целом согласуются с ранее опубликованными систематическими обзорами и метаанализами, посвященными диагностической роли циркулирующих микроРНК при КРР. В частности, метаанализ T. Liu и соавт., посвященный циркулирующей miRNA-21, показал умеренную (77 %) чувствительность и специфичность (83 %) с AUC 0,87, что подтвердило диагностическую значимость данного маркера и панелей, включающих miRNA-21 [60].

В метаанализе F. Fathi и соавт., в котором оценивались miRNA-21, -29a и -92a, также продемонстрирована высокая диагностическая способность отдельных микроРНК. Однако в этом исследовании использовался классический попарный метаанализ диагностической точности, что ограничивало возможность прямого сравнения эффективности различных микроРНК в рамках единой модели [65]. Сетевой метаанализ, примененный в настоящем исследовании, в отличие от указанного, позволяет проводить сравнительную оценку диагностической эффективности нескольких маркеров одновременно. Такой подход дает возможность не только подтвердить диагностическую значимость уже известных микроРНК, но и выявить дополнительные маркеры с сопоставимой диагностической эффективностью.

В исследовании J. Xu и соавт. также предпринята попытка сравнительного анализа различных микроРНК. Авторы продемонстрировали преимущество miRNA-21, -23 и -92 по ряду относительных показателей. Однако методология данного исследования в значительной степени опиралась на такие показатели, как отношение рисков (risk ratio) и точность (assigasy), без использования AUC в качестве основного интегрального диагностического показателя [66]. В настоящем метаанализе AUC используется как основной параметр оценки диагностической эффективности, что обеспе-

чивает сопоставимость результатов с классическими метаанализами диагностической точности. Кроме того, в настоящий анализ включен более полный и актуальный массив данных, что повышает надежность и обобщаемость полученных результатов.

В метаанализе S. Khan и соавт. оценивали диагностическую роль панелей микроРНК и показали, что комбинации микроРНК обладают высокой суммарной диагностической точностью. Однако авторы не проводили сравнительный анализ отдельных микроРНК и не решали задачу оптимального отбора маркеров для формирования диагностических панелей [67]. Результаты настоящего исследования дополняют выводы S. Khan и соавт., поскольку позволяют определить микроРНК, обладающие наибольшим диагностическим потенциалом и, соответственно, представляющие интерес для включения в состав диагностических панелей.

Таким образом, в отличие от ранее опубликованных метаанализов, каждый из которых был сосредоточен на ограниченном числе микроРНК, настоящее исследование предлагает более интегрированный подход с расширенным охватом оцениваемых маркеров. Полученные результаты подтверждают диагностическую значимость хорошо изученных микроРНК, таких как miRNA-21 и ее комбинаций с другими микроРНК, и в то же время демонстрируют наличие более широкого спектра потенциальных биомаркеров с сопоставимым диагностическим потенциалом. Дальнейшее уточнение показателей чувствительности и специфичности для отдельных маркеров и их комбинаций позволит более точно определить их клиническую применимость и потенциальную роль в клинической практике.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации его результатов. Во-первых, включенные исследования характеризовались клинической и методологической неоднородностью. Статистическая гетерогенность I^2 для показателя AUC составила 74,8 %, что ограничивает возможность прямого обобщения полученных результатов. Использование модели случайных эффектов и анализ чувствительности позволяют частично снизить влияние этого фактора, однако полностью исключить его невозможно.

Во-вторых, сравнения, проводимые в рамках сетевого метаанализа, носят преимущественно косвенный характер. Несмотря на то что сетевой метаанализ позволяет сопоставлять диагностические тесты, которые не сравнивались напрямую в отдельных исследованиях, такие сравнения подвержены большему риску систематической ошибки по сравнению с прямыми сравнительными исследованиями. Хотя согласованность сети была проверена, потенциальные остаточные смещения, связанные с различиями в популяциях пациентов и методологических подходах между исследованиями, полностью не исключены. Для окончательного

подтверждения преимуществ отдельных микроРНК необходимы проспективные сравнительные исследования с прямым сопоставлением кандидатных маркеров или диагностических панелей в рамках единых когорт пациентов.

Заключение

В результате сетевого метаанализа установлено, что miRNA-21, несмотря на ее широкую представленность в литературе, занимает промежуточное положение среди диагностических маркеров и не относится к числу наиболее эффективных одиночных биомарке-

ров ранней диагностики КРР. Самыми перспективными одиночными кандидатами оказались miRNA-760 и miRNA-221. В то же время наилучшие диагностические характеристики продемонстрировали мультибиомаркерные панели, в большинстве случаев включающие miRNA-21 в сочетании с другими микроРНК. Эти результаты указывают на преимущества комбинированного подхода при разработке диагностических тестов и позволяют рассматривать отдельные микроРНК и их комбинации в составе диагностических панелей в качестве перспективных кандидатов на дальнейшую клиническую валидацию.

Стратегия поиска

1. Для выявления релевантных исследований проведен поиск в базе PubMed с использованием следующих ключевых терминов и медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings, MeSH):
 - a) (Colorectal cancer) OR (Colorectal Neoplasms) OR (Colorectal adenocarcinoma) OR (Colorectal carcinoma) OR (Colorectal malignancy) OR (Colorectal tumor) OR (Colon cancer) OR (Rectal cancer) OR (Colon carcinoma) OR (Colon adenocarcinoma) OR (Rectal carcinoma) OR (Rectal adenocarcinoma) OR (Adenocarcinoma rectum);
 - b) (MicroRNA) OR (miRNA) OR (pri-miRNA) OR (RNA Micro) OR (Primary MicroRNA) OR (Primary miRNA) OR (pre-miRNA) OR (pri miRNA) OR miRNAs OR (Small Temporal RNA) OR stRNA OR (pre miRNA) OR MicroRNAs OR (mature miRNA) OR (precursor miRNA) OR (Small non-coding RNA) OR (sncRNA);
 - c) Sensitivity OR Specificity OR AUC OR (area under curve) OR accuracy;
 - d) (early detection) OR (early diagnosis) OR diagnosis OR diagnostic OR ((disease OR tumor OR cancer OR neoplasm) AND detection) OR screening OR (differential diagnosis) OR (diagnostic confirmation).

a) AND b) AND c) AND d)
2. Для выявления релевантных исследований проведен поиск в базе Embase с использованием следующих ключевых терминов и MeSH:
 - a) colorectal AND (“cancer”/exp OR cancer) OR (colorectal AND (“neoplasms”/exp OR neoplasms)) OR (colorectal AND (“adenocarcinoma”/exp OR adenocarcinoma)) OR (colorectal AND (“carcinoma”/exp OR carcinoma)) OR (colorectal AND (“malignancy”/exp OR malignancy)) OR (colorectal AND (“tumor”/exp OR tumor)) OR ((“colon”/exp OR colon) AND (“cancer”/exp OR cancer)) OR (rectal AND (“cancer”/exp OR cancer)) OR ((“colon”/exp OR colon) AND (“carcinoma”/exp OR carcinoma)) OR ((“colon”/exp OR colon) AND (“adenocarcinoma”/exp OR adenocarcinoma)) OR (rectal AND (“carcinoma”/exp OR carcinoma)) OR (rectal AND (“adenocarcinoma”/exp OR adenocarcinoma)) OR ((“adenocarcinoma”/exp OR adenocarcinoma) AND (“rectum”/exp OR rectum));
 - b) microrna OR mirna OR “pri mirna” OR (rna AND micro) OR (primary AND microrna) OR (primary AND mirna) OR “pre mirna” OR (pri AND mirna) OR mirnas OR (small AND temporal AND rna) OR strna OR (pre AND mirna) OR micrornas OR (mature AND mirna) OR (precursor AND mirna) OR (small AND “non coding” AND rna) OR sncrna;
 - c) “sensitivity”/exp OR sensitivity OR “specificity”/exp OR specificity OR “auc”/exp OR auc OR ((“area”/exp OR area) AND under AND (“curve”/exp OR curve)) OR “accuracy”/exp OR accuracy;
 - d) early AND detection OR (early AND diagnosis) OR diagnosis OR diagnostic OR ((disease OR tumor OR cancer OR neoplasm) AND detection) OR screening OR (differential AND diagnosis) OR (diagnostic AND confirmation).

a) AND b) AND c) AND d)

Диаграмма отбора публикаций

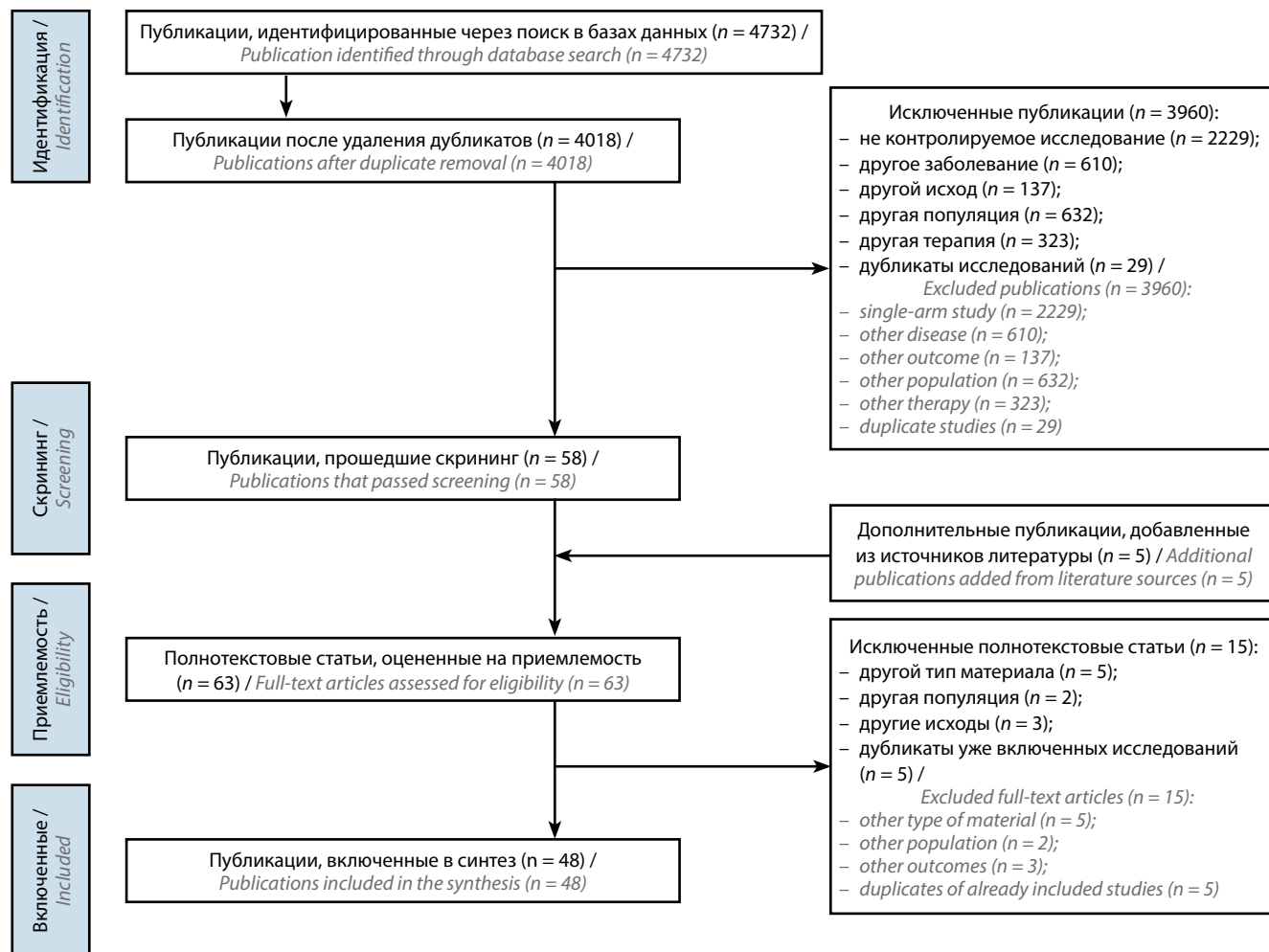


Рис. Б1. Диаграмма отбора публикаций

Fig. Б1. Flow chart of publication selection

Включенные исследования

1. Bader El Din N.G., Ibrahim M.K., El-Shenawy R. et al. MicroRNAs expression profiling in Egyptian colorectal cancer patients. *IUBMB Life* 2020;72(2):275–84. DOI: 10.1002/iub.2164
2. Basati G., Emami Razavi A., Abdi S., Mirzaei A. Elevated level of microRNA-21 in the serum of patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2014;31(10):205. DOI: 10.1007/s12032-014-0205-3
3. Basati G., Razavi A.E., Pakzad I., Malayeri F.A. Circulating levels of the miRNAs, miR-194, and miR-29b, as clinically useful biomarkers for colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016;37(2):1781–8. DOI: 10.1007/s13277-015-3967-0
4. Bastaminejad S., Taherikalani M., Ghanbari R. et al. Investigation of microRNA-21 expression levels in serum and stool as a potential non-invasive biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *Iran Biomed J* 2017;21(2):106–13. DOI: 10.18869/acadpub.ijb.21.2.106
5. Wang B., Zhang Q. The expression and clinical significance of circulating microRNA-21 in serum of five solid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(10):1659–66. DOI: 10.1007/s00432-012-1244-9
6. Elshafei A., Shaker O., Abd El-Motaal O., Salman T. The expression profiling of serum miR-92a, miR-375, and miR-760 in colorectal cancer: an Egyptian study. *Tumour Biol* 2017;39(6):1010428317705765. DOI: 10.1177/1010428317705765
7. Vyshytilova-Faltejskova P., Radova L., Sachlova M. et al. Serum-based microRNA signatures in early diagnosis and prognosis prediction of colon cancer. *Carcinogenesis* 2016;37(10):941–50. DOI: 10.1093/carcin/bgw078
8. Farouk S., Khairy A., Salem A.M. et al. Differential expression of miR-21, miR-23a, and miR-27a, and their diagnostic significance in Egyptian colorectal cancer patients. *Genet Test Mol Biomarkers* 2020;24(12):825–34. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0184
9. Li G., Wang Q., Li Z., Shen Y. Serum miR-21 and miR-210 as promising non-invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(11):832–7. DOI: 10.17235/reed.2020.6801/2019
10. Ghareib A.F., Mohamed R.H., Abd El-Fatah A.R., Saadawy S.F. Assessment of serum microRNA-21 gene expression for diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2020;51(3):818–23. DOI: 10.1007/s12029-019-00306-w
11. Giráldez M.D., Lozano J.J., Ramírez G. et al. Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(6):681–8.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.009
12. Liu G.H., Zhou Z.G., Chen R. et al. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Tumour Biol* 2013;34(4):2175–81. DOI: 10.1007/s13277-013-0753-8
13. Hassan R., Omar M., Shehata M., Raafat M. Role of serum miR-21 and miR-92a in colorectal cancer diagnosis as novel molecular biomarkers. *Int J Cancer Biomed Res* 2021;5(1):95–104. DOI: 10.21608/JCBR.2020.34838.1049
14. Li J., Feng Y., Heng D. et al. Circulating non-coding RNA cluster predicted the tumorigenesis and development of colorectal carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2020;12(22):23047–66. DOI: 10.18632/aging.104055
15. Kanaan Z., Rai S.N., Eichenberger M.R. et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer. *Ann Surg* 2012;256(3):544–51. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318265bd6f
16. Karimi N., Ali Hosseinpour Feizi M., Safaralizadeh R. et al. Serum overexpression of miR-301a and miR-23a in patients with colorectal cancer. *J Chin Med Assoc* 2019;82(3):215–20. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000031
17. Ogata-Kawata H., Izumiya M., Kurioka D. et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One* 2014;9(4):e92921. DOI: 10.1371/journal.pone.0092921
18. Li L., Guo Y., Chen Y. et al. The diagnostic efficacy and biological effects of microRNA-29b for colon cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2016;15(6):772–9. DOI: 10.1177/1533034615604797
19. Pastor-Navarro B., García-Flores M., Fernández-Serra A. et al. A tetra-panel of serum circulating miRNAs for the diagnosis of the four most prevalent tumor types. *Int J Mol Sci* 2020;21(8):2783. DOI: 10.3390/ijms21082783
20. Ng E.K., Chong W.W., Jin H. et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009;58(10):1375–81. DOI: 10.1136/gut.2008.167817
21. Nonaka R., Miyake Y., Hata T. et al. Circulating miR-103 and miR-720 as novel serum biomarkers for patients with colorectal cancer. *Int J Oncol* 2015;47(3):1097–102. DOI: 10.3892/ijo.2015.3064
22. Chang P.Y., Chen C.C., Chang Y.S. et al. MicroRNA-223 and microRNA-92a in stool and plasma samples act as complementary biomarkers to increase colorectal cancer detection. *Oncotarget* 2016;7(9):10663–75. DOI: 10.18632/oncotarget.7119
23. Yang Q., Wang S., Huang J. et al. Serum miR-20a and miR-486 are potential biomarkers for discriminating colorectal neoplasia: a pilot study. *J Cancer Res Ther* 2018;14(7):1572–7. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1198_16
24. Sabry D., El-Deek S.E.M., Maher M. et al. Role of miRNA-210, miRNA-21 and miRNA-126 as diagnostic biomarkers in colorectal carcinoma: impact of HIF-1 α -VEGF signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2019;454(1-2):177–89. DOI: 10.1007/s11010-018-3462-1
25. Sarlinova M., Halasa M., Mistuna D. et al. MiR-21, miR-221 and miR-150 are deregulated in peripheral blood of patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2016;36(10):5449–54. DOI: 10.21873/anticancer.11124
26. Sazanov A.A., Kiselyova E.V., Zakharenko A.A. et al. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients. *J Appl Genet* 2017;58(2):231–7. DOI: 10.1007/s13353-016-0379-9
27. Guo S., Zhang J., Wang B. et al. A 5-serum miRNA panel for the early detection of colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:2603–14. DOI: 10.2147/OTT.S153535
28. Toiyama Y., Takahashi M., Hur K. et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(12):849–59. DOI: 10.1093/jnci/djt101
29. Chen W.Y., Zhao X.J., Yu Z.F. et al. The potential of plasma miRNAs for diagnosis and risk estimation of colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):7092–101. PMID: 26261602.
30. Wikberg M.L., Myte R., Palmqvist R. et al. Plasma miRNA can detect colorectal cancer, but how early? *Cancer Med* 2018;7(5):1697–705. DOI: 10.1002/cam4.1398
31. Liu X., Xu T., Hu X. et al. Elevated circulating miR-182 acts as a diagnostic biomarker for early colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2018;10:857–65. DOI: 10.2147/CMAR.S158016
32. Luo X., Stock C., Burwinkel B., Brenner H. Identification and evaluation of plasma microRNAs for early detection of colorectal cancer. *PLoS One* 2013;8(5):e62880. DOI: 10.1371/journal.pone.0062880
33. Jin X.H., Lu S., Wang A.F. Expression and clinical significance of miR-4516 and miR-21-5p in serum of patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2020;20(1):241. DOI: 10.1186/s12885-020-06715-6

34. Zhao Y.J., Song X., Niu L. et al. Circulating exosomal miR-150-5p and miR-99b-5p as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *Front Oncol* 2019;9:1129. DOI: 10.3389/fonc.2019.01129
35. Yamada A., Horimatsu T., Okugawa Y. et al. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b are promising biomarkers for the early detection of colorectal neoplasia. *Clin Cancer Res* 2015;21(18):4234–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2793
36. Shi Y., Liu Z. Serum miR-92a-1 is a novel diagnostic biomarker for colorectal cancer. *J Cell Mol Med* 2020;24(15):8363–7. DOI: 10.1111/jcmm.15282
37. Shi Y., Zhuang Y., Zhang J. et al. Four circulating exosomal miRNAs as novel potential biomarkers for the early diagnosis of human colorectal cancer. *Tissue Cell* 2021;70:101499. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101499
38. Zaki A., Fawzy A., Akel S.Y. et al. Evaluation of microRNA 92a expression and its target protein bim in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2022;23(2):723–30. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.2.723
39. Zekri A.R., Youssef A.S., Lotfy M.M. et al. Circulating serum miRNAs as diagnostic markers for colorectal cancer. *PLoS One* 2016;11(5):e0154130. DOI: 10.1371/journal.pone.0154130
40. Huang Z., Huang D., Ni S. et al. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010;127(1):118–26. DOI: 10.1002/ijc.25007
41. Eslamizadeh S., Heidari M., Agah S. et al. The role of MicroRNA signature as diagnostic biomarkers in different clinical stages of colorectal cancer. *Cell J* 2018;20(2):220–30. DOI: 10.22074/cellj.2018.5366
42. Eldaly M.N., Metwally F.M., Shousha W.G. et al. Clinical potentials of miR-576-3p, miR-613, NDRG2 and YKL40 in colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(6):1689–95. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.6.1689
43. He H.W., Wang N.N., Yi X.M. et al. Low-level serum miR-24-2 is associated with the progression of colorectal cancer. *Cancer Biomark* 2018;21(2):261–7. DOI: 10.3233/CBM-170321
44. Nonaka R., Nishimura J., Kagawa Y. et al. Circulating miR-199a-3p as a novel serum biomarker for colorectal cancer. *Oncol Rep* 2014;32(6):2354–8. DOI: 10.3892/or.2014.3515
45. Salah M., Shaheen I., El-Shanawany P. et al. Detection of miR-1246, miR-23a and miR-451 in sera of colorectal carcinoma patients: a case-control study in Cairo University hospital. *Afr Health Sci* 2020;20(3):1283–91. DOI: 10.4314/ahs.v20i3.33
46. Tayel S.I., Fouda E.A.M., Gohar S.F. et al. Potential role of MicroRNA 200c gene expression in assessment of colorectal cancer. *Arch Biochem Biophys* 2018;647:41–6. DOI: 10.1016/j.abb.2018.04.009
47. Yong F.L., Law C.W., Wang C.W. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5p for early detection of colorectal cancer. *BMC Cancer* 2013;13:280. DOI: 10.1186/1471-2407-13-280
48. Zhou X., Yang D., Ding X., Xu P. Clinical value of microRNA-135a and MMP-13 in colon cancer. *Oncol Lett* 2021;22(2):583. DOI: 10.3892/ol.2021.12844

Приложение Г Supplement Г

Исследования, не включенные в анализ, и причины не включения

1. Choi H.H., Cho Y.S., Choi J.H. et al. Stool-based miR-92a and miR-144* as noninvasive biomarkers for colorectal cancer screening. *Oncology* 2019;97(3):173–9. DOI: 10.1159/000500639 — другой исход.
2. Hansen T.F., Kjær-Frifeldt S., Christensen R.D. et al. Redefining high-risk patients with stage II colon cancer by risk index and microRNA-21: results from a population-based cohort. *Br J Cancer* 2014;111(7):1285–92. DOI: 10.1038/bjc.2014.409 — другая популяция (II stage).
3. Imaoka H., Toiyama Y., Fujikawa H. et al. Circulating microRNA-1290 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in human colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(10):1879–86. DOI: 10.1093/annonc/mdw279 — другой исход.
4. Kjær-Frifeldt S., Hansen T.F., Nielsen B.S. et al; Danish Colorectal Cancer Group. The prognostic importance of miR-21 in stage II colon cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2012;107(7):1169–74. DOI: 10.1038/bjc.2012.365 — другая популяция (II stage).
5. Koopaie M., Manifar S., Talebi M.M. et al. Assessment of salivary miRNA, clinical, and demographic characterization in colorectal cancer diagnosis. *Transl Oncol* 2024;41:101880. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101880 — другой тип материала.
6. Rapado-González Ó., Majem B., Álvarez-Castro A. et al. A Novel saliva-based miRNA signature for colorectal cancer diagnosis. *J Clin Med* 2019;8(12):2029. DOI: 10.3390/jcm8122029 — другой тип материала.
7. Roman-Canal B., Tarragona J., Moiola C.P. et al. EV-associated miRNAs from peritoneal lavage as potential diagnostic biomarkers in colorectal cancer. *J Transl Med* 2019;17(1):208. DOI: 10.1186/s12967-019-1954-8 — другой тип материала.
8. Staiteieh S.A., Akil L., Al Khansa R. et al. Study of microRNA expression profiling as biomarkers for colorectal cancer patients in Lebanon. *Mol Clin Oncol* 2022;16(2):39. DOI: 10.3892/mco.2021.2473 — другой тип материала.
9. Wang J.Y., Wang C.L., Wang X.M., Liu F.J. Comprehensive analysis of microRNA/mRNA signature in colon adenocarcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(9):2114–29. PMID: 28537673 — другой тип материала.
10. Zhang J., Raju G.S., Chang D.W. et al. Global and targeted circulating microRNA profiling of colorectal adenoma and colorectal cancer. *Cancer* 2018;124(4):785–96. DOI: 10.1002/cnrc.31062 — другой исход.

Характеристика дизайна включенных исследований

Таблица Д1. Характеристика дизайна включенных исследований

Table Д1. Design characteristics of the included studies

Источник Source	Период исследования Study period	Рандоми- зированное контролируемое исследование Randomized controlled study	Случай— контроль Case— control	Когортное Cohort	Контрольная группа Control group	Материал Material
N.G. Bader El Din et al., 2020 [10]	—	—	+	—	45 здоровых добровольцев 45 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
G. Basati et al., 2014 [11]	2012–2013	—	+	—	40 здоровых добровольцев 40 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
G. Basati et al., 2016 [12]	2011–2012	—	+	—	55 здоровых добровольцев 55 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
S. Bastaminejad et al., 2017 [13]	2014–2015	—	+	—	40 здоровых добровольцев 40 healthy volunteers	Сыворотка крови, стул Serum, stool
B. Wang, Q. Zhang, 2012 [14]	2011	—	+	—	39 здоровых добровольцев 39 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
A. Elshafei et al., 2017 [15]	—	—	+	—	27 здоровых добровольцев 27 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
P. Vychytilova-Faltejskova et al., 2016 [16]	2010–2014	—	+	—	276 здоровых добровольцев 276 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
S. Farouk et al., 2020 [17]	2017–2019	—	+	—	35 здоровых добровольцев 35 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
G. Li et al., 2020 [18]	2017–2018	—	+	—	20 здоровых добровольцев 20 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
A. F. Ghareib et al., 2020 [19]	—	—	+	—	48 здоровых добровольцев 48 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
M. D. Giráldez et al., 2013 [20]	2009–2010	—	+	—	73 здоровых добровольца 73 healthy volunteers	Плазма крови Plasma
G. H. Liu et al., 2013 [21]	2006–2008	—	+	—	80 здоровых добровольцев 80 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
R. Hassan et al., 2021 [22]	2018	—	—	+	20 здоровых добровольцев 20 healthy volunteers	Плазма крови Plasma
J. Li et al., 2020 [23]	2014–2015	—	+	—	585 здоровых добровольцев и 19 пациентов с аденомой 585 healthy volunteers and 19 patients with adenoma	Плазма крови Plasma
Z. Kanaan et al., 2012 [24]	—	—	+	—	50 пациентов без колорек- тального рака 50 patients without colorectal cancer	Плазма крови Plasma
N. Karimi et al., 2019 [25]	—	—	+	—	13 здоровых добровольцев 13 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
H. Ogata-Kawata et al., 2014 [26]	2003–2004, 2009, 2011	—	+	—	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Экзосомы сыво- ротки Serum exosomes

Продолжение табл. Д1
Continuation of table Д1

Источник Source	Период исследования Study period	Рандоми- зированное контролируемое исследование Randomized controlled study	Случай— контроль Case— control	Когортное Cohort	Контрольная группа Control group	Материал Material
L. Li et al., 2016 [27]	2013–2014	—	+	—	400 здоровых добровольцев 400 healthy volunteers	Плазма крови, ткань Plasma, tissue
B. Pastor-Navarro et al., 2020 [28]	2011–2017	—	+	—	45 здоровых добровольцев 45 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
E.K. Ng et al., 2009 [29]	—	—	+	—	Здоровые добровольцы, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника и раком желудка Healthy volunteers, patients with inflammatory diseases of the intestinal tract and stomach cancer	Плазма крови Plasma
R. Nonaka et al., 2015 [30]	2011–2013	—	+	—	32 пациента без рака 32 patients without cancer	Сыворотка крови Serum
P.Y. Chang et al., 2016 [31]	2012–2013	—	+	—	Здоровые добровольцы с отрицательной колоноскопией Healthy volunteers with negative colonoscopy	Плазма крови, стул, ткань Plasma, stool, tissue
Q. Yang et al., 2018 [32]	—	—	+	—	33 здоровых добровольца 33 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
D. Sabry et al., 2019 [33]	2013–2016	—	+	—	101 донор без новообразований 101 donors without neoplasms	Цельная кровь, сыворотка крови Whole blood, serum
M. Sarlinova et al., 2016 [34]	—	—	+	—	80 здоровых добровольцев 80 healthy volunteers	Цельная кровь Whole blood
A.A. Sazanov et al., 2016 [35]	—	—	+	—	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Плазма крови Plasma
S. Guo et al., 2018 [36]	2013–2014	—	+	—	Здоровые добровольцы и пациенты с аденомами Healthy volunteers and patients with adenomas	Сыворотка крови Serum
Y. Toiyama et al., 2013 [37]	2005–2010	—	+	—	53 здоровых добровольца 53 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
W.-Y. Chen et al., 2015 [38]	2007–2008	—	+	—	79 добровольцев без рака 79 volunteers without cancer	Плазма крови Plasma
M.L. Wikberg et al., 2018 [39]	2010–2012	—	—	+	134 здоровых донора (соотношение 2:1) 134 healthy donors (ratio 2:1)	Плазма крови Plasma
X. Liu et al., 2018 [40]	—	—	+	—	Здоровые добровольцы и пациенты с аденомой Healthy volunteers and patients with adenoma	Плазма крови Plasma
X. Luo et al., 2013 [41]	—	—	+	—	Добровольцы без новообразований Volunteers without neoplasms	Плазма крови Plasma

Окончание табл. Д1

End of table Д1

Источник Source	Период исследования Study period	Рандоми- зированное контролируемое исследование Randomized controlled study	Случай— контроль Case— control	Когортное Cohort	Контрольная группа Control group	Материал Material
X.H. Jin et al., 2020 [42]	2016	—	+	—	50 здоровых добровольцев и 65 пациентов с аденомой 50 healthy volunteers and 65 patients with adenoma	Сыворотка крови Serum
Y.J. Zhao et al., 2019 [43]	2017–2018	—	+	—	153 здоровых донора и 20 пациентов с доброкачественными заболеваниями 153 healthy volunteers and 20 patients with benign diseases	Сыворотка крови Serum
A. Yamada et al., 2015 [44]	2012–2014	—	+	—	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
Y. Shi et al., 2020 [45]	—	—	+	—	68 здоровых добровольцев 68 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
Y. Shi et al., 2021 [46]	—	—	+	—	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
A. Zaki et al., 2022 [47]	2016–2018	—	+	—	15 здоровых добровольцев и 15 пациентов с аденомой 15 healthy volunteers and 15 patients with adenoma	Плазма крови Plasma
A.R. Zekri et al., 2016 [48]	2011–2014	—	+	—	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
Z. Huang et al., 2010 [49]	—	—	+	—	59 здоровых добровольцев 59 healthy volunteers	Плазма крови Plasma, tissue
S. Eslamizadeh et al., 2018 [50]	—	—	+	—	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Плазма крови, ткань Plasma, tissue
M.N. Eldaly et al., 2020 [51]	2016–2017	—	+	—	12 здоровых добровольцев 12 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
H.W. He et al., 2018 [52]	2014–2015	—	+	—	68 здоровых добровольцев 68 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
R. Nonaka et al., 2014 [53]	2011–2013	—	+	—	Пациенты с паховой грыжей или желчнокаменной болезнью Patients with inguinal hernia or gallstones	Сыворотка крови Serum
M. Salah et al., 2020 [54]	—	—	+	—	30 здоровых добровольцев 30 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum
S.I. Tayel et al., 2018 [55]	—	—	+	—	30 здоровых добровольцев 30 healthy volunteers	Цельная кровь Whole blood
F.L. Yong et al., 2013 [56]	2011–2013	—	+	—	—	Цельная кровь Whole blood
X. Zhou et al., 2021 [57]	2015–2017	—	+	—	120 здоровых добровольцев 120 healthy volunteers	Сыворотка крови Serum

Характеристика популяций включенных исследований

Источник Source	n	Возраст, лет Age, years	Мужчины, %, Males, %	Куриль- щики, n Smokers, n	Размер опу- холи, см, n Tumor size, cm, n		TNM-стадия, % TNM stage, %				Локализация опухоли (кишка), % Tumor site (intestine), %							Метастазы в ЛУ, n (%) LN metastases, n (%)
					<3	>3	I	II	III	IV	Сл Bl	ВОб AC	ПОб TC	НОб DC	С S	Пр R	Несколько отделов Several segments	
N. G. Bader El Din et al., 2020 [10];	84																	
скрининговая группа screening group		46,7 ± 10,3*	54,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	37,5	–
валидационная группа validation group		45,9 ± 9,8*	51,7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	43	–	–
G. Basati et al., 2014 [11]	40	55,35 ± 10,13*	52,4	8	46	–	22,4	17,6	12,4	47,6	–	–	–	–	–	–	–	–
G. Basati et al., 2016 [12]	55	58,52 ± 10,02*	55	10	–	–	14,5	18	22	31	–	–	–	–	–	–	–	–
S. Bastaminejad et al., 2017 [13]	40	54*	52,5	–	–	–	27,5	4	15	17,5	–	–	–	–	–	45	–	–
B. Wang, Q. Zhang, 2012 [14]	32	63 (45–80) **	53,1	–	–	–	I–II: 59,4		III–IV: 40,6		–	–	–	–	–	–	–	32 (пол. 40,6; отр. 59,4) 32 (pos. 40,6; neg. 59,4)
A. Elshafei et al., 2017 [15]	64	51,4 ± 12,2* (межквартиль- ный размах 30–73) 51,4 ± 12,2* (interquartile range 30–73)	71,9	–	–	–	–	–	32,8	17,2	7,81	28,1	–	28,1	28,1	–	–	–
P. Vychytilova- Faltejskova et al., 2016 [16]	427	65*	55,5	–	–	–	19,9	29	26,2	24,8	–	–	–	–	–	–	–	–
S. Farouk et al., 2020 [17]	35	50 (38–63) **	60	17	–	–	–	–	–	–	18	–	–	–	9	6	–	–

Продолжение табл. E1
Continuation of table E1

Источник Source	n	Возраст, лет Age, years	Мужчины, % Males, %	Куриль- щики, n Smokers, n	Размер опу- холи, см, n Tumor size, cm, n		TNM-стадия, % TNM stage, %				Локализация опухоли (кишка), % Tumor site (intestine), %						Метастазы в ЛУ, n (%) L/N metastases, n (%)
					<3	>3	I	II	III	IV							
G. Li et al., 2020 [18]	40	—	45	—	—	—	25	12,5	45	17,5	—	—	—	—	—	—	14 (35)
A.F. Ghareib et al., 2020 [19]	48	55,2 ± 7,9*	66,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
M.D. Giraldez et al., 2013 [20]:		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KPP CRC	63	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
АД AD	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
валидационная группа validation group	42	—	—	—	—	—	19	31	38	12	—	—	—	—	—	—	—
G.H. Liu et al., 2013 [21]:																	
KPP CRC	200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
АД AD	50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
KPP CRC	200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
R. Hassan et al., 2021 [22]	52	52,67 ± 10,7*	63,5	12	—	—	28,8	32,7	23,1	15,4	—	—	—	—	—	—	—
J. Li et al., 2020 [23]	597 (KPP) 597 (CRC)	62,89*	63	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Z. Kanaan, 2012 [24]	66	60 ± 11*	52,3	—	—	—	10,6	13,6	27,3	7,6	—	—	—	—	—	7,6	—
N. Karimi et al., 2019 [25]	25	58,7*	60	—	—	—	0	48	52	0	20	—	—	—	20	24	—

Продолжение табл. E1
Continuation of table E1

Источник Source	n	Возраст, лет Age, years	Мужчины, % Males, %	Куриль- щики, n Smokers, n	Размер опу- холи, см, n Tumor size, cm, n		TNM-стадия, % TNM stage, %				Локализация опухоли (кишка), % Tumor site (intestine), %							Метастазы в ЛУ, n (%) L/N metastases, n (%)
					<3	>3	I	II	III	IV	Сл Bl	ВОб AC	ПОб TC	НОб DC	С S	Пр R	Несколько отделов Several segments	
H. Ogata- Kawata et al., 2014 [26]:																		
основная группа main group	88	52,9 (I стадия) – 56,9 (IV стадия) *	62,5	–	–	–	22,7	22,7	40,9	13,6	–	–	–	–	–	–	–	–
валидационная группа validation group	13	45–70***	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
L. Li et al., 2016 [27]	200	66,3 ± 11,8*	67,5	–	46	154	30,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	72 (36)
B. Pastor- Navarro et al., 2020 [28]	27	70,5 (43–86) **	67	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
E. K. Ng et al., 2009 [29]	130 (KPP) 130 (CRC)	71*	52	–	–	–	4,6	26,2	17,7	20,8	–	–	–	–	–	–	–	–
R. Nonaka et al., 2015 [30]:																		
KPP CRC	84	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
контроль control	32	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
P.Y. Chang et al., 2016 [31]:																		
KPP CRC	291	62,3 ± 11,8*	53,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
контроль control	452	61,1 ± 3,8 (кал), 61 ± 3,8 (П) * 61,1 ± 3,8 (stool), 61 ± 3,8 (P) *	58	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Продолжение табл. E1
Continuation of table E1

Источник Source	n	Возраст, лет Age, years	Мужчины, %, Males, %	Куриль- щики, n Smokers, n	Размер опу- холи, см, n Tumor size, cm, n		TNM-стадия, % TNM stage, %				Локализация опухоли (кишка), % Tumor site (intestine), %						Метастазы в ЛУ, n (%) LN metastases, n (%)
					<3	>3	I	II	III	IV	Сл Bl	ВОБ AC	ПОБ TC	НОБ DC	С S	Пр R	
валидационная группа validation group	124	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Q. Yang et al., 2018 [32]	46	60,67 ± 12,49*	73,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D. Sabry et al., 2019 [33]:							11,4	4	34,3	4,3							
АДК ADC	35	51,97 ± 12,18*	54,3	—	—	—					—	31,4	8,6	62,9	—	—	17 (48,6)
АД AD	51	49,59 ± 13,99*	66,7	—	—	—					—	27,5	19,6	70,6	—	—	—
M. Sarlinova et al., 2016 [34]	71	66,5 ± 9,7*	64,8	—	—	—	28,2	12,7	31	25,4	—	—	—	—	—	—	—
A. A. Sazanov et al., 2016 [35]	31 (П), 34 (слюна) 31 (Р), 34 (saliva)	—	~48 (П) ~48 (Р)	—	—	—	0	19 (П) 19 (Р)	52 (П) 52 (Р)	29 (П) 29 (Р)	—	—	—	(ДО) (DP)	—	—	—
S. Guo et al., 2018 [36]:							16,1	29,5	34,6	15,2					54,8		
KPP CRC	217	~59,3	~60,4	—	—	—					—	—	—	—	—	—	—
аденоматозный полип adenomatous polyp	168	~58,2	~59,5	—	—	—					—	—	—	—	—	—	—
К C	190	~47,4*	~56,8	—	—	—					—	—	—	—	—	—	—
Y. Toiyama et al., 2013 [37]	186	67*	57	—	—	—	—	—	—	22	—	—	—	—	—	—	80 (43)

Продолжение табл. E1
Continuation of table E1

Источник Source	n	Возраст, лет Age, years	Мужчины, % Males, %	Куриль- щики, n Smokers, n	Размер опу- холи, см, n Tumor size, cm, n		TNM-стадия, % TNM stage, %				Локализация опухоли (кишка), % Tumor site (intestine), %						Метастазы в ЛУ, n (%) LN metastases, n (%)
					<3	>3	I	II	III	IV	Сл Bl	ВОб AC	ПОб TC	НОб DC	С S	Пр R	
W.-Y. Chen et al., 2015 [38]	100	58,91 (27–81) **	60	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	63	43 (43)
M.L. Wikberg et al., 2018 [39]	67	–	49	–	–	–	15	31	22	31	–	–	–	–	–	–	–
X. Liu et al., 2018 [40]	50 (ВФ) 50 (VP)	57,1 ± 7,7*	68	–	–	–	100	0	0	0	–	–	–	–	–	36	14
X. Luo et al., 2013 [41]	130 (КРР) 130 (CRC)	67,1 ± 11*	53,8	–	–	–	30	28,5	35,4	6,2	–	–	–	–	–	–	–
X. H. Jin et al., 2020 [42]	80 (КРР) 80 (CRC)	50,9 ± 9,5*	47,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	40 (–)
Y.J. Zhao et al., 2019 [43]	165	–	66,7	–	52	63	9,7	33,9	30,9	22,4	–	–	–	–	–	61,8	88 (53,3)
A. Yamada et al., 2015 [44]	160	68 (37–86) **	68,4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Y. Shi et al., 2020 [45]	148	–	45,3	–	–	–	–	–	5	5	–	–	–	–	–	84	72 (48,6)
Y. Shi et al., 2021 [46]	100	–	–	–	–	–	20	2	36	12	–	–	–	–	–	–	–
A. Zaki et al., 2022 [47]	54	50,7 ± 15*	51,9	–	Средний 7,8 ± 2,5 Mean 7,8 ± 2,5		–	–	–	–	–	–	–	–	–	33,3	–
A. R. Zekri et al., 2016 [48]	130	51 ± 10 (ОБ) * 51 ± 10 (ТС) *	60 (ОБ) 60 (ТС)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Z. Huang et al., 2010 [49]	120 (КРР) 120 (CRC)	61 ± 11*	42,5	–	–	–	22,5	20,8	31,7	8,3	–	–	–	–	–	45,8	40 (–)
S. Eslamizadeh et al., 2018 [50]	74	49,6 (29–84) **	64,9	–	41	33	0	52,7	40,5	6,8	–	–	–	–	–	47	46 (62,2)

Окончание табл. E1
End of table E1

Источник Source	n	Возраст, лет Age, years	Мужчины, %, Males, %	Куриль- щики, n Smokers, n	Размер опу- холи, см, n Tumor size, cm, n		TNM-стадия, % TNM stage, %				Локализация опухоли (кишка), % Tumor site (intestine), %						Метастазы в ЛУ, n (%) LN metastases, n (%)
					<3	>3	I	II	III	IV	Сл Bl	ВОб AC	ПОб TC	НОб DC	С S	Пр R	
M.N. Eldaly et al., 2020 [51]	60	45,77*	53,3	–	–	–	13,04	34,78	39,14	13,04	–	–	–	–	–	65,22	– (пол. 56,52; отр. 43,48) – (pos. 56,52; neg. 43,48)
H.W. He et al., 2018 [52]	228	50–65***	~60,5	68	–	–	24,6	18,4	16,7	10,1	–	–	–	–	–	–	–
R. Nonaka et al., 2014 [53]	KPR 84, K 32 CRC 84, C 32	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M. Salah et al., 2020 [54]	37	49,1 ± 16,42*	40,5	–	–	–	0	24,3	75,7	0	–	–	–	–	–	–	–
S.I. Tavel et al., 2018 [55]	30	51,9 ± 15,1*	40	–	–	–	0	23,3	36,7	40	–	36,7	–	33,3	–	30	–
F.L. Yong et al., 2013 [56]	112	64,4 ± 9*	59,8	–	–	–	22,3	28,6	27,7	21,4	–	–	–	–	–	35,7	–
X. Zhou et al., 2021 [57]	117	54,3 ± 8,2*	66,67	64	–	–	–	35,9	41,9	22,2	–	–	–	–	–	–	85 (72,6)

*Среднее значение ± стандартное отклонение.

**Медиана (межквартильный размах).

***Min.–max.

Примечание. Сл – слепая; ВОб – восходящая ободочная; ПОб – поперечная ободочная; НОб – нисходящая ободочная; С – сигмовидная; Пр – прямая; ЛУ – лимфатический узел; пол. – положительный; отр. – отрицательный; КРР – колоректальный рак; АД – аденома; П – плазма; АДК – аденокарцинома; ДО – дистальный отдел; ВФ – валидационная фаза; ОВ – обучающая выборка.

*Mean ± standard deviation.

**Median (interquartile range).

***Min–max.

Note. Bl – blindgut; AC – ascending colon; TC – transverse colon; DC – descending colon; S – sigmoid; R – rectum; LN – lymph node; pos. – positive; neg. – negative; CRC – colorectal cancer; AD – adenoma; P – plasma; ADC – adenocarcinoma; DP – distal paris; VP – validation phase; TS – training sample.

Оценка риска систематической ошибки

Таблица Ж1. Результаты оценки исследований с помощью Опросника для оценки качества исследований диагностической точности 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2, QUADAS-2)

Table Ж1. Results of study evaluation using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2)

Источник Source	Отбор пациентов Patient selection	Изучаемый(е) тест(ы) Index test(s)	Референсный тест Reference standart	Поток и время Flow and timing
N.G. Bader El Din et al., 2020 [10]	(+)	(+)	(+)	(+)
G. Basati et al., 2014 [11]	(!)	(+)	(+)	(+)
G. Basati et al., 2016 [12]	(+)	(+)	(+)	(!)
S. Bastaminejad et al., 2017 [13]	(+)	(+)	(+)	(+)
B. Wang, Q. Zhang, 2012 [14]	(!)	(+)	(!)	(!)
A. Elshafei et al., 2017 [15]	(+)	(+)	(+)	(+)
P. Vychytilova-Faltejskova et al., 2016 [16]	(+)	(+)	(+)	(+)
S. Farouk et al., 2020 [17]	(+)	(+)	(+)	(+)
G. Li et al., 2020 [18]	(+)	(+)	(+)	(+)
A.F. Ghareib et al., 2020 [19]	(!)	(+)	(+)	(+)
M.D. Giráldez et al., 2013 [20]	(+)	(+)	(+)	(+)
G.H. Liu et al., 2013 [21]	(+)	(+)	(+)	(+)
R. Hassan et al., 2021 [22]	(+)	(+)	(+)	(+)
J. Li et al., 2020 [23]	(+)	(+)	(+)	(+)
Z. Kanaan et al., 2012 [24]	(+)	(+)	(!)	(+)
N. Karimi et al., 2019 [25]	(!)	(+)	(!)	(+)
H. Ogata-Kawata et al., 2014 [26]	(+)	(+)	(+)	(+)
L. Li et al., 2016 [27]	(+)	(+)	(+)	(+)
B. Pastor-Navarro et al., 2020 [28]	(!)	(+)	(+)	(+)
E.K. Ng et al., 2009 [29]	(+)	(+)	(+)	(+)
R. Nonaka et al., 2015 [30]	(+)	(+)	(+)	(+)
P.Y. Chang et al., 2016 [31]	(+)	(+)	(+)	(+)
Q. Yang et al., 2018 [32]	(+)	(+)	(+)	(+)
D. Sabry et al., 2019 [33]	(+)	(+)	(+)	(+)
M. Sarlinova et al., 2016 [34]	(!)	(+)	(+)	(+)
A.A. Sazanov et al., 2016 [35]	(!)	(+)	(+)	(+)
S. Guo et al., 2018 [36]	(!)	(+)	(+)	(+)
Y. Toiyama et al., 2013 [37]	(+)	(+)	(+)	(+)
W.-Y. Chen et al., 2015 [38]	(+)	(+)	(+)	(+)
M.L. Wikberg et al., 2018 [39]	(!)	(+)	(+)	(+)
X. Liu et al., 2018 [40]	(+)	(+)	(+)	(+)

Окончание табл. Ж1
End of table Ж1

Источник Source	Отбор пациентов Patient selection	Исследуемый(е) тест(ы) Index test(s)	Референсный тест Reference standart	Поток и время Flow and timing
X. Luo et al., 2013 [41]	(+)	(+)	(+)	(+)
X.H. Jin et al., 2020 [42]	(+)	(+)	(+)	(+)
Y.J. Zhao et al., 2019 [43]	(!)	(+)	(+)	(+)
A. Yamada et al., 2015 [44]	(+)	(+)	(+)	(+)
Y. Shi et al., 2020 [45]	(!)	(+)	(!)	(+)
Y. Shi et al., 2021 [46]	(+)	(+)	(+)	(+)
A. Zaki et al., 2022 [47]	(!)	(+)	(+)	(+)
A.R. Zekri et al., 2016 [48]	(+)	(+)	(+)	(+)
Z. Huang et al., 2010 [49]	(+)	(+)	(+)	(+)
S. Eslamizadeh et al., 2018 [50]	(+)	(+)	(+)	(+)
M.N. Eldaly et al., 2020 [51]	(+)	(+)	(+)	(+)
H.W. He et al., 2018 [52]	(+)	(+)	(+)	(+)
R. Nonaka et al., 2014 [53]	(+)	(+)	(+)	(+)
M. Salah et al., 2020 [54]	(+)	(+)	(+)	(+)
S.I. Tayel et al., 2018 [55]	(+)	(+)	(+)	(+)
F.L. Yong et al., 2013 [56]	(+)	(+)	(+)	(+)
X. Zhou et al., 2021 [57]	(+)	(+)	(+)	(+)
(+)	Низкий риск Low risk			
(-)	Высокий риск High rick			
(!)	Неопределенный риск Unclear risk			

Оценка диагностического качества микроРНК в отобранных исследованиях

Таблица И1. Данные диагностической ценности микроРНК

Table И1. Data on the diagnostic value of microRNA

Источник Source	МикроРНК MicroRNA	Логит AUC Logit AUC	CO (логит AUC) SE (logit AUC)
N.G. Bader El Din et al., 2020 [10]	miRNA-Let 7c	1,774	0,286
	miRNA-21	2,683	0,396
	miRNA-26a	2,415	0,357
	miRNA-146a	1,418	0,259
	miRNA-Let 7c + miRNA-146a	2,041	0,312
	miRNA-21+ miRNA-26a	3,009	0,454
	miRNA-Let 7c + miRNA-21 + miRNA-26a + miRNA-146a	2,944	0,441
G. Basati et al., 2014 [11]	miRNA-21	1,901	0,361
G. Basati et al., 2016 [12]	miRNA-194	1,735	0,292
	miRNA-29b	1,901	0,307
S. Bastaminejad et al., 2017 [13]	miRNA-21	1,283	0,304
B. Wang, Q. Zhang, 2012 [14]	miRNA-21	1,735	0,366
A. Elshafei et al., 2017 [15]	miRNA-92a	1,688	0,347
	miRNA-375	1,272	0,311
	miRNA-760	2,470	0,454
P. Vychytilova-Faltejskova et al., 2016 [16]	miRNA-23a 3p + miRNA-27a 3p + miRNA-142 5p + miRNA-376c 3p	2,470	0,240
S. Farouk et al., 2020 [17]	miRNA-21	2,122	0,417
	miRNA-23a	2,060	0,408
	miRNA-27a	0,686	0,291
G. Li et al., 2020 [18]	miRNA-21	1,840	0,435
	miRNA-210	1,503	0,394
A.F. Ghareib et al., 2020 [19]	miRNA-21	2,752	0,451
M.D. Giráldez et al., 2013 [20]	miRNA-18a	0,847	0,257
	miRNA-19a	1,099	0,269
	miRNA-19b	1,046	0,266
	miRNA-15b	0,895	0,259
	miRNA-29a	0,944	0,261
	miRNA-335	0,847	0,257
	miRNA-19a + miRNA-19b	1,516	0,297
	miRNA-19a + miRNA-19b + miRNA-15b	1,516	0,297

Продолжение табл. И1
Continuation of table И1

Источник Source	МикроРНК MicroRNA	Логит AUC Logit AUC	СО (логит AUC) SE (logit AUC)
G.H. Liu et al., 2013 [21]	miRNA-21	1,399	0,184
	miRNA-92a	1,301	0,179
G.H. Liu et al., 2013 [21]	miRNA-21 + miRNA-92a	1,711	0,200
R. Hassan et al., 2021 [22]	miRNA-21	3,749	0,904
	miRNA-92a	4,701	1,421
J. Li et al., 2020 [23]:			
train	miRNA-20b 5p + miRNA-329 3p + miRNA-374b 5p + miRNA-503 5p + XLOC-001120 + ENSG00000243766.2	5,517	1,079
test	miRNA-20b 5p + miRNA-329 3p + miRNA-374b 5p + miRNA-503 5p + XLOC-001120 + ENSG00000243766.2	3,032	0,143
Z. Kanaan et al., 2012 [24]	miRNA-21	2,314	0,596
N. Karimi et al., 2019 [25]	miRNA-23a	2,091	0,808
	miRNA-301a	1,658	0,702
H. Ogata-Kawata et al., 2014 [26]	miRNA-1246	1,386	0,445
	miRNA-23a	NA	NA
	miRNA-21	NA	NA
	miRNA-150	NA	NA
	miRNA-Let 7a	NA	NA
	miRNA-223	NA	NA
	miRNA-1229	NA	NA
L. Li et al., 2016 [27]	miRNA-29b	1,062	0,111
B. Pastor-Navarro et al., 2020 [28]	miRNA-21	2,351	0,461
	miRNA-92a	1,444	0,344
	miRNA-29a	0,319	0,286
	miRNA-210	0,545	0,291
	miRNA-221	2,012	0,408
	miRNA-200c	0,189	0,284
	отсутствие miRNA-155 absence of miRNA-155	1,374	0,338
	miRNA-21 + miRNA-92a + miRNA-221	2,101	0,421
E.K. Ng et al., 2009 [29]	miRNA-92	2,041	0,297
	miRNA-17 3p	0,930	0,222
R. Nonaka et al., 2015 [30]	miRNA-103	0,672	0,252
	miRNA-720	0,532	0,248
	miRNA-21	0,731	0,254
P.Y. Chang et al., 2016 [31]:			
train	miRNA-92a	1,607	0,265
test	miRNA-92a	1,104	0,158

Продолжение табл. И1
Continuation of table И1

Источник Source	МикроРНК MicroRNA	Логит AUC Logit AUC	СО (логит AUC) SE (logit AUC)
Q. Yang et al., 2018 [32]	miRNA-20a	0,735	0,279
Q. Yang et al., 2018 [32]	miRNA-486	0,528	0,272
	miRNA-20a + miRNA-486	0,838	0,284
D. Sabry et al., 2019 [33]	miRNA-210	2,650	0,310
	miRNA-21	3,585	0,464
	miRNA-126	0,686	0,178
M. Sarlinova et al., 2016 [34]	miRNA-21	1,046	0,210
	miRNA-221	1,117	0,213
	miRNA-150	0,539	0,194
	miRNA-21 + miRNA-221 + miRNA-150	1,503	0,233
A.A. Sazanov et al., 2016 [35]	miRNA-21	NA	NA
S. Guo et al., 2018 [36]	miRNA-1246 + miRNA-202 3p + miRNA-21 3p + miRNA-1229 3p + miRNA-532 3p	3,178	0,350
Y. Toiyama et al., 2013 [37]	miRNA-21	2,429	0,301
W.-Y. Chen et al., 2015 [38]	miRNA-106a	0,426	0,177
	miRNA-20a	0,364	0,177
M.L. Wikberg et al., 2018 [39]	miRNA-21	1,658	0,223
	miRNA-25	0,532	0,178
	miRNA-18a	0,241	0,174
	miRNA-22	0,201	0,174
	miRNA-21 + miRNA-25 + miRNA-18a + miRNA-22	2,587	0,308
X. Liu et al., 2018 [40]	miRNA-182	2,101	0,345
	miRNA-20a	1,025	0,257
	miRNA-182 + miRNA-20a	1,593	0,294
X. Luo et al., 2013 [41]	miRNA-18a + miRNA-20a + miRNA-21 + miRNA-29a + miRNA-92a + miRNA-106b + miRNA-133a + miRNA-143 + miRNA-145 + miRNA-181b + miRNA-342 3p + miRNA-532 3p	1,072	0,18
X.H. Jin et al., 2020 [42]	miRNA-4516	3,137	0,468
	miRNA-21 5p	2,553	0,367
	miRNA-4516 + miRNA-21 5p	2,797	0,405
Y.J. Zhao et al., 2019 [43]	miRNA-99b 5p	0,524	0,133
	miRNA-150 5p	0,881	0,14
A. Yamada et al., 2015 [44]	miRNA-21	0,876	0,203
	miRNA-29a	1,051	0,21
	miRNA-125b	1,424	0,228
	miRNA-21 + miRNA-29a + miRNA-125b	1,565	0,237
Y. Shi et al., 2020 [45]	miRNA-92a 1	2,363	0,277

Окончание табл. И1

End of table И1

Источник Source	МикроРНК MicroRNA	Логит AUC Logit AUC	СО (логит AUC) SE (logit AUC)
Y. Shi et al., 2021 [46]	miRNA-126	2,752	0,433
	miRNA-1290	2,442	0,383
	miRNA-23a	2,091	0,337
	miRNA-940	1,992	0,326
A. Zaki et al., 2022 [47]	miRNA-92a	5,11	1,925
A.R. Zekri et al., 2016 [48]	miRNA-223	1,643	0,411
	miRNA-17	1,47	0,391
	miRNA-19a	1,551	0,4
	miRNA-20a	1,313	0,376
Z. Huang et al., 2010 [49]	miRNA-29a	1,688	0,247
	miRNA-92a	1,643	0,244
	miRNA-29a + miRNA-92a	2,021	0,275
S. Eslamizadeh et al., 2018 [50]	miRNA-21	NA	NA
	miRNA-20a	NA	NA
	miRNA-31	NA	NA
	miRNA-135b	NA	NA
M.N. Eldaly et al., 2020 [51]	miRNA-576 3p	NA	NA
	miRNA-613	NA	NA
H.W. He et al., 2018 [52]	miRNA-24 2	NA	NA
R. Nonaka et al., 2014 [53]	miRNA-199a 3p	0,593	0,249
	miRNA-21	0,731	0,254
M. Salah et al., 2020 [54]	miRNA-1246	2,498	0,492
	miRNA-23a	0,708	0,3
	miRNA-451	1,136	0,323
S.I. Tayel et al., 2018 [55]	miRNA-200c	1,643	0,334
F.L. Yong et al., 2013 [56]	miRNA-193a 3p	1,75	0,328
	miRNA-23a	1,307	0,291
	miRNA-338 5p	1,91	0,345
	miRNA-193a 3p + miRNA-23a + miRNA-338 5p	2,06	0,363
X. Zhou et al., 2021 [57]	miRNA-135a	0,925	0,225

Примечание. AUC (area under curve) — площадь под ROC-кривой; CO — стандартная ошибка; NA (not available) — нет данных.

Note. AUC — area under curve; SE — standard error; NA — not available.

Оценка публикационного смещения

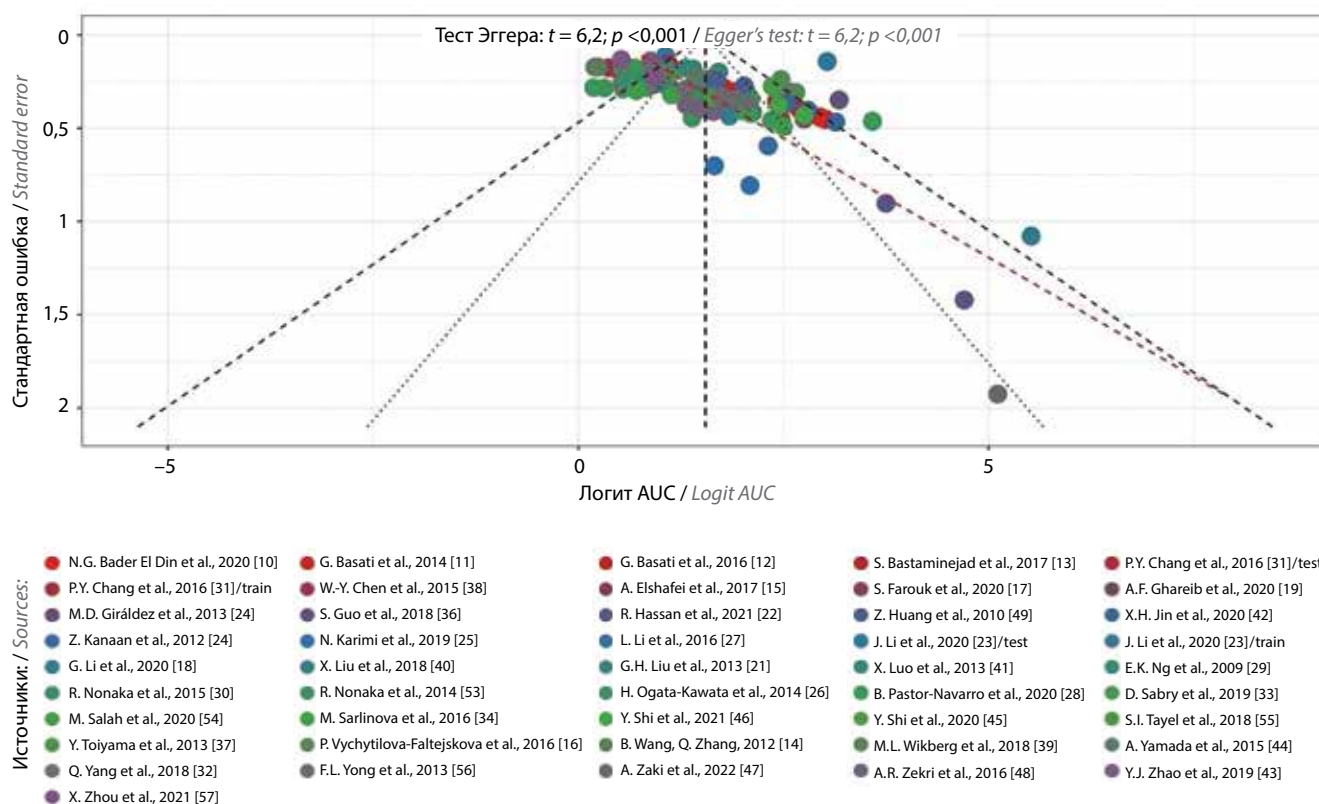


Рис. К1. Публикационное смещение. AUC (area under curve) — площадь под ROC-кривой

Fig. K1. Publication drift. AUC — area under the ROC curve

Оценка гетерогенности синтеза по микроРНК

Таблица Л1. Оценка гетерогенности синтеза по микроРНК

Table Л1. Evaluation of heterogeneity of synthesis by microRNA

МикроРНК MicroRNA	Q	df	p	tau ² (ДИ) tau ² (CI)	tau (ДИ) tau (CI)	I ² , % (ДИ) I ² , % (CI)	H ² (ДИ) H ² (CI)
miRNA-20a	7,9	3	0,048	0,1 (0–2,2)	0,3 (0–1,5)	59,4 (0–97,1)	2,5 (1–34,3)
miRNA-200c	11	1	<0,001	0,9 (0,1–100)	1 (0,3–10)	90,7 (54,4–99,9)	10,8 (2,2–1042,9)
miRNA-221	3,8	1	0,052	0,2 (0–100)	0,4 (0–10)	65 (0–99,9)	2,9 (1–944)
miRNA-1246	2,8	1	0,094	0,4 (0–100)	0,6 (0–10)	64,1 (0–99,8)	2,8 (1–455,2)
miRNA-20b 5p+ miRNA-329 3p+ miRNA-374b 5p+ miRNA-503 5p+ XLOC-001120 + ENSG00000243766.2	5,2	1	0,022	0,2 (0–100)	0,4 (0,2–10)	22,3 (3,7–99,4)	1,3 (1–169,9)
miRNA-29a	13,4	3	0,004	0,2 (0–4,3)	0,5 (0,2–2,1)	77,2 (32,8–98,6)	4,4 (1,5–70,6)
miRNA-19a	0,9	1	0,348	0 (0–100)	0 (0–10)	0 (0–99,9)	1 (1–861,7)
miRNA-18a	3,8	1	0,051	0,1 (0–100)	0,3 (0–10)	70,8 (0–100)	3,4 (1–2075,8)
miRNA-210	24,5	2	<0,001	1,2 (0,2–43,8)	1,1 (0,5–6,6)	91,6 (66,1–99,8)	11,9 (2,9–406,9)
miRNA-23a	12,8	4	0,012	0,3 (0–3,1)	0,5 (0,1–1,7)	67,6 (11–95,8)	3,1 (1,1–23,7)
miRNA-92a	15,2	7	0,034	0,1 (0–8,5)	0,3 (0–2,9)	50,9 (0–99,1)	2 (1–114,5)
miRNA-29b	6,6	1	0,01	0,1 (0–100)	0,4 (0,1–10)	69,6 (23,8–99,9)	3,3 (1,3–1871,5)
miRNA-21	96,1	17	<0,001	0,4 (0,3–1,5)	0,6 (0,5–1,2)	81,8 (73,2–94,3)	5,5 (3,7–17,5)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Форест-плоты сетевого метаанализа

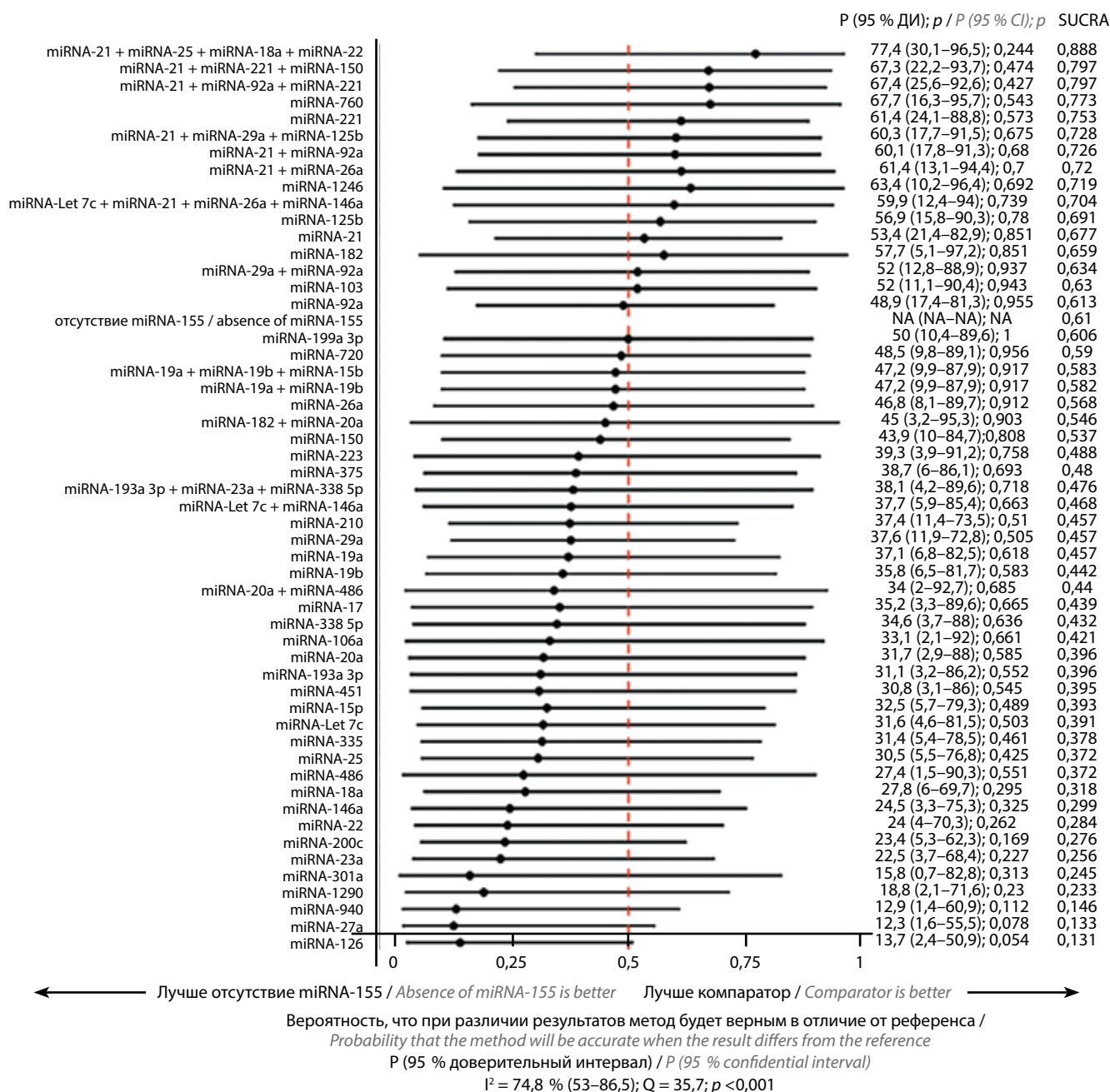


Рис. M1. Сетевой метаанализ с референсом miRNA-155 (сравнение точности микроРНК). ДИ – доверительный интервал; NA (not available) – данные недоступны

Fig. M1. Network meta-analysis with miRNA-155 reference (comparison of miRNA accuracy). CI – confidence interval; NA – not available

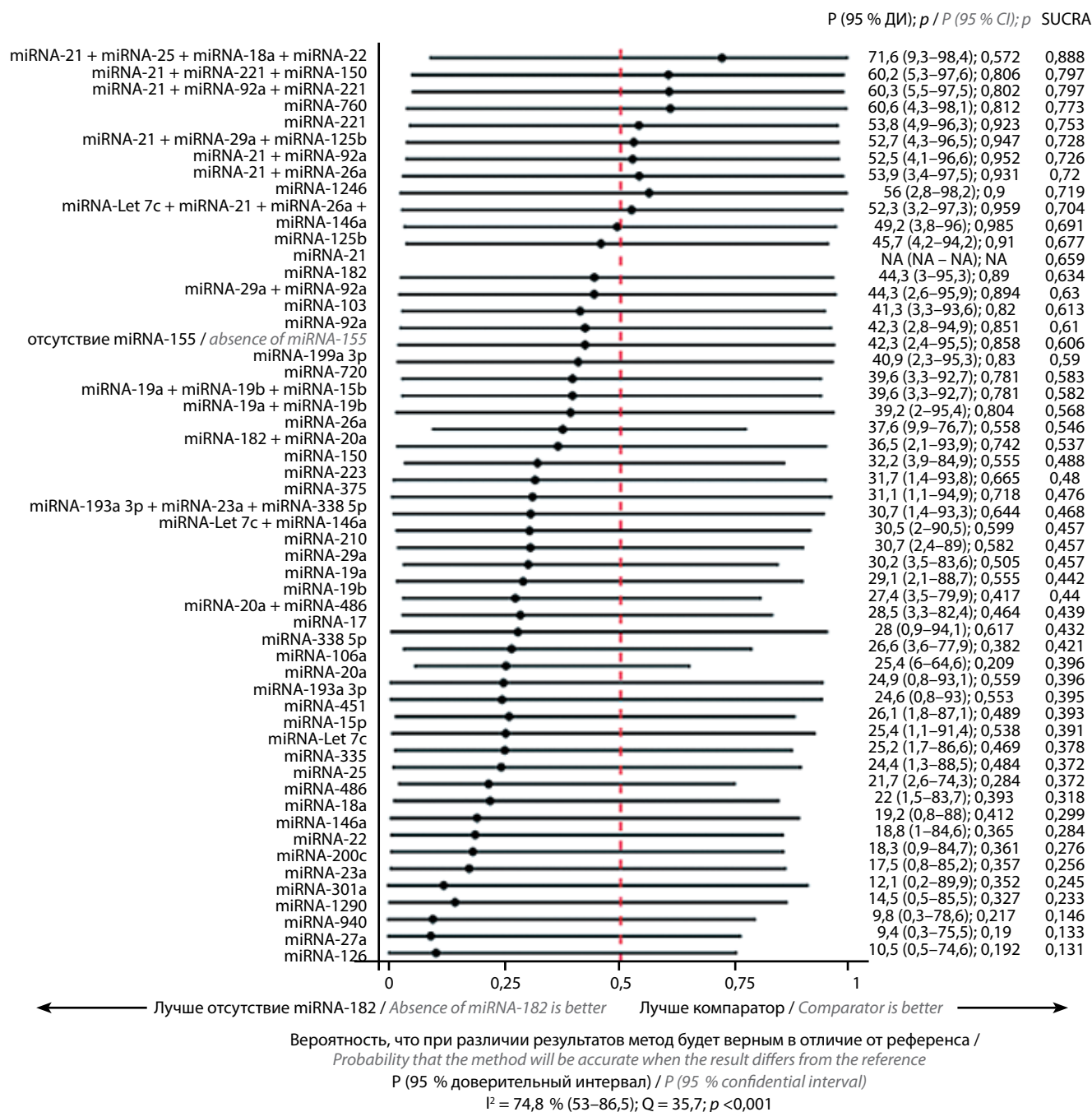


Рис. M2. Сетевой метаанализ с референсом miRNA-182 (сравнение точности микроРНК). ДИ – доверительный интервал; NA (not available) – данные недоступны

Fig. M2. Network meta-analysis with miRNA-182 reference (comparison of miRNA accuracy). CI – confidence interval; NA – not available

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

1. Gomez Zuleta M.A. Colon cancer screening: what to choose? World J Gastrointest Oncol 2024;16(8):3393–6. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i8.3393
2. Dolatkah R., Dastgiri S., Asghari Jafarabadi M. et al. Diagnostic accuracy of multitarget stool DNA testing for colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterol Hepatol 2022;45(10):753–66. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.01.007
3. Barnell E.K., Land J., Kruse K. et al. Analytical validation of the multitarget stool RNA test for colorectal cancer screening. J Mol Diagn 2024;26(8):700–7. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2024.05.001
4. Tóth K., Sipos F., Kalmár A. et al. Detection of methylated *SEPT9* in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers. PLoS One 2012;7(9):e46000. DOI: 10.1371/journal.pone.0046000
5. Nakamura Y., Kaneva K., Lo C. et al. A tumor-naïve ctDNA assay detects minimal residual disease in resected stage II or III colorectal cancer and predicts recurrence: subset analysis from the GALAXY study in CIRCULATE-Japan. Clin Cancer Res 2025;31(2):328–38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-2396
6. Sur D., Advani S., Braithwaite D. MicroRNA panels as diagnostic biomarkers for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Med 2022;9:915226. DOI: 10.3389/fmed.2022.915226
7. Khan A.U., Ali M., Wahab M.A. Diagnostic potential of cross-specimen microRNA panels as biomarkers for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Mol Diagn Ther 2025;29(6):707–19. DOI: 10.1007/s40291-025-00805-6
8. Gao S., Zhao Z.Y., Wu R. et al. Prognostic value of microRNAs in colorectal cancer: a meta-analysis. Cancer Manag Res 2018;10:907–29. DOI: 10.2147/CMAR.S157493
9. Xu J., Pan L., Wu D. et al. Comparison of the diagnostic value of various microRNAs in blood for colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cancer 2024;24(1):770. DOI: 10.1186/s12885-024-12528-8
10. Bader El Din N.G., Ibrahim M.K., El-Shenawy R. et al. MicroRNAs expression profiling in Egyptian colorectal cancer patients. IUBMB Life 2020;72(2):275–84. DOI: 10.1002/iub.2164
11. Basati G., Emami Razavi A., Abdi S., Mirzaei A. Elevated level of microRNA-21 in the serum of patients with colorectal cancer. Med Oncol 2014;31(10):205. DOI: 10.1007/s12032-014-0205-3
12. Basati G., Razavi A.E., Pakzad I., Malayeri F.A. Circulating levels of the miRNAs, miR-194, and miR-29b, as clinically useful biomarkers for colorectal cancer. Tumour Biol 2016;37(2):1781–8. DOI: 10.1007/s13277-015-3967-0
13. Bastaminejad S., Taherikalani M., Ghanbari R. et al. Investigation of microRNA-21 expression levels in serum and stool as a potential non-invasive biomarker for diagnosis of colorectal cancer. Iran Biomed J 2017;21(2):106–13. DOI: 10.18869/acadpub.ijb.21.2.106
14. Wang B., Zhang Q. The expression and clinical significance of circulating microRNA-21 in serum of five solid tumors. J Cancer Res Clin Oncol 2012;138(10):1659–66. DOI: 10.1007/s00432-012-1244-9
15. Elshafei A., Shaker O., Abd El-Motaal O., Salman T. The expression profiling of serum miR-92a, miR-375, and miR-760 in colorectal cancer: an Egyptian study. Tumour Biol 2017;39(6):1010428317705765. DOI: 10.1177/1010428317705765
16. Vyčtylová-Faltejsková P., Radová L., Sachlová M. et al. Serum-based microRNA signatures in early diagnosis and prognosis prediction of colon cancer. Carcinogenesis 2016;37(10):941–50. DOI: 10.1093/carcin/bgw078
17. Farouk S., Khairy A., Salem A.M. et al. Differential expression of miR-21, miR-23a, and miR-27a, and their diagnostic significance in Egyptian colorectal cancer patients. Genet Test Mol Biomarkers 2020;24(12):825–34. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0184
18. Li G., Wang Q., Li Z., Shen Y. Serum miR-21 and miR-210 as promising non-invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. Rev Esp Enferm Dig 2020;112(11):832–7. DOI: 10.17235/reed.2020.6801/2019
19. Ghareib A.F., Mohamed R.H., Abd El-Fatah A.R., Saadawy S.F. Assessment of serum microRNA-21 gene expression for diagnosis and prognosis of colorectal cancer. J Gastrointest Cancer 2020;51(3):818–23. DOI: 10.1007/s12029-019-00306-w
20. Giráldez M.D., Lozano J.J., Ramírez G. et al. Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(6):681–8.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.009
21. Liu G.H., Zhou Z.G., Chen R. et al. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. Tumour Biol 2013;34(4):2175–81. DOI: 10.1007/s13277-013-0753-8
22. Hassan R., Omar M., Shehata M., Raafat M. Role of serum miR-21 and miR-92a in colorectal cancer diagnosis as novel molecular biomarkers. Int J Cancer Biomed Res 2021;5(1):95–104. DOI: 10.21608/JCBR.2020.34838.1049
23. Li J., Feng Y., Heng D. et al. Circulating non-coding RNA cluster predicted the tumorigenesis and development of colorectal carcinoma. Aging (Albany NY) 2020;12(22):23047–66. DOI: 10.18632/aging.104055
24. Kanaan Z., Rai S.N., Eichenberger M.R. et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer. Ann Surg 2012;256(3):544–51. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318265bd6f
25. Karimi N., Ali Hosseinpour Feizi M., Safaralizadeh R. et al. Serum overexpression of miR-301a and miR-23a in patients with colorectal cancer. J Chin Med Assoc 2019;82(3):215–20. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000031
26. Ogata-Kawata H., Izumiya M., Kurioka D. et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. PLoS One 2014;9(4):e92921. DOI: 10.1371/journal.pone.0092921
27. Li L., Guo Y., Chen Y. et al. The diagnostic efficacy and biological effects of microRNA-29b for colon cancer. Technol Cancer Res Treat 2016;15(6):772–9. DOI: 10.1177/1533034615604797
28. Pastor-Navarro B., García-Flores M., Fernández-Serra A. et al. A tetra-panel of serum circulating miRNAs for the diagnosis of the four most prevalent tumor types. Int J Mol Sci 2020;21(8):2783. DOI: 10.3390/ijms21082783
29. Ng E.K., Chong W.W., Jin H. et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. Gut 2009;58(10):1375–81. DOI: 10.1136/gut.2008.167817
30. Nonaka R., Miyake Y., Hata T. et al. Circulating miR-103 and miR-720 as novel serum biomarkers for patients with colorectal cancer. Int J Oncol 2015;47(3):1097–102. DOI: 10.3892/ijo.2015.3064
31. Chang P.Y., Chen C.C., Chang Y.S. et al. MicroRNA-223 and microRNA-92a in stool and plasma samples act as complementary biomarkers to increase colorectal cancer detection. Oncotarget 2016;7(9):10663–75. DOI: 10.18632/oncotarget.7119
32. Yang Q., Wang S., Huang J. et al. Serum miR-20a and miR-486 are potential biomarkers for discriminating colorectal neoplasia: a pilot study. J Cancer Res Ther 2018;14(7):1572–7. DOI: 10.4103/jcr.tjcr.1198_16
33. Sabry D., El-Deek S.E.M., Maher M. et al. Role of miRNA-210, miRNA-21 and miRNA-126 as diagnostic biomarkers in colorectal carcinoma: impact of HIF-1 α -VEGF signaling pathway. Mol Cell Biochem 2019;454(1-2):177–89. DOI: 10.1007/s11010-018-3462-1
34. Sarlinova M., Halasa M., Mistuna D. et al. MiR-21, miR-221 and miR-150 are deregulated in peripheral blood of patients with colorectal cancer. Anticancer Res 2016;36(10):5449–54. DOI: 10.21873/anticancer.11124

35. Sazanov A.A., Kiselyova E.V., Zakharenko A.A. et al. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients. *J Appl Genet* 2017;58(2):231–7. DOI: 10.1007/s13353-016-0379-9
36. Guo S., Zhang J., Wang B. et al. A 5-serum miRNA panel for the early detection of colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:2603–14. DOI: 10.2147/OTT.S153535
37. Toiyama Y., Takahashi M., Hur K. et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(12):849–59. DOI: 10.1093/jnci/djt101
38. Chen W.Y., Zhao X.J., Yu Z.F. et al. The potential of plasma miRNAs for diagnosis and risk estimation of colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):7092–101. PMID: 26261602.
39. Wikberg M.L., Myte R., Palmqvist R. et al. Plasma miRNA can detect colorectal cancer, but how early? *Cancer Med* 2018;7(5):1697–705. DOI: 10.1002/cam4.1398
40. Liu X., Xu T., Hu X. et al. Elevated circulating miR-182 acts as a diagnostic biomarker for early colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2018;10:857–65. DOI: 10.2147/CMAR.S158016
41. Luo X., Stock C., Burwinkel B., Brenner H. Identification and evaluation of plasma microRNAs for early detection of colorectal cancer. *PLoS One* 2013;8(5):e62880. DOI: 10.1371/journal.pone.0062880
42. Jin X.H., Lu S., Wang A.F. Expression and clinical significance of miR-4516 and miR-21-5p in serum of patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2020;20(1):241. DOI: 10.1186/s12885-020-06715-6
43. Zhao Y.J., Song X., Niu L. et al. Circulating exosomal miR-150-5p and miR-99b-5p as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. *Front Oncol* 2019;9:1129. DOI: 10.3389/fonc.2019.01129
44. Yamada A., Horimatsu T., Okugawa Y. et al. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b are promising biomarkers for the early detection of colorectal neoplasia. *Clin Cancer Res* 2015;21(18):4234–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2793
45. Shi Y., Liu Z. Serum miR-92a-1 is a novel diagnostic biomarker for colorectal cancer. *J Cell Mol Med* 2020;24(15):8363–7. DOI: 10.1111/jcmm.15282
46. Shi Y., Zhuang Y., Zhang J. et al. Four circulating exosomal miRNAs as novel potential biomarkers for the early diagnosis of human colorectal cancer. *Tissue Cell* 2021;70:101499. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101499
47. Zaki A., Fawzy A., Akel S.Y. et al. Evaluation of microRNA 92a expression and its target protein bcl-2 in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2022;23(2):723–30. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.2.723
48. Zekri A.R., Youssef A.S., Lotfy M.M. et al. Circulating serum miRNAs as diagnostic markers for colorectal cancer. *PLoS One* 2016;11(5):e0154130. DOI: 10.1371/journal.pone.0154130
49. Huang Z., Huang D., Ni S. et al. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010;127(1):118–26. DOI: 10.1002/ijc.25007
50. Eslamizadeh S., Heidari M., Agah S. et al. The role of MicroRNA signature as diagnostic biomarkers in different clinical stages of colorectal cancer. *Cell J* 2018;20(2):220–30. DOI: 10.22074/cellj.2018.5366
51. Eldaly M.N., Metwally F.M., Shousha W.G. et al. Clinical potentials of miR-576-3p, miR-613, NDRG2 and YKL40 in colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21(6):1689–95. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.6.1689
52. He H.W., Wang N.N., Yi X.M. et al. Low-level serum miR-24-2 is associated with the progression of colorectal cancer. *Cancer Biomark* 2018;21(2):261–7. DOI: 10.3233/CBM-170321
53. Nonaka R., Nishimura J., Kagawa Y. et al. Circulating miR-199a-3p as a novel serum biomarker for colorectal cancer. *Oncol Rep* 2014;32(6):2354–8. DOI: 10.3892/or.2014.3515
54. Salah M., Shaheen I., El-Shanawany P. et al. Detection of miR-1246, miR-23a and miR-451 in sera of colorectal carcinoma patients: a case-control study in Cairo University hospital. *Afr Health Sci* 2020;20(3):1283–91. DOI: 10.4314/ahs.v20i3.33
55. Tayel S.I., Fouda E.A.M., Gohar S.F. et al. Potential role of MicroRNA 200c gene expression in assessment of colorectal cancer. *Arch Biochem Biophys* 2018;647:41–6. DOI: 10.1016/j.abb.2018.04.009
56. Yong F.L., Law C.W., Wang C.W. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5p for early detection of colorectal cancer. *BMC Cancer* 2013;13:280. DOI: 10.1186/1471-2407-13-280
57. Zhou X., Yang D., Ding X., Xu P. Clinical value of microRNA-135a and MMP-13 in colon cancer. *Oncol Lett* 2021;22(2):583. DOI: 10.3892/ol.2021.12844
58. Xu F., Xu L., Wang M. et al. The accuracy of circulating microRNA-21 in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2015;17(5):O100–7. DOI: 10.1111/codi.12917
59. Hillyar C.R., Kanabar S.S., Pufal K.R. et al. A systematic review and meta-analysis of miRNAs for the detection of cervical cancer. *Epigenomics* 2023;15(10):593–613. DOI: 10.2217/epi-2023-0183
60. Liu T., Liu D., Guan S., Dong M. Diagnostic role of circulating MiR-21 in colorectal cancer: an update meta-analysis. *Ann Med* 2021;53(1):87–102. DOI: 10.1080/07853890.2020.1828617
61. Krichevsky A.M., Gabriely G. MiR-21: a small multi-faceted RNA. *J Cell Mol Med* 2009;13(1):39–53. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00556.x
62. Gao Y., Cai Q., Huang Y. et al. MicroRNA-21 as a potential diagnostic biomarker for breast cancer patients: a pooled analysis of individual studies. *Oncotarget* 2016;7(23):34498–506. DOI: 10.18632/oncotarget.9142
63. Kumarswamy R., Volkmann I., Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. *RNA Biol* 2011;8(5):706–13. DOI: 10.4161/rna.8.5.16154
64. Farasati Far B., Vakili K., Fathi M. et al. The role of microRNA-21 (miR-21) in pathogenesis, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal cancers: a review. *Life Sci* 2023;316:121340. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121340
65. Fathi F., Ramezani A., Aghamohammadi E. et al. Diagnostic value of potential microRNAs in colorectal cancer: a meta-analysis. *MicroRNA* 2022;11(3):190–205. DOI: 10.2174/22115366116662205231033
66. Xu J., Pan L., Wu D. et al. Comparison of the diagnostic value of various microRNAs in blood for colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2024;24(1):770. DOI: 10.1186/s12885-024-12528-8
67. Khan S., Ahmad A., Rashid R. et al. Diagnostic potential of cross-specimen microRNA panels as biomarkers for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Diagn Ther* 2025;29(6):1–15. DOI: 10.1007/s40291-025-00805-6

Вклад авторов

Е.А. Гривачев, К.В. Сапожников: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;

А.А. Трякин, М.Ю. Федянин: разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование статьи;

С.В. Винокурова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, редактирование статьи;

Е.С. Обаревич: разработка концепции и дизайна исследования;

М.Д. Федорова, Н.А. Козлов, М.А. Болотова, Н.В. Елкина: сбор и обработка материала;

Н.А. Саблева: сбор и обработка материала, написание статьи.

Authors' contributions

E.A. Grivachev, K.V. Sapozhnikov: study concept and design, data collection and processing, article writing and editing;
A.A. Tryakin, M.Yu. Fedyanin: study concept and design, article writing and editing;
S.V. Vinokurova: study concept and design, data collection and processing, article editing;
E.S. Obarevich: study concept and design;
M.D. Fedorova, N.A. Kozlov, M.A. Bolotova, N.V. Elkina: data collection and processing;
N.A. Sableva: data collection and processing, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Гривачев / E.A. Grivachev: <https://orcid.org/0000-0001-8823-0174>
А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
С.В. Винокурова / S.V. Vinokurova: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>
К.В. Сапожников / K.V. Sapozhnikov: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>
Е.С. Обаревич / E.S. Obarevich: <https://orcid.org/0000-0001-9885-3922>
М.Д. Федорова / M.D. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-8813-7516>
Н.А. Саблева / N.A. Sableva: <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>
Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>
М.А. Болотова / M.A. Bolotova: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>
Н.В. Елкина / N.V. Elkina: <https://orcid.org/0000-0002-0503-6016>
М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

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.

Отдаленные результаты лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого при развитии иммуноопосредованных нежелательных явлений в реальной клинической практике

Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, И.А. Джанян

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

Контакты: Денис Иванович Юдин yudinden@mail.ru

Введение. Негативная сторона лечения ингибиторами иммунных контрольных точек для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ).

Цель исследования – определение взаимосвязи между развитием иоНЯ и общей выживаемостью (ОВ), выживаемостью без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию.

Материалы и методы. В исследование включены данные о лечении пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших иммунотерапию в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 2015 по 2023 г. Больные разделены на 2 группы: с развитием иоНЯ (1-я группа) и без них (2-я группа). Первичными конечными точками исследования стали ОВ и ВБП. С целью коррекции ошибки бессмертия выполнен лэндмарк-анализ.

Результаты. В исследование включен 461 пациент. У 138 больных развились иоНЯ разной степени тяжести (1-я группа), у 323 пациентов иоНЯ не отмечены (2-я группа). Медиана времени наблюдения составила 60,7 мес. При условии дожития до 16-го месяца от начала иммунотерапии медиана ОВ пациентов 1-й и 2-й групп составила 70 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 39,93–100,06) против 45,4 мес (95 % ДИ 38,78–52,01) соответственно ($p = 0,048$). При лэндмарк-анализе медиана ВБП при условии дожития до 6,5 мес в 1-й группе составила 16,7 мес (95 % ДИ 1,25–32,14) против 20,6 мес (95 % ДИ 14,98–26,21) во 2-й группе ($p = 0,942$).

Заключение. При выполнении лэндмарк-анализа выявлено, что развитие иоНЯ у пациентов с метастатическим НМРЛ на фоне иммунотерапии ассоциируется с лучшими показателями ОВ.

Ключевые слова: отдаленный результат, немелкоклеточный рак легкого, иммуноопосредованное нежелательное явление, иммунотерапия, глюкокортикостероид

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Джанян И.А. Отдаленные результаты лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого при развитии иммуноопосредованных нежелательных явлений в реальной клинической практике. Хирургия и онкология 2026;16(2):81–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-81-87>

Long-term real-world outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer and immune-mediated adverse events

D.I. Yudin, K.K. Laktionov, I.A. Djanyan

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

Contacts: Denis Ivanovich Yudin yudinden@mail.ru

Background. The negative side of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) is the development of immune-mediated adverse events (imAE).

Aim. To determine the association between imAE and overall survival (OS), progression-free survival (PFS) in patients with metastatic NSCLC receiving immunotherapy.

Materials and methods. The study included data on treatment of patients with metastatic NSCLC who received immunotherapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2015 and 2023. The patients were divided into two groups: those who developed any grade imAE and those who did not. The primary endpoints of the study were PFS and OS. Landmark analysis was performed to avoid immortal time bias.

Results. The study included 461 patients. Any grade imAE occurred in 138 patients, while 323 patients did not experience imAE. The median follow-up time was 60.7 months. For the patients with and without imAE in a 16-month landmark analysis, median OS was 70.0 months (95 % confidence interval (CI) 39.93–100.06) and 45.4 months (95 % CI 38.78–52.01) ($p = 0.048$), respectively. And in a 6.5-month landmark analysis, median PFS was 16.7 months (95 % CI 1.25–32.14) and 20.6 months (95 % CI 14.98–26.21) ($p = 0.942$) for patients with and without imAE, respectively.

Conclusion. Immune-mediated adverse events during immunotherapy in patients with metastatic NSCLC are associated with better overall survival when a landmark analysis was applied.

Keywords: long-term outcomes, non-small cell lung cancer, immune-mediated adverse events, immunotherapy, corticosteroids

For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K., Djanyan I.A. Long-term real-world outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer and immune-mediated adverse events. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2026;16(2): 81–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-81-87>

Введение

Появление ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунитета в арсенале онкологов произвело настоящую революцию, в том числе и для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Однако увеличение 5-летней общей выживаемости (ОВ) сопровождалось и появлением нового класса нежелательных явлений — иммуноопосредованных, которые могут поражать любой орган и систему. Согласно опубликованным данным, частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) III–IV степени при моноклональной терапии НМРЛ составляет от 9,4 до 27 % [1–8]. В случае использования комбинированных режимов частота иоНЯ III–IV степени возрастает до 13,3–57,3 % [9–11], достигая 32,8–62,4 % при использовании двойной иммунотерапии [12–14]. Основной коррекции иоНЯ служит применение кортикостероидов с целью иммуносупрессии, эффективность этой терапии зависит от дозы и срока начала лечения. Наличие эффекта иммуносупрессии предполагает возможное снижение эффективности ИКТ. Сегодня имеются работы, авторы которых делают вывод о снижении эффективности лечения при применении кортикостероидов с целью коррекции осложнений, связанных с течением опухолевого заболевания, например 2 метаанализа 2020 и 2021 гг. [15, 16]. При этом в обоих исследованиях не наблюдается снижения эффективности иммунотерапии при применении кортикостероидов с целью коррекции иоНЯ. Более того, в настоящий момент появились данные о преимуществе в отдаленных результатах лечения именно у пациентов с развившимися иоНЯ по сравнению с пациентами без таковых [17, 18]. Таким образом, в данное время наблюдается окончательно не разрешенная двойственность в отношении развития иоНЯ и влияния применения иммуносупрессивных препаратов на эффективность ИКТ иммунитета.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между развитием иоНЯ и ОВ, выживаемостью без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включены данные о лечении пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию в монорежиме анти-PD1/PD-L1-препаратами или в комбинации с химиотерапией и/или анти-CTLA-4-препаратами в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2015 по 2023 г. Дата сбора данных — 28.02.2025. В зависимости от развития иоНЯ или его отсутствия (по данным записей лечащего врача в первичной медицинской документации) пациенты разделены на 2 группы (1-я и 2-я группы соответственно). Оценку иоНЯ проводили согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака США версии 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0, NCI CTCAE v. 4.0). Первичными конечными точками исследования выбраны ВБП, определяемая как время от начала иммунотерапии до прогрессирования заболевания или смерти, а также ОВ — время от начала иммунотерапии до смерти пациента. Факт прогрессирования заболевания устанавливал лечащий врач на основании критериев iRECIST 1.1 по результатам контрольной компьютерной или магнитно-резонансной томографии в рамках рутинной практики, в этом случае датой прогрессирования считали дату исследования. Отмену иммунотерапии из-за иоНЯ не считали прогрессированием. Пациенты без события в анализе цензурировались по дате последнего контакта. Все пациенты подписали разрешение на использование

медицинской информации для проведения научного исследования.

Статистический анализ. Исходные клинические и демографические характеристики всех включенных пациентов проанализированы с использованием описательной статистики. Для категориальных показателей представлена численность пациентов (n) и доля в % от общей численности в группе, для количественных признаков – среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Майера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. С помощью пропорциональной модели Кокса в группах оценивали отношение рисков (ОР) и доверительные интервалы (ДИ). Для коррекции ошибки бессмертия проведен лэндмарк-анализ. Точки лэндмарка выбраны с учетом медианы ВБП и медианы ОВ всех включенных в исследование пациентов (от начала иммунотерапии). Медиана ОВ в общей выборке составила 16,4 мес (95 % ДИ 13,44–19,35), медиана ВБП – 6,5 мес (95 % ДИ 5,54–7,46). Таким образом, выбрана точка лэндмарк-анализа ОВ 16 мес, ВБП – 6,5 мес. Соответственно, 229 пациентов исключены из анализа ОВ ($n = 232$) и 229 пациентов – из анализа ВБП ($n = 232$). Пациенты без иоНЯ в выбранном временном промежутке включены во 2-ю группу даже при развитии у них иоНЯ в дальнейшем (20 пациентов в лэндмарк-анализе ОВ и 41 – в лэндмарк-анализе ВБП). В качестве инструмента статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics 27.

Результаты

В исследование включен 461 пациент с распространенным НМРЛ. Медиана времени до развития первого иоНЯ без учета его тяжести составила 3 (0,25–54,1) мес. В 1-ю группу – с иоНЯ любой степени тяжести – вошли 138 пациентов, 35 из них проводилась системная терапия глюкокортикостероидами для коррекции иоНЯ III–IV степени. Вторую группу составили 323 пациента, у которых в продолжение всего анализа не отмечалось каких-либо иоНЯ. Медиана времени наблюдения за пациентами на момент сбора данных составила 60,7 мес. Схема отбора пациентов представлена на рис. 1.

В табл. 1 отражены клинические и демографические особенности пациентов, включенных в исследование.

По рассматриваемым характеристикам группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, опыту курения, общему состоянию по шкале ECOG, гистотипу опухоли, экспрессии PD-L1, наличию метастазов в печени и головном мозге. Отмечено, что в 1-й группе больше пациентов получили иммунотерапию в 1-й линии лечения по сравнению со 2-й группой (55 % против 36 %). В 1-й группе пациентов с метастатическим поражением костей было меньше (16 % против 31 %).

На момент оценки данных медиана ОВ всей популяции пациентов составила 16,4 мес (95 % ДИ 13,44–19,35), медиана ВБП – 6,5 мес (95 % ДИ 5,54–7,46). После оценки больных по 2 сформированным группам проведен лэндмарк-анализ ВБП и ОВ (рис. 2 и 3).

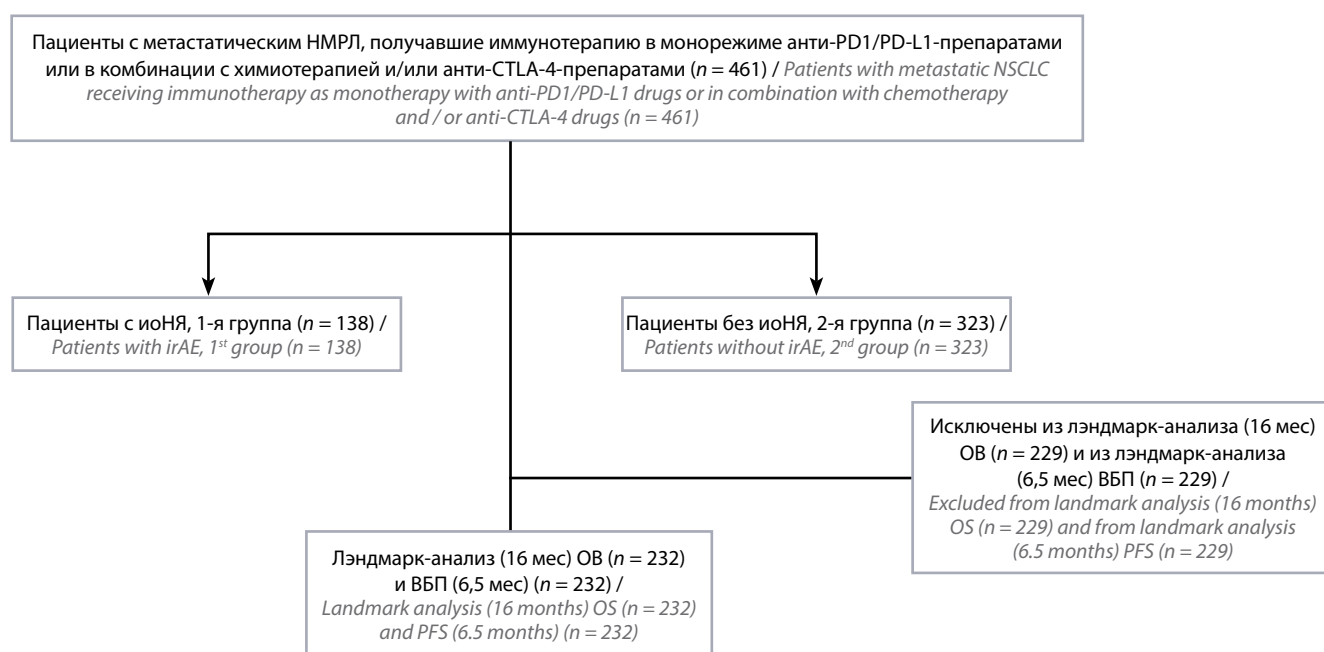


Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов для исследования. НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования

Fig. 1. Flowchart of patient selection for the study. NSCLC – non-small cell lung cancer; irAE – immune-mediated adverse events; OS – overall survival; PFS – progression-free survival

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) и без таковых**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the patients with immune-mediated adverse events (irAE) and without them

Характеристика Characteristic	1-я группа (с иоНЯ), <i>n</i> = 138 1 st group (with irAE), <i>n</i> = 138	2-я группа (без иоНЯ), <i>n</i> = 323 2 nd group (without irAE), <i>n</i> = 323
Средний возраст ± стандартное отклонение (мин.—макс.), лет Mean age ± standard deviation (min—max), years	61,34 ± 9,7 (25–81)	60,07 ± 10,56 (20–86)
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%): мужской male женский female	99 (72) 39 (28)	237 (73) 86 (27)
Курение, <i>n</i> (%): Smoking status, <i>n</i> (%): да current/former нет never	97 (70) 41 (30)	228 (70) 95 (30)
ECOG-статус, <i>n</i> (%): Status ECOG, <i>n</i> (%): 0 1 2–3	12 (9) 114 (82) 12 (9)	35 (10) 229 (70) 59 (20)
Гистотип, <i>n</i> (%): Histology, <i>n</i> (%): аденокарцинома adenocarcinoma плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	73 (53) 65 (47)	189 (58) 134 (42)
Экспрессия PD-L1, <i>n</i> (%): PD-L1 expression, <i>n</i> (%): <1 % ≥1 % неизвестно unknown	16 (11) 49 (36) 73 (53)	42 (13) 107 (33) 174 (54)
Линия лечения, <i>n</i> (%): Treatment line, <i>n</i> (%): 1 ≥2	77 (55) 61 (45)	118 (36) 205 (64)
Наличие метастазов в головной мозг, <i>n</i> (%) Brain metastases, <i>n</i> (%)	19 (13)	60 (18)
Наличие метастазов в печень, <i>n</i> (%) Liver metastases, <i>n</i> (%)	20 (14)	43 (13)
Наличие метастазов в кости, <i>n</i> (%) Bone metastases, <i>n</i> (%)	22 (16)	100 (31)

По результатам лэндмарк-анализа медиана ВБП при условии дожития до 6,5 мес в 1-й группе составила 16,7 мес (95 % ДИ 1,25–32,14) против 20,6 мес (95 % ДИ 14,98–26,21) во 2-й. Пятилетняя ВБП достигла 26,7 и 21,9 % соответственно. ОР по факту прогрессирования или смерти после 6,5 мес от начала иммунотерапии составило 1,01 (95 % ДИ 0,7–1,46); $p = 0,942$.

В 1-й группе пациентов медиана ОВ при условии дожития до 16 мес с начала иммунотерапии оказалась выше, чем среди больных 2-й группы: 70 мес (95 % ДИ 39,93–100,06) против 45,4 мес (95 % ДИ 38,78–52,01) соответственно. Пятилетняя ОВ составила 54,8 и 35,0 % соответственно. При этом ОР по ОВ от соответствующего лэндмарка достигло 0,66 (95 % ДИ 0,44–0,99) в пользу пациентов с иоНЯ; $p = 0,048$.

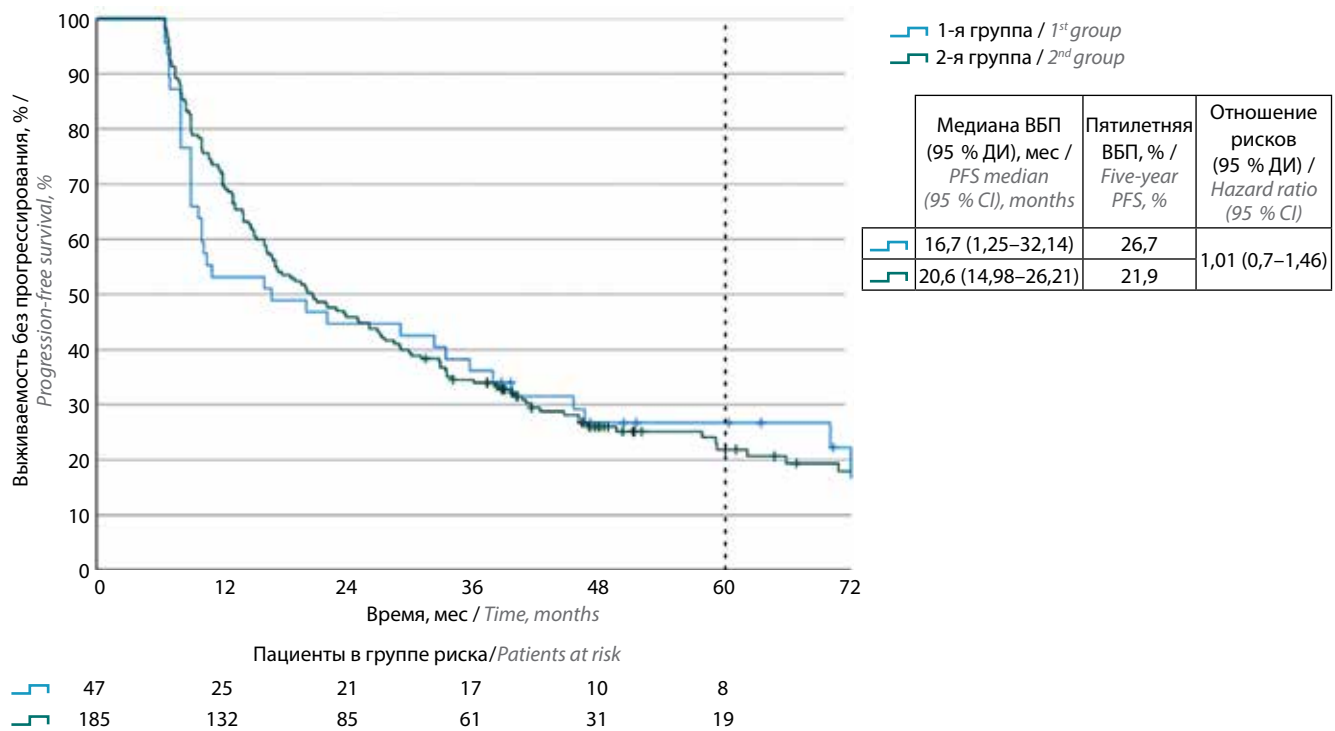


Рис. 2. Лэндмарк-анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) при условии дожития до 6,5 мес пациентов 1-й (с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, иоНЯ) и 2-й (без иоНЯ) групп. ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. Six and a half-month landmark analysis of progression-free survival (PFS) in patients of the 1st (with immune-mediated adverse events, imAE) and 2nd (without imAE) groups. CI – confidence interval

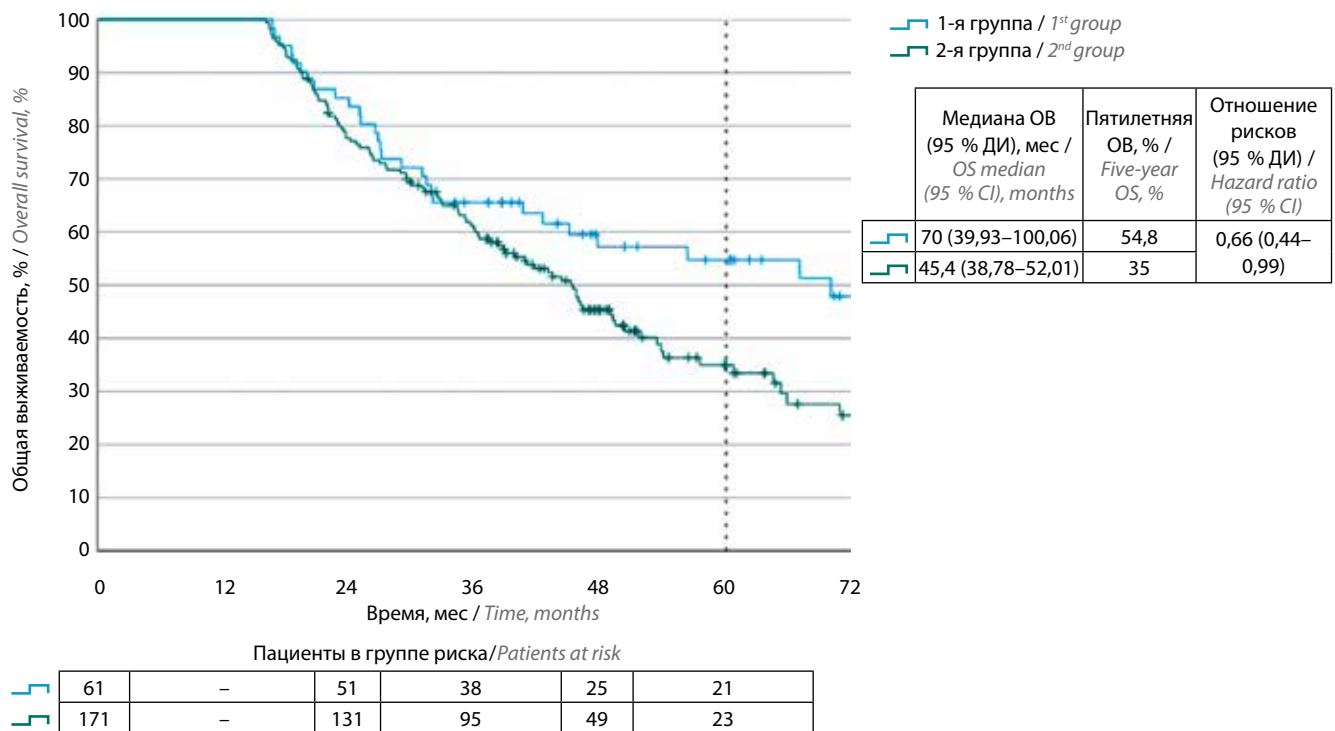


Рис. 3. Лэндмарк-анализ общей выживаемости (ОБ) при условии дожития до 16 мес пациентов 1-й (с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, иоНЯ) и 2-й (без иоНЯ) групп. ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Sixteen-month landmark analysis of overall survival (OS) rates in patients of the 1st (with immune-mediated adverse events, imAE) and 2nd (without imAE) groups. CI – confidence interval

Обсуждение

Основываясь на имеющемся опыте, можно сказать, что развитие иоНЯ не только негативный фактор безопасности, но и, возможно, суррогатный положительный маркер потенциальной эффективности иммунотерапии ИКТ. Эти выводы основываются как на результатах регистрационных рандомизированных исследований, так и на данных исследований реальной клинической практики. Так, по данным окончательного анализа исследования CheckMate 227, среди пациентов с серьезными иоНЯ, прекративших лечение ниволумабом и ипилиумабом, показатель 5-летней ОВ составил 39 %, при этом в группе пациентов двойной иммунотерапии он остался на уровне 24 % [19]. В целом ряде исследований реальной клинической практики мы также видим преимущество как по ВБП, так и по ОВ у пациентов с развившимися иоНЯ [17, 20, 21]. В исследовании 2020 г. среди итальянской популяции пациентов ($n = 1959$), получавших ниволумаб по поводу метастатического НМРЛ (в нашем исследовании также присутствует большая группа пациентов, получавших ниволумаб), иоНЯ развились у 17,8 %. У этих больных отмечалось увеличение медианы ВБП (6,0 мес (95 % ДИ 4,9–7,1) против 3,0 мес (95 % ДИ 2,8–3,2); $p < 0,0001$) и медианы ОВ (16,7 мес (95 % ДИ

13,5–19,9) против 9,4 мес (95 % ДИ 8,4–10,4); $p < 0,00001$) [22]. В некоторых исследованиях наблюдалось только достоверное увеличение ВБП [23]. В нашей работе при лэндмарк-анализе по ОВ (при условии дожития до 16 мес) получены статистически значимые различия между группами (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,44–0,99), а при анализе ВБП (при условии дожития до 6,5 мес) различия между группами не были статистически значимы (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,7–1,46).

Безусловно, ретроспективный характер исследования, особенности сбора информации, использование различных препаратов и схем лечения, особенности и ограничения лэндмарк-анализа (например, характеристики пациентов, доживших до точки лэндмарка, могут отличаться от характеристик тех, кто не дожил) должны учитываться при интерпретации данных нашего исследования реальной клинической практики. В связи с этим очень важно принимать во внимание результаты других исследований на схожих популяциях пациентов.

Заключение

Развитие иоНЯ у пациентов с метастатическим НМРЛ на фоне иммунотерапии ассоциируется с лучшими показателями ОВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Borghaei H., Gettinger S., Vokes E.E. et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab *versus* docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(7):723–33. DOI: 10.1200/JCO.20.01605. Erratum in: *J Clin Oncol* 2021;39(10):1190. DOI: 10.1200/JCO.21.00546
2. Herbst R.S., Garon E.B., Kim D.W. et al. Five-year survival update from KEYNOTE-010: pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated, programmed death-ligand 1-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):1718–32. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.05.001
3. Mazieres J., Rittmeyer A., Gadgeel S. et al. Atezolizumab *versus* docetaxel in pretreated patients with NSCLC: final results from the randomized phase 2 POPLAR and phase 3 OAK clinical trials. *J Thorac Oncol* 2021;16(1):140–50. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.09.022
4. Ardizzoni A., Azevedo S., Rubio-Viqueira B. et al. Final results from TAIL: updated long-term efficacy of atezolizumab in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2022;10(11):e005581. DOI: 10.1136/jitc-2022-005581
5. Miura S., Nishio M., Akamatsu H. et al. Effectiveness and safety of atezolizumab monotherapy in previously treated Japanese patients with unresectable advanced or recurrent NSCLC: a multicenter, prospective, observational study (J-TAIL). *JTO Clin Res Rep* 2023;4(3):100484. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2023.100484
6. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Five-year outcomes with pembrolizumab *versus* chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 . *J Clin Oncol* 2021;39(21):2339–49. DOI: 10.1200/JCO.21.00174
7. Rizvi N.A., Cho B.C., Reinmuth N. et al.; MYSTIC Investigators. Durvalumab with or without tremelimumab *versus* standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):661–74. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0237. Erratum in: *JAMA Oncol* 2020;6(11):1815. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5538
8. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L. et al.; CheckMate 026 Investigators. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376(25):2415–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493
9. Novello S., Kowalski D.M., Luft A. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol* 2023;41(11):1999–2006. DOI: 10.1200/JCO.22.01990
10. Gogishvili M., Melkadze T., Makharadze T. et al. Cemiplimab plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28(11):2374–80. DOI: 10.1038/s41591-022-01977-y
11. Socinski M.A., Nishio M., Jotte R.M. et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(11):1909–24. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.009
12. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;381(21):2020–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910231

13. Ready N.E., Audigier-Valette C., Goldman J.W. et al. First-line nivolumab plus ipilimumab for metastatic non-small cell lung cancer, including patients with ECOG performance status 2 and other special populations: CheckMate 817. *J Immunother Cancer* 2023;11(2):e006127. DOI: 10.1136/jitc-2022-006127
14. Boyer M., Şendur M.A.N., Rodríguez-Abreu D. et al.; KEYNOTE-598 Investigators. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$: randomized, double-blind phase III KEYNOTE-598 study. *J Clin Oncol* 2021;39(21):2327–38. DOI: 10.1200/JCO.20.03579
15. Petrelli F., Signorelli D., Ghidini M. et al. Association of steroids use with survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):546. DOI: 10.3390/cancers12030546
16. Wang Y., Yang M., Tao M. et al. Corticosteroid administration for cancer-related indications is an unfavorable prognostic factor in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment. *Int Immunopharmacol* 2021;99:108031. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108031
17. Hayashi H., Nishio M., Akamatsu H. et al. Association between immune-related adverse events and atezolizumab in previously treated patients with unresectable advanced or recurrent non-small cell lung cancer. *Cancer Res Commun* 2024;4(11):2858–67. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0212
18. Reck M., Ciuleanu T.E., Schenker M. et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy *versus* 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. *Eur J Cancer* 2024;211:114296. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114296
19. Brahmer J.R., Lee J.S., Ciuleanu T.E. et al. Five-year survival outcomes with nivolumab plus ipilimumab *versus* chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol* 2023;41(6):1200–12. DOI: 10.1200/JCO.22.01503
20. Cortellini A., Friedlaender A., Banna G.L. et al. Immune-related adverse events of pembrolizumab in a large real-world cohort of patients with NSCLC with a PD-L1 expression $\geq 50\%$ and their relationship with clinical outcomes. *Clin Lung Cancer* 2020;21(6):498–508.e2. DOI: 10.1016/j.clcl.2020.06.010
21. Zhang M., Rodrigues A.J., Pollom E.L. et al. Improved survival and disease control following pembrolizumab-induced immune-related adverse events in high PD-L1 expressing non-small cell lung cancer with brain metastases. *J Neurooncol* 2021;152(1):125–34. DOI: 10.1007/s11060-020-03686-3
22. Baldini E., Lunghi A., Cortesi E. et al. Immune-related adverse events correlate with clinical outcomes in NSCLC patients treated with nivolumab: the Italian NSCLC expanded access program. *Lung Cancer* 2020;140:59–64. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.12.014
23. Chen M., Li Q., Xu Y. et al. Immunotherapy as second-line treatment and beyond for non-small cell lung cancer in a single center of China: outcomes, toxicities, and clinical predictive factors from a real-world retrospective analysis. *Thorac Cancer* 2020;11(7):1955–62. DOI: 10.1111/1759-7714.13488

Вклад авторов

Д.И. Юдин: разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, анализ и статистическая обработка материала, написание и редактирование статьи, перевод на английский язык, утверждение окончательного варианта статьи;
К.К. Лактионов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
И.А. Джаниян: сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

D.I. Yudin: study concept and design, literature review, data collection and processing, analysis and statistical processing, article writing and editing, translation into English, approval of the final version of the article;
K.K. Laktionov: study concept and design, editing, and approval of the final version of the article;
I.A. Dzhanian: data collection and processing, editing, and approval of the final version of the article.

ORCID / ORCID of authors

Д.И. Юдин / D.I. Yudin: <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>
К.К. Лактионов / K.K. Laktionov: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>
И.А. Джаниян / I.A. Djanyan: <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.12.2025. Принята к публикации: 26.02.2026. Опубликовано онлайн: 20.06.2026.

Article submitted: 12.12.2025. Accepted for publication: 26.02.2026. Published online: 20.06.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-88-98>

Оптимальные сроки начала адъювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки: данные реальной клинической практики

М.П. Саламахин¹, О.В. Леонов¹, А.З. Милованова², З.З. Мамедли³

¹БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9/1;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Максим Петрович Саламахин salamachin@rambler.ru

Цель работы – определить оптимальный срок начала адъювантной химиотерапии (АХТ) на основании данных реальной клинической практики и оценить факторы, влияющие на своевременное начало АХТ у больных раком ободочной кишки (РОК).

Материалы и методы. Данная работа представляет собой одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Включали больных РОК, получавших АХТ в период с 2015 по 2023 г. Проводили одно- и многофакторный анализ критериев, влияющих на срок начала АХТ. Пороговое значение срока начала АХТ для общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) оценивали методом анализа площади под кривой (area under curve, AUC). Также анализировали частоту завершения более 3 мес АХТ в зависимости от хирургического доступа.

Результаты. В анализируемый период АХТ получал 871 пациент. В качестве порогового значения в отношении риска прогрессирования РОК был установлен срок 6 нед. Пятилетняя ОВ составила 66,4 % в группе пациентов, которые начали АХТ в срок >6 нед после операции, и 81,5 % в группе пациентов, начавших лечение в срок ≤6 нед с момента операции. Различия в ОВ были статистически значимы (отношение рисков (ОР) 0,532; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,360–0,787; $p = 0,002$). Также получены статистически значимые различия в 5-летней БРВ (ОР 0,637; 95 % ДИ 0,447–0,908; $p = 0,013$). Она составила 61,8 % в группе пациентов, которые начали АХТ в срок >6 нед после операции, и 72,4 % при более раннем начале лечения. По данным многофакторного анализа, на вероятность начала АХТ в срок ≤6 нед влияло только отсутствие послеоперационных осложнений (ОР 0,365; 95 % ДИ 0,140–0,955; $p = 0,040$).

Заключение. Оптимальные сроки начала АХТ могут быть короче 8 нед в условиях реальной клинической практики. Наличие послеоперационных осложнений является наиболее значимым фактором задержки АХТ.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, адъювантная химиотерапия, время до начала химиотерапии

Для цитирования: Саламахин М.П., Леонов О.В., Милованова А.З., Мамедли З.З. Оптимальные сроки начала адъювантной химиотерапии у больных раком ободочной кишки: данные реальной клинической практики. Хирургия и онкология 2026;16(2):88–98.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-88-98>

Optimal timing of adjuvant chemotherapy initiation in colon cancer patients: real-world clinical practice data

M.P. Salamakhin¹, O.V. Leonov¹, A.Z. Milovanova², Z.Z. Mamedli³

¹Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 9/1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

²Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Maksim Petrovich Salamakhin salamachin@rambler.ru

Aim. To determine the optimal timing of adjuvant chemotherapy (ACT) initiation based on real-world clinical practice data and to assess factors influencing timely ACT initiation in patients with colon cancer (CC).

Materials and methods. This study is a single-center retrospective cohort analysis. Patients with CC who received ACT between 2015 and 2023 were included. Uni- and multivariate analyses of factors affecting ACT initiation timing were performed. The threshold value for ACT initiation timing in relation to overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) was evaluated using area under the curve (AUC) analysis. The frequency of completing more than 3 months of ACT depending on the surgical approach was also analyzed.

Results. During the study period, 871 patients received ACT. A 6-week period was established as the threshold for CC progression risk. Five-year OS was 66.4 % in the group of patients who started ACT more than 6 weeks after surgery, and 81.5 % in the group who started treatment within 6 weeks of surgery. The differences in OS were significant (hazard ratio (HR) 0.532; 95 % confidence interval (CI) 0.360–0.787; $p = 0.002$). Significant differences were also found in 5-year RFS (HR 0.637; 95 % CI 0.447–0.908; $p = 0.013$): 61.8 % in the group starting ACT more than 6 weeks after surgery and 72.4 % with earlier initiation. Multivariate analysis showed that only the absence of postoperative complications influenced the likelihood of starting ACT within 6 weeks (HR 0.365; 95 % CI 0.140–0.955; $p = 0.040$).

Conclusion. Optimal ACT initiation timing may be shorter than 8 weeks in real-world clinical practice. Minimally invasive surgery may improve patient adherence to the ACT regimen.

Keywords: colon cancer, adjuvant chemotherapy, time to chemotherapy initiation

For citation: Salamakhin M.P., Leonov O.V., Milovanova A.Z., Mamedli Z.Z. Optimal timing of adjuvant chemotherapy initiation in colon cancer patients: real-world clinical practice data. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2026;16(2):88–98. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-88-98>

Введение

Данные ряда крупных исследований продемонстрировали, что проведение адъювантной химиотерапии (АХТ) у больных раком ободочной кишки (РОК) необходимо начинать в срок не позднее 8 нед с момента операции, при этом более раннее начало существенно не влияло на отдаленные результаты лечения [1–3]. Эти результаты нашли свое отражение в клинических рекомендациях по лечению РОК [4, 5]. Однако есть и отличные данные. Так, в анализе рандомизированного клинического исследования SCOT авторы указали, что пороговое значение для проведения АХТ составляет 6, а не 8 нед после операции [6]. Схожие результаты получили Z. Sun и соавт. в ретроспективном исследовании 7794 пациентов: пороговое значение составило 44 дня после операции [7]. Таким образом, данные со схожими уровнями доказательности демонстрируют различные результаты. В этой связи актуален анализ собственного опыта, учитывая возможное влияние особенностей локальной системы здравоохранения и оказания медицинской помощи.

Использование лапароскопической хирургии позволяет обеспечить ускоренную реабилитацию пациентов и, теоретически, более ранние сроки начала АХТ [8–11]. В ряде ретроспективных исследований показано, что после лапароскопических операций пациенты раньше начинают АХТ, однако выигрыш составляет в среднем только 5–6 дней [12, 13]. Насколько значимую роль этот выигрыш во времени оказывает на онкологические результаты лечения, до конца не установлено. Отдельные исследователи говорят о возможности повышения общей выживаемости (ОВ) в группе малоинвазивных операций у больных РОК за счет повышения приверженности к адъювантному лечению [14]. Многие из данных аспектов могут по-разному проявляться в условиях реальной клинической практики.

Цель данного исследования — определить оптимальный срок начала АХТ на основании данных реальной клинической практики и оценить факторы, влияющие на своевременное начало АХТ у больных РОК.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Включали больных РОК, получавших АХТ в период с 2015 по 2023 г. в Омской области. В архив направляли запрос со следующими критериями включения: диагноз с кодом C18 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, гистологическое строение опухоли — аденокарцинома, проведены радикальное хирургическое лечение и АХТ. Из исследования исключали пациентов с наличием отдаленных метастазов, симптоматическими операциями, операциями, выполненными в неонкологических клиниках по экстренным показаниям, пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение лечения. С учетом ретроспективного характера исследования информированное согласие на участие не требовалось.

Основная цель исследования — оценка влияния сроков начала АХТ на ОВ больных РОК в условиях реальной клинической практики. Дополнительно оценивали факторы риска, действующие на своевременное начало АХТ, и безрецидивную выживаемость (БРВ) в зависимости от сроков начала АХТ.

Стадирование проводили с использованием системы TNM 8-й редакции. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo [15], функциональный статус пациентов — по шкале ECOG. Границей между правыми и левыми отделами ободочной кишки считали дистальную треть поперечной

ободочной кишки. Вне зависимости от хирургического доступа всем пациентам рутинно выполняли лимфодиссекцию в объеме D2.

Статистическую обработку проводили с использованием программы IBM SPSS (версия 26.0). Пороговые значения оценивали с использованием ROC-кривых. Для определения порогового значения находили точку на кривой с наиболее высоким показателем чувствительности и специфичности. Вычисляли площадь под кривой (area under curve, AUC). Факторы, влияющие на сроки начала АХТ, определяли с использованием метода логистической регрессии. В многофакторный анализ включали все критерии с $p < 0,05$. Выживаемость анализировали методом Каплана–Майера. ОВ анализировали от момента операции до дня смерти пациента. БРВ – от даты операции до даты прогрессирования или смерти (в зависимости от того, что наступило раньше). Кривые выживаемости сравнивали с использованием регрессии Кокса. Для непрерывных величин указывали межквартильный размах (interquartile range, IQR).

Результаты

Данные о процессе набора пациентов в исследуемую группу представлены на рис. 1.

Всего проанализированы результаты лечения 871 пациента. Их средний возраст составил $63,2 \pm 0,3$ года (от 24 до 87 лет). Общая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

В рамках ретроспективного исследования не удалось установить показания для проведения АХТ, однако пациенты учтены в работе в рамках анализа intent-to-treat. Учитывали наличие центров амбулаторной онкологической помощи в районе проживания пациентов,

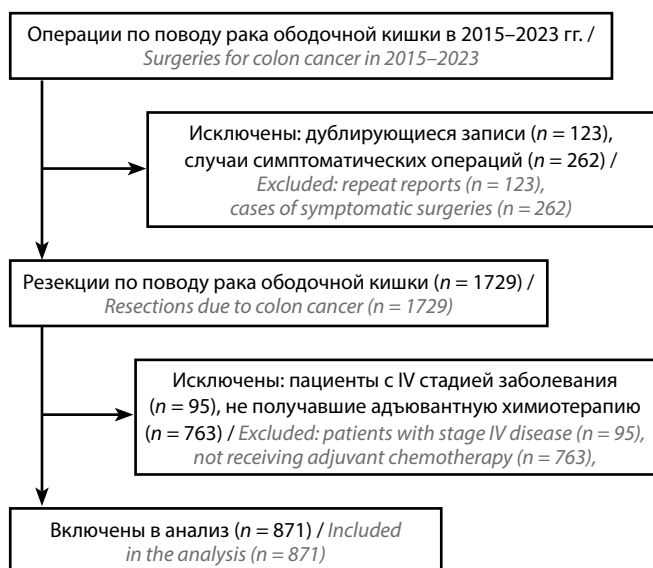


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование

Fig. 1. Flowchart of patient selection for the study

Таблица 1. Характеристика пациентов, получивших адъювантную химиотерапию, $n = 871$

Table 1. Characteristics of the patients who received adjuvant chemotherapy, $n = 871$

Характеристика Characteristic	n (%)
Пол: Sex:	
мужской male	392 (45)
женский female	479 (55)
Возраст, лет: Age, years:	
≥70	204 (23,4)
<70	667 (76,6)
Стадия pT: pT stage:	
4	782 (89,8)
3	61 (7,0)
1–2	28 (3,2)
Стадия pN: pN stage:	
0	536 (61,5)
1–2	335 (38,5)
Стадия: Stage:	
II	536 (61,5)
III	335 (38,5)
Функциональный статус ECOG на момент начала адъювантной химиотерапии: ECOG performance status at the start of adjuvant chemotherapy:	
0–1	869 (99,8)
2	2 (0,2)
Сторона поражения: Affected side:	
левая left	527 (60,5)
правая right	344 (39,5)
Вид анастомоза: Type of anastomosis:	
нет	45 (5,15)
ручной manual	633 (72,7)
аппаратный mechanical	148 (17)
интракорпоральный ручной manual intracorporeal	24 (2,8)
аппаратный с однократным прошиванием mechanical with single-layer suture	21 (2,4)
Хирургический доступ: Surgical access:	
лапароскопический laparoscopic	165 (18,9)
лапаротомный laparotomic	706 (81,1)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	n (%)
Комбинированная резекция: Combination resection:	
да yes	127 (14,6)
нет no	744 (85,4)
Интракорпоральный анастомоз: Intracorporeal anastomosis:	
да yes	95 (10,9)
нет no	731 (83,9)
неизвестно unknown	45 (5,2)
Степень осложнения по Clavien–Dindo: Complication severity per Clavien–Dindo:	
нет no	836 (96)
II	4 (0,5)
IIIa	3 (0,3)
IIIb	15 (1,7)
IVa	13 (1,5)
Несостоятельность анастомоза: Anastomotic leak:	
да yes	9 (1)
нет no	817 (93,8)
обструктивная резекция obstructive resection	45 (5,2)
Резекция: Resection:	
R0	847 (97,2)
R1	24 (2,8)
Наличие центра амбулаторной онкологической помощи в районе проживания: Availability of an outpatient oncological center at the place of residence:	
да yes	341 (39,2)
нет no	498 (57,2)
неизвестно unknown	32 (3,7)
Район проживания: Place of residence:	
городской urban	588 (67,5)
сельский rural	283 (32,5)
Продолжительность адъювантной химиотерапии, мес: Duration of adjuvant chemotherapy, months:	
<3	316 (36,3)
≥3	493 (56,5)

Завершен запланированный объем адъювантной химиотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями: Planned volume of adjuvant chemotherapy completed in accordance with clinical guidelines:	
да yes	330 (37,9)
нет no	541 (62,1)
Сроки начала адъювантной химиотерапии (после операции), нед: Time to adjuvant chemotherapy initiation (after surgery), weeks:	
≤2	13 (1,5)
≤4	342 (39,3)
≤6	770 (88,4)
≤8	831 (95,4)
>8	40 (4,6)
Год проведения лечения: Year of treatment:	
2015–2019	413 (47,4)
2020–2023	458 (52,6)
Схема химиотерапии: Chemotherapy scheme:	
фторурацил и лейковорин fluorouracil and leucovorin	126 (14,5)
капецитабин capecitabine	115 (13,2)
FOLFOX	180 (20,7)
XELOX	443 (50,9)
FOLFIRI	7 (0,8)

данная информация не была доступна для пациентов из других регионов. Медиана времени до начала АХТ составила 29 дней (IQR 25–35).

Медиана наблюдения достигла 51,8 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 49,1–54,5). За это время 148 (17 %) пациентов умерли, 85 (9,8 %) из них – от прогрессирования заболевания. У остальных причины смерти не уточнены или не связаны с онкологическим заболеванием. Рецидивы развились у 13 (1,5 %) пациентов, метастазы – у 129 (14,8 %). Мы сравнили ОВ пациентов в зависимости от сроков начала АХТ (после операции) (рис. 2).

Трехлетняя ОВ составила 92,3 % при начале АХТ в течение 2 нед после операции, 89,2 % – в течение 2–4 нед, 86,8 % – в течение 4–6 нед, 82 % – течение 6–8 нед и 79,4 % – после 8 нед. Статистически значимые различия в ОВ наблюдались только между группами 2–4 и >8 нед ($p = 0,011$), 2–4 и 6–8 нед ($p = 0,005$), 4–6 и 6–8 нед ($p = 0,041$). Отметим, что наиболее значимо графики ОВ различались при использовании срока 6 нед после операции в качестве порогового значения (рис. 3).

Мы отметили статистически значимое повышение 5-летней ОВ в группе пациентов, которым АХТ начали в течение 6 нед после операции: 81,5 % против 66,4 % в группе, где срок начала АХТ оказался >6 нед после операции (отношение рисков (ОР) 0,532; 95 % ДИ

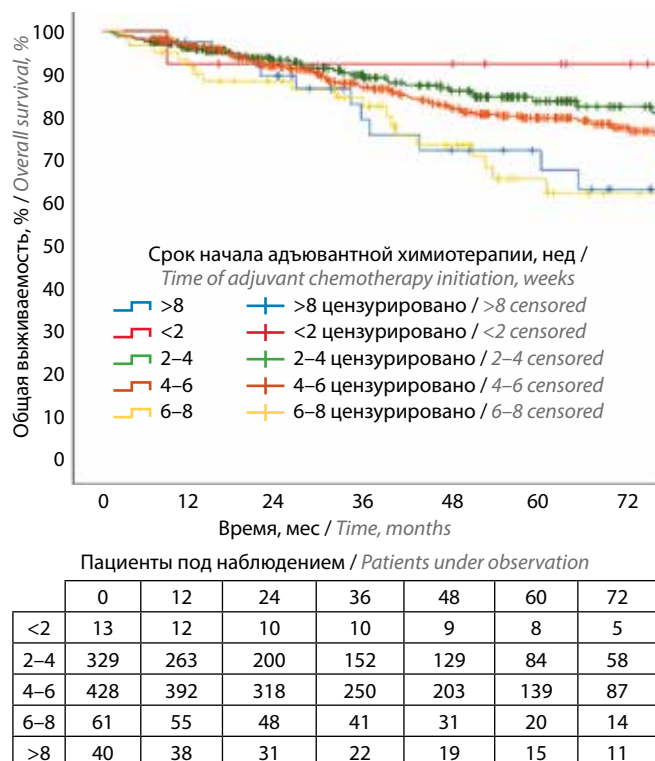


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от срока начала адъювантной химиотерапии после операции

Fig. 2. Overall survival depending on the time of adjuvant chemotherapy initiation after surgery

0,360–0,787; $p = 0,002$). Аналогичным образом проанализирована БРВ (рис. 4).

Трехлетняя БРВ составила 67,3 % при начале АХТ в течение 2 нед после операции, 83 % – в течение 2–4 нед, 75,2 % – в течение 4–6 нед, 67,3 % – в течение 6–8 нед и 68,8 % – >8 нед после операции. Статистически значимыми различия в БРВ были только между группами 2–4 и 6–8 нед ($p = 0,008$). БРВ с пороговым значением срока начала АХТ 6 нед после операции представлена на рис. 5.

Как и в случае с ОВ, получены статистически значимые различия в 5-летней БРВ. Она составила 61,8 % в группе пациентов, которым начали АХТ в срок >6 нед после операции, и 72,4 % при более раннем начале лечения (ОР 0,637; 95 % ДИ 0,447–0,908; $p = 0,013$).

Мы проанализировали факторы, влияющие на ОВ (табл. 2).

Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 3.

При многофакторном анализе свое влияние на ОВ сохранили возраст старше 70 лет, поражение регионарных лимфатических узлов, начало АХТ в срок до 6 нед после операции. Близким к статистически значимому стало воздействие выполнения резекции в объеме R0.

В табл. 4 приведены данные однофакторного анализа критериев, влиявших на начало АХТ в срок до 6 нед после операции.

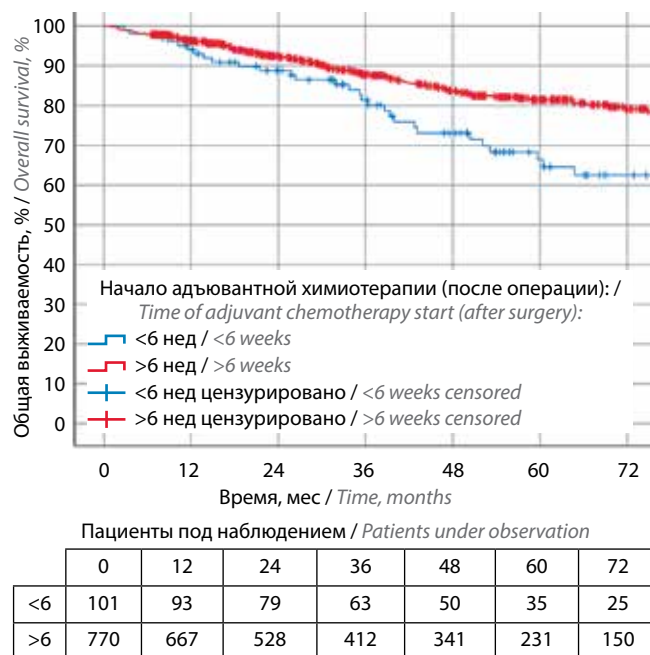


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от срока начала адъювантной химиотерапии с пороговым значением 6 нед после операции

Fig. 3. Overall survival depending on the time of adjuvant chemotherapy initiation with threshold value of 6 weeks after surgery

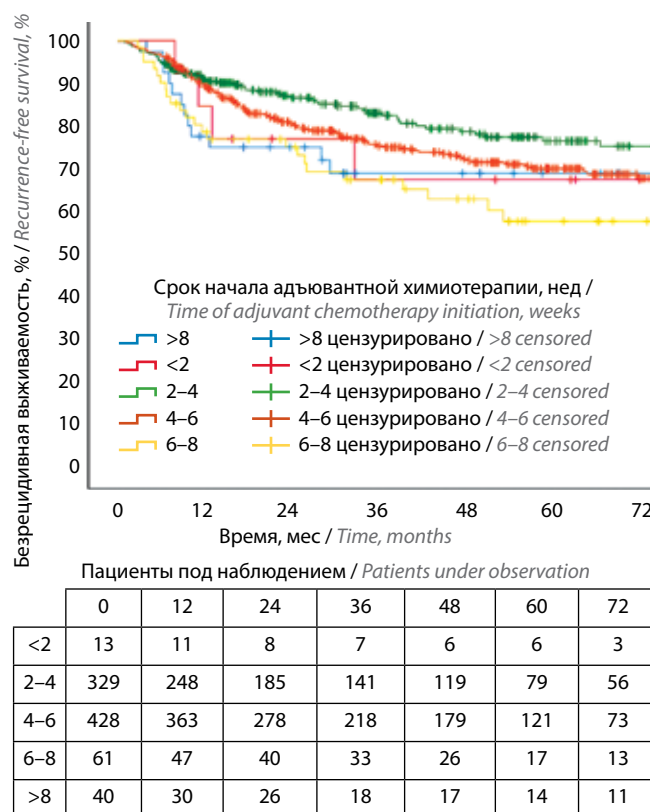


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от срока начала адъювантной химиотерапии после операции

Fig. 4. Recurrence-free survival depending on the time of adjuvant chemotherapy initiation after surgery

Таблица 2. Однофакторный анализ общей выживаемости пациентов

Table 2. Univariate analysis of overall survival of the patients

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Мужской пол Male sex	1,306 (0,946–1,803)	0,105
Возраст ≥70 лет Age ≥70 years	1,691 (1,405–2,037)	<0,0001
T3–4	0,819 (0,336–1,999)	0,661
N1–2	2,025 (1,466–2,799)	<0,0001
Левая сторона поражения Left side affected	1,043 (0,865–1,257)	0,659
Лапароскопический доступ Laparoscopic access	0,591 (0,346–1,009)	0,054
Комбинированная операция Combination surgery	1,771 (1,191–2,634)	0,005
Интракорпоральный анастомоз Intracorporeal anastomosis	0,557 (0,245–1,267)	0,163
Осложнения по Clavien–Dindo III степени и выше Grade III and higher complications per Clavien–Dindo	1,243 (0,581–2,656)	0,575
Несостоятельность анастомоза Anastomotic leak	1,222 (0,302–4,940)	0,779
Длительность операции Operative time	1,005 (1,001–1,008)	0,013
Объем интраоперационной кровопотери Intraoperative blood loss volume	1,002 (1,001–1,003)	0,004
Начало адъювантной химиотерапии в течение 6 нед после операции Initiation of adjuvant chemotherapy in 6 weeks after surgery	0,532 (0,360–0,787)	0,002
Количество дней до начала адъювантной химиотерапии Number of days before the initiation of adjuvant chemotherapy	1,017 (1,009–1,025)	<0,0001
Наличие центра амбулаторной онкологической помощи в районе проживания Availability of an outpatient oncological center at the place of residence	0,847 (0,605–1,185)	0,333
R0-резекция R0 resection	0,299 (0,157–0,568)	<0,0001
Проживание в городе Living in an urban area	0,819 (0,572–1,175)	0,279
Схема лечения с включением оксалиплатина Treatment scheme including oxaliplatin	0,923 (0,699–1,218)	0,570
Лечение в 2020–2023 гг. Treatment in 2020–2023	0,996 (0,805–1,232)	0,969

Мы провели многофакторный анализ критериев начала АХТ в срок до 6 нед после операции (табл. 5).

По данным многофакторного анализа, только наличие послеоперационных осложнений влияло на вероятность своевременного начала АХТ.

Мы также проанализировали сроки начала АХТ в зависимости от различных клинических факторов (табл. 6).

Как следует из приведенной таблицы, осложненное течение послеоперационного периода увеличивало сроки начала АХТ на 9 сут, а наличие тяжелых осложнений — на 10.

Обсуждение

В нашей работе установлено, что срок 6 нед оптимален для начала АХТ у больных РОК. В клинических

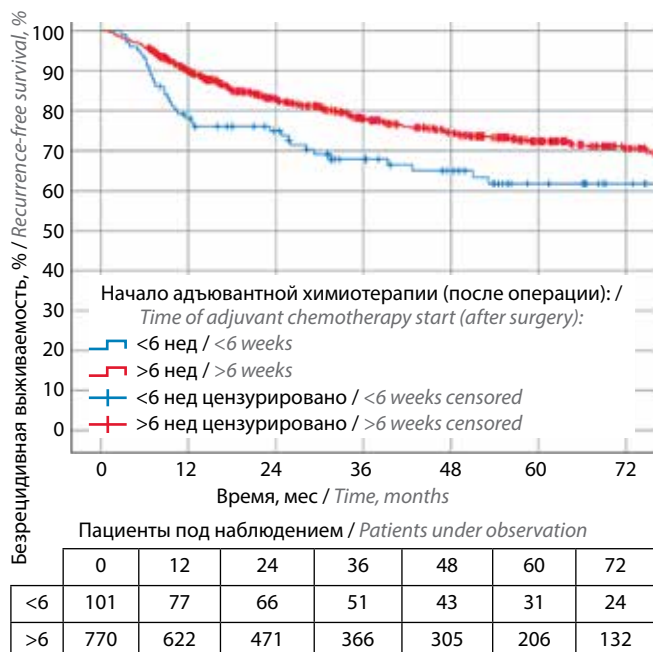


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость в зависимости от срока начала адъювантной химиотерапии с пороговым значением 6 нед после операции

Fig.5. Recurrence-free survival depending on the time of adjuvant chemotherapy initiation with threshold value of 6 weeks after surgery

рекомендациях обсуждается необходимость начала АХТ в срок до 8 нед с момента операции [4, 5]. Эти рекомендации подкреплены данными ряда крупных исследований, в которых демонстрировали соответствующие результаты [1, 2]. Однако мы не первые, кто обращает внимание на клиническое значение более

короткого срока начала АХТ. М. Gogenur и соавт. в анализе результатов рандомизированного клинического исследования III фазы с участием 4805 пациентов в группе позднего и 914 – раннего начала АХТ продемонстрировали статистически значимое повышение БРВ при начале АХТ в течение 6 нед после операции (ОР 1,24; 95 % ДИ 1,06–1,46; $p = 0,01$) [6]. В ретроспективном исследовании результатов лечения 7794 пациентов Z. Sun и соавт. установили пороговое значение 44 дня. При этом они отметили, что каждая дополнительная неделя задержки начала АХТ связана со снижением ОВ на 7 % (ОР 1,07; 95 % ДИ 1,04–1,1; $p < 0,001$) [7]. В корейском рандомизированном клиническом исследовании 443 пациентов с III стадией рака ободочной кишки случайным образом распределили для начала АХТ в срок 10–14 сут и 24–28 сут после операции. Авторы не отметили различий в 3-летней БРВ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,69–1,78; $p = 0,672$). В нашей работе также не отмечено различий между группами с началом лечения до 2 и в течение 2–4 нед после операции. Однако в реальной практике такие сроки часто недостижимы, актуально проведение исследований с более поздним началом АХТ в обеих группах [16].

В нашем исследовании 95,4 % пациентов начали АХТ в течение 8 нед после операции, что можно расценивать как хороший результат для практического здравоохранения. В исследовании I. Kim и соавт. соответствующий показатель составил 94,8 %. Авторы отметили наличие послеоперационных осложнений как одного из ключевых факторов задержки начала АХТ (отношение шансов 2,5), что согласуется с нашими

Таблица 3. Многофакторный анализ общей выживаемости пациентов

Table 3. Multifactorial analysis of overall survival of the patients

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Возраст ≥ 70 лет Age ≥ 70 years	1,487 (1,021–2,165)	0,039
N1–2	1,935 (1,391–2,692)	<0,0001
Лапароскопический доступ Laparoscopic access	1,516 (0,877–2,62)	0,136
Комбинированная операция Combination surgery	1,246 (0,78–1,988)	0,357
Длительность операции Operative time	1,002 (0,998–1,006)	0,366
Объем интраоперационной кровопотери Intraoperative blood loss volume	1 (0,998–1,001)	0,815
Начало адъювантной химиотерапии в течение 6 нед после операции Initiation of adjuvant chemotherapy in 6 weeks after surgery	0,593 (0,395–0,89)	0,012
R0-резекция R0 resection	2,133 (0,996–4,568)	0,051

Таблица 4. Однофакторный анализ критериев начала адъювантной химиотерапии в срок до 6 нед от операции

Table 4. Univariate analysis of criteria of adjuvant chemotherapy initiation in the first 6 weeks after surgery

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Пол Sex	1,025 (0,676–1,555)	0,908
Лапароскопический доступ Laparoscopic access	0,601 (0,327–1,104)	0,101
T3–4	0,578 (0,135–2,473)	0,46
N1–2	1,146 (0,744–1,766)	0,536
Возраст ≥65 лет Age ≥65 years	0,913 (0,603–1,383)	0,669
Отсутствие комбинированной операции Absence of combination surgery	0,464 (0,282–0,763)	0,003
Отсутствие послеоперационных осложнений Absence of postoperative complication	0,305 (0,142–0,656)	0,002
Несостоятельность анастомоза Anastomotic leak	2,09 (1,38–3,164)	<0,0001
Длительность операции Operative time	0,994 (0,989–0,998)	0,005
Кровопотеря во время операции Intraoperative blood loss volume	0,997 (0,995–0,999)	0,005
R0-резекция R0 resection	0,303 (0,123–0,75)	0,01
Сторона локализации процесса (левые отделы) Affected side (left parts)	0,87 (0,553–1,368)	0,546
Проживание в городе Living in an urban area	1,116 (0,721–1,728)	0,622
Наличие центра амбулаторной онкологической помощи в районе проживания Availability of an outpatient oncological center at the place of residence	1,113 (0,724–1,712)	0,626

Таблица 5. Многофакторный анализ критериев начала адъювантной химиотерапии в срок до 6 нед от операции

Table 5. Multivariate analysis of criteria of adjuvant chemotherapy initiation in the first 6 weeks after surgery

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Отсутствие комбинированной операции Absence of combination surgery	0,737 (0,381–1,424)	0,364
Отсутствие послеоперационных осложнений Absence of postoperative complications	0,365 (0,14–0,955)	0,04
Несостоятельность анастомоза Anastomotic leak	0,634 (0,117–3,443)	0,598
Длительность операции Operative time	0,996 (0,991–1,001)	0,151
Кровопотеря во время операции Intraoperative blood loss volume	1 (0,997–1,003)	0,999
R0-резекция R0 resection	0,68 (0,2–2,312)	0,537

результатами. Однако мужской пол как негативный фактор (отношение шансов 4,2), выявленный I. Kim и соавт., в нашей работе не зафиксирован [17]. Группа авторов из университетской клиники McGill продемонстрировала более негативные результаты по срокам начала АХТ: из 187 пациентов только 27 % начали АХТ в течение 8 нед, при этом возраст стал наиболее значимым фактором, влияющим на своевременное начало лечения [18]. Авторы из Балтимора при анализе данных 110 пациентов отметили, что только 63,6 % начали АХТ в срок до 8 нед после операции. При мно-

гофакторном анализе только предоперационный уровень альбумина >3,5 г/дл оказался достоверно связан с вероятностью своевременного начала послеоперационного лечения [19]. Данный фактор не удалось проверить в нашей работе. Изучая результаты лечения 252 пациентов, Y. Jung и соавт. отметили, что только хирургический доступ при многофакторном анализе показал влияние на сроки начала АХТ [20]. Мы отметили статистически значимо более раннее начало АХТ в группе лапароскопических резекций ободочной кишки, однако разница в медианах срока начала лечения

Таблица 6. Сроки начала адъювантной химиотерапии в зависимости от клинических факторов

Table 6. Time to adjuvant therapy initiation depending on clinical factors

Фактор Factor	Медиана срока начала адъювантной химиотерапии (межквартильный размах), дней Median time to initiation of adjuvant chemotherapy (interquartile range), days	p
Пол: Sex: мужской male женский female	30 (25–35) 29 (25–36)	0,949
Возраст, лет Age, years: <65 ≥65	29,5 (25–35) 29 (25–36)	0,921
Проживание в городской местности: Living in an urban area: да yes нет no	30 (26–36) 29 (25–35)	0,119
Наличие Центра амбулаторной онкологической помощи в районе проживания: Availability of an outpatient oncological center at the place of residence: да yes нет no	29 (25–36) 30 (26–35)	0,3
Хирургический доступ: Surgical access: лапароскопический laparoscopic лапаротомный laparotomic	28 (24–33) 30 (26–36)	0,003
Комбинированная резекция: Combination resection: да yes нет no	33 (27–41) 29 (25–35)	0,001
Наличие послеоперационных осложнений: Presence of postoperative complications: да yes нет no	38 (32–49) 29 (25–35)	<0,0001

Окончание табл. 6

End of table 6

Фактор Factor	Медиана срока начала адъювантной химиотерапии (межквартильный размах), дней Median time to initiation of adjuvant chemotherapy (interquartile range), days	p
Осложнения по Clavien–Dindo III степени и выше: Grade III and higher complications per Clavien–Dindo: да yes нет no	39 (32–49) 29 (25–35)	<0,0001
R0-резекция: R0 resection: да yes нет no	29 (25–35) 34 (25–47)	0,08
Вариант анастомоза: Type of anastomosis: нет no ручной manual аппаратный mechanical запатентованный patented	35,4 (4–67) 32,92 (1–157) 30,29 (14–124) 28,87 (12–96)	—

составила только 2 дня, и данный критерий не показал значения в многофакторном анализе.

Особенность популяции пациентов в нашем исследовании — высокая доля больных со стадией pT4 (89,8 %) и правой локализацией опухоли (39,5 %). Распространенность более агрессивных форм заболевания может быть одной из причин отмеченного преимущества раннего начала АХТ. Однако доля пациентов со стадией pT4 может быть обусловлена не только распространенностью запущенных форм заболевания, но и дефектами морфологического стадирования в отдельные временные промежутки работы клиники с завышением стадии при констатации прорастания опухоли всех слоев стенки кишки. Необходимо проведение схожих по дизайну исследований в других центрах, чтобы оценить воспроизводимость результатов и значение параметра pT.

Таким образом, мы продемонстрировали один из лучших результатов, опубликованных в литературе, по частоте своевременного начала АХТ. Преимущество нашей работы — демонстрация результатов реальной клинической практики и возможностей региональной системы здравоохранения. Нам также удалось проанализировать влияние места жительства пациента и, частично, оснащения системы здравоохранения. Так, мы включили в список анализируемых парамет-

ров наличие центров амбулаторной онкологической помощи в районе проживания пациентов. Следует обратить внимание на то, что программа организации центров появилась в процессе проведения исследования и, соответственно, не была актуальной для части пациентов, что могло повлиять на значение данного критерия в нашем анализе. Основные недостатки исследования происходят из ретроспективного характера работы. Часть потенциально значимых прогностических параметров, таких как предоперационный уровень альбумина, не удалось установить.

Заключение

Наше исследование демонстрирует, что оптимальные сроки начала АХТ могут быть короче 8 нед в условиях реальной клинической практики. В рутинной работе необходимо уделять максимальное внимание профилактике послеоперационных осложнений и срокам начала АХТ, так как данные параметры могут оказывать существенное влияние на отдаленные результаты лечения. Актуально проведение исследования по определению оптимального срока АХТ в РФ, особенно у пациентов с такими неблагоприятными факторами прогноза, как инвазия в серозную оболочку и правосторонняя локализация опухоли.

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

1. Yang Y., Lu Y., Tan H. et al. The optimal time of starting adjuvant chemotherapy after curative surgery in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2023;23(1):422. DOI: 10.1186/s12885-023-10863-w
2. Choi J.H., Lee J.S., Baek S.K. et al. Association between timing and duration of adjuvant chemotherapy and colorectal cancer survival in Korea, 2011–2014: a nationwide study based on the health insurance review and assessment service database. *J Cancer* 2022;13(8):2440–6. DOI: 10.7150/jca.71141
3. Gantt G.A. Jr, Ashburn J., Kiran R.P. et al. Laparoscopy mitigates adverse oncological effects of delayed adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Surg Endosc* 201529(2):493–9. DOI: 10.1007/s00464-014-3697-1
4. Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Черных М.В. и др. Изменения в клинических рекомендациях по лечению колоректального рака в 2024 году. *Хирургия и онкология* 2024;14(1):21–31. DOI: 10.17650/2949-5857-2024-14-1-21-31
5. Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Черных М.В. et al. Surgical tactics in the treatment of patients with recurrent tumors of the pelvic organs. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2024;14(1):21–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2949-5857-2024-14-1-21-31
6. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2-1):425–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482
7. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction, and rectum. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2-1):425–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482
8. Gogenur M., Weinberger Rosen A., Iveson T. et al. Time from colorectal cancer surgery to adjuvant chemotherapy: post hoc analysis of the SCOT randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2024;159(8):865–71. DOI: 10.1001/jamasurg.2024.1555
9. Sun Z., Adam M.A., Kim J. et al. Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage ii and iii colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2016;59(2):87–93. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000518
10. Lacy A.M., García-Valdecasas J.C., Delgado S. et al. Laparoscopy-assisted colectomy *versus* open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2224–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09290-5
11. Nelson H., Sargent D.J., Wieand H.S. et al. Clinical Outcomes of the Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050–9. DOI: 10.1056/NEJMoa032651
12. Veldkamp R., Kuhry E., Hop W.C.J. et al. Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR): laparoscopic surgery *versus* open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6(7):477–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70221-7
13. Guillou P.J., Quirke Ph., Thorpe H. et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9472):1718–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66545-2
14. Day A.R., Middleton G., Smith R.V.P. et al. Time to adjuvant chemotherapy following colorectal cancer resection is associated with an improved survival. *Colorectal Dis* 2014;16(5):368–72. DOI: 10.1111/codi.12570
15. Chun K.H., Noe Bae B., An H. et al. Comparison of compliance of adjuvant chemotherapy between laparoscopic and open surgery in patients with colon cancer. *Ann Coloproctol* 2014;30(6):274. DOI: 10.3393/ac.2014.30.6.274
16. Wasmann K.A., El Klaver Ch., Dw van der Bilt J. et al. Laparoscopic surgery facilitates administration of adjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: propensity score analyses. *Cancer Manag Res* 2019;11:7141–57. DOI: 10.2147/CMAR.S205906
17. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
18. Park S.Y., Kim S.H., Lee K.H. et al. Early *versus* conventional adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer: a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2024;42:3537. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3537
19. Kim I.Y., Kim B.R., Kim Y.W. Factors affecting use and delay (>/=8 weeks) of adjuvant chemotherapy after colorectal cancer surgery and the impact of chemotherapy-use and delay on oncologic outcomes. *PLoS One* 2015;10(9):e0138720. DOI: 10.1371/journal.pone.0138720
20. Elkrief A., Redstone G., Petrucci L. et al. Reasons for delay in timely administration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer: a multicentre cohort study from the McGill University Department of Oncology. *BMJ Open Qual* 2021;10(1):e000934. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-000934
21. Alnajjar S., Shoucair S., Almanzar A. et al. Predictors of timely initiation and completion of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal adenocarcinoma. *Am Surg* 2024;90(11):2724–32. DOI: 10.1177/00031348241248689
22. Jung Y.B., Kang J., Park E.J. et al. Time to initiation of adjuvant chemotherapy in colon cancer: comparison of open, laparoscopic, and robotic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26(10):799–805. DOI: 10.1089/lap.2016.0293

Вклад авторов. Авторы заявляют о равном вкладе в написание работы.
Authors' contributions. Authors declare an equal contribution.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.П. Саламахин / M.P. Salamakhin: <https://orcid.org/0000-0001-9753-7960>
О.В. Леонов / O.V. Leonov: <https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>
А.З. Милованова / A.Z. Milovanova: <https://orcid.org/0009-0008-9174-8263>
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of 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 Клинического онкологического диспансера Омской области.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary.

Статья поступила: 05.01.2026. **Принята к публикации:** 06.03.2026. **Опубликована онлайн:** 20.06.2026.
Article submitted: 05.01.2026. **Accepted for publication:** 06.03.2026. **Published online:** 20.06.2026.

Сравнение эффективности и переносимости гемцитабина и комбинации гемцитабина с наб-паклитакселом во 2-й линии терапии рака поджелудочной железы. Опыт одного центра

Я.Е. Чихарева¹, Д.М. Кантиева¹, М.Ш. Манукян¹, А.Ю. Кашеева¹, А.Н. Поляков¹,
И.С. Базин^{1,2}, А.А. Трякин¹

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

²кафедра онкологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Яна Евгеньевна Чихарева yanachikhareva@outlook.com

Введение. В 1-й линии терапии распространенного рака поджелудочной железы применяются комбинированные режимы, в том числе гемцитабин с наб-паклитакселом (GEM-NAB), тогда как оптимальная стратегия лечения во 2-й линии до настоящего времени остается предметом дискуссии.

Цель исследования – сравнить эффективность и переносимость гемцитабина (GEM) и комбинации GEM-NAB во 2-й линии терапии рака поджелудочной железы.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, получавших 2-ю линию химиотерапии в 1 из 2 режимов – монотерапии GEM и комбинации GEM-NAB. Первичной конечной точкой служила общая выживаемость. Вторичными конечными точками стали выживаемость без прогрессирования, частота объективного ответа, частота контроля заболевания и показатели безопасности.

Результаты. В исследование включены 118 пациентов: 57 получали GEM и 61 – GEM-NAB. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Медиана наблюдения составила 9 мес. Медиана общей выживаемости – 5,9 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,8–8) в группе GEM и 6,4 мес (95 % ДИ 4,5–8,3) в группе GEM-NAB ($p = 0,772$). Медиана выживаемости без прогрессирования достигла 3,3 мес (95 % ДИ 2,8–3,8) и 4,7 мес (95 % ДИ 3,6–5,8) соответственно ($p = 0,079$). Частота объективного ответа составила 15,8 и 28,6 % соответственно ($p = 0,127$). Частота нежелательных явлений III–IV степени оказалась сопоставимой в обеих группах. В многофакторном анализе независимыми предикторами неблагоприятного прогноза стали статус ECOG ≥ 2 , мета-статическое поражение печени и снижение уровня гемоглобина.

Закключение. Комбинация GEM-NAB во 2-й линии терапии не продемонстрировала статистически значимого преимущества в общей выживаемости по сравнению с монотерапией GEM при сопоставимом профиле безопасности.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, гемцитабин, наб-паклитаксел, 2-я линия терапии, выживаемость, токсичность

Для цитирования: Чихарева Я.Е., Кантиева Д.М., Манукян М.Ш. и др. Сравнение эффективности и переносимости гемцитабина и комбинации гемцитабина с наб-паклитакселом во 2-й линии терапии рака поджелудочной железы. Опыт одного центра. Хирургия и онкология 2026;16(2):99–106.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-99-106>

Comparison of efficacy and tolerability of gemcitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel in 2nd line therapy for pancreatic cancer. Experience of one center

Ya.E. Chikhareva¹, D.M. Kantieva¹, M.Sh. Manukyan¹, A.Yu. Kashcheeva¹, A.N. Polyakov¹, I.S. Bazin^{1,2}, A.A. Tryakin¹

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

²Department of Oncology, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Contacts: Yana Evgenyevna Chikhareva yanachikhareva@outlook.com

Background. First-line therapy for advanced pancreatic cancer often involves combination regimens, including gemcitabine plus nab-paclitaxel (GEM-NAB), whereas the optimal treatment strategy in the second-line setting remains a subject of debate.

Aim. To compare efficacy and tolerability of gemcitabine (GEM) monotherapy and GEM-NAB combination as second-line treatment for pancreatic cancer.

Materials and methods. This retrospective single-center study was conducted in patients with pancreatic adenocarcinoma receiving second-line chemotherapy with one of two regimens: GEM monotherapy or the GEM-NAB combination. The primary endpoint was overall survival. Secondary endpoints included progression-free survival, objective response rate, disease control rate, and safety.

Results. A total of 118 patients were included: 57 received GEM and 61 received GEM-NAB. The groups were comparable in baseline clinical and demographic characteristics. Median follow-up was 9 months. Median OS was 5.9 months (95 % confidence interval (CI) 3.8–8.0) in the GEM group and 6.4 months (95 % CI 4.5–8.3) in the GEM-NAB group ($p = 0.772$). Median progression-free survival was 3.3 months (95 % CI 2.8–3.8) and 4.7 months (95 % CI 3.6–5.8), respectively ($p = 0.079$). Objective response rate was 15.8 % and 28.6 %, respectively ($p = 0.127$). The incidence of grade III–IV adverse events was comparable between the groups. In multivariate analysis, ECOG status ≥ 2 , liver metastases, and decreased hemoglobin level were identified as independent predictors of poor survival.

Conclusion. Gemcitabine plus nab-paclitaxel combination as 2nd line therapy did not demonstrate statistically significant improvement in overall survival compared with gemcitabine monotherapy and showed a comparable safety profile.

Keywords: pancreatic cancer, gemcitabine, nab-paclitaxel, 2nd line therapy, survival, toxicity

For citation: Chikhareva Ya.E., Kantieva D.M., Manukyan M.Sh. et al. Comparison of efficacy and tolerability of gemcitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel in 2nd line therapy for pancreatic cancer. Experience of one center. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2026;16(2):99–106. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-99-106>

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — одно из наиболее агрессивных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, остающееся ведущей причиной онкологической смертности во всем мире [1]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при метастатическом процессе не превышает 10 % [2].

На протяжении длительного времени стандартом системного лечения РПЖ оставалась монотерапия гемцитабином (GEM), обеспечивавшая медиану ОВ ~6 мес [3]. Существенный прогресс достигнут после внедрения комбинированных режимов — FOLFIRINOX (лейковорин, 5-фторурацил, иринотекан, оксалиплатин) и гемцитабин + наб-паклитаксел (GEM-NAB), позволивших увеличить медиану ОВ до 8–11 мес [4, 5]. Несмотря на это, у большинства пациентов отмечается прогрессирование заболевания, что требует проведения 2-й линии химиотерапии.

Оптимальная тактика лечения на данном этапе остается предметом дискуссии, поскольку в клинической практике используются различные режимы 2-й линии, включая фторпиримидинсодержащие комбинации (FOLFOX, FOLFIRI) и схемы на основе GEM [6, 7]. Вместе с тем выраженная гетерогенность исследуемых популяций, различия по функциональному статусу пациентов (ECOG), числу предшествующих линий терапии и характеру метастатического процесса существенно затрудняют сопоставление результатов и фор-

мирование единых стандартов лечения [8]. Согласно опубликованным данным, комбинация GEM-NAB может использоваться и во 2-й линии терапии, особенно у пациентов, ранее получавших FOLFIRINOX и сохраняющих удовлетворительный соматический статус [9–12]. Тем не менее прямые сравнительные данные по эффективности и переносимости GEM-NAB и GEM в данной клинической ситуации отсутствуют, а результаты ретроспективных работ противоречивы.

Цель настоящего исследования — сравнение эффективности и переносимости GEM и GEM-NAB во 2-й линии терапии РПЖ, а также определение клинических и лабораторных факторов, влияющих на прогноз заболевания.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование, проведенное на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, включены пациенты с аденокарциномой поджелудочной железы, получавшие 2-ю линию химиотерапии GEM (группа GEM) или GEM-NAB (группа GEM-NAB) с 2017 по 2023 г.

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- морфологически верифицированная аденокарцинома поджелудочной железы;
- прогрессирование после 1-й линии химиотерапии;

- ECOG-статус 0–2;
- наличие данных о 2-й линии терапии, токсичности и результатах лечения.

Критерии исключения:

- отсутствие данных о динамике заболевания;
- одновременное проведение другого противоопухолевого лечения;
- наличие другого злокачественного процесса.

Гемцитабин вводили в дозе 1000 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 3 нед с повторением цикла каждые 28 дней. В случае комбинации наб-паклитаксел применяли в дозе 125 мг/м² внутривенно за 30 мин до введения GEM. Препараты использовали согласно стандартным протоколам лечения (Gemzar®, Eli Lilly, США; Abraxane®, Celgene, США).

Первичной конечной точкой выбрана ОВ, рассчитываемая от даты начала 2-й линии терапии до смерти от любой причины. Вторичными конечными точками стали выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая как время от начала 2-й линии терапии до документированного прогрессирования заболевания или смерти, частота объективного ответа (ЧОО), оцениваемая по критериям RECIST 1.1 как доля пациентов, достигших полного или частичного ответа, а также частота контроля заболевания (ЧКЗ) — доля пациентов с полным ответом, частичным ответом и стабилизацией заболевания. Дополнительно анализировали частоту токсических реакций III–IV степени в соответствии с критериями CTCAE v.5.0, влияние клинических и лабораторных факторов (уровня гемоглобина, локализации опухоли, статуса ECOG, наличия болевого синдрома и метастазов в печени) на выживаемость.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения R v.4.2.2. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q1–Q3) и сравнивались с использованием критерия Манна–Уитни. Категориальные переменные показаны как абсолютные значения и доли в процентах, переменные сравнивали, используя χ^2 -критерий или точный тест Фишера. Кривые выживаемости оценивали методом Каплана–Майера, сравнение групп проводили с применением *log-rank*-теста. Для анализа прогностических факторов ОВ применяли многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 118 пациентов: 57 получили GEM, 61 — GEM-NAB. Группы были сопоставимы по основным клиничко-демографическим параметрам (возраст, пол, статус ECOG, наличие висцеральных метастазов) (табл. 1). Локализация первичной опухоли в головке поджелудочной железы чаще отмечалась в группе GEM (52,5 % против 31,6 % в группе GEM-NAB;

$p = 0,026$). В то же время локализация в зоне «тело–хвост» чаще встречалась в группе GEM-NAB (19,3 % против 1,6 %; $p = 0,002$). Для локализации в хвосте также выявлены статистически значимые различия между группами в пользу GEM (8,8 % против 0; $p = 0,024$). Медиана наблюдения составила 9 мес.

Непосредственная эффективность лечения

Медиана числа курсов терапии оказалась статистически значимо выше в группе GEM-NAB: 4 (3–6) против 2 (2–4); $p = 0,004$. ЧОО составила 15,8 % в группе GEM и 28,6 % в группе GEM-NAB ($p = 0,127$). ЧКЗ достигла 47 % в группе GEM, 50 % — в группе GEM-NAB ($p = 0,94$).

Отдаленные результаты

Медиана ОВ составила 5,9 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,8–8) в группе GEM и 6,4 мес (95 % ДИ 4,5–8,3) в группе GEM-NAB. Результаты сравнения кривых Каплана–Майера не показали статистической значимости различий (*log-rank* $\chi^2 = 0,084$; $p = 0,772$) (рис. 1).

Медиана ВБП в группе GEM составила 3,3 мес (95 % ДИ 2,8–3,8), тогда как в группе GEM-NAB — 4,7 мес (95 % ДИ 3,6–5,8). Несмотря на тенденцию к более длительной ВБП при комбинированном режиме, различия между группами оказались статистически незначимыми (*log-rank* $\chi^2 = 3,075$; $p = 0,079$) (рис. 2).

Токсичность

По частоте возникновения нежелательных явлений III–IV степени достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено. Оценка нейротоксичности не проводилась в связи с ретроспективным дизайном исследования и наличием признаков нейропатии у большей части пациентов на момент начала 2-й линии терапии. Подробное описание токсичности используемых режимов представлено в табл. 2.

Наиболее частыми осложнениями во обеих группах стали гематологические нарушения — тромбоцитопения и нейтропения. Так, частота тромбоцитопении III–IV степени составила 11 % в группе GEM-NAB, 10 % — в группе GEM ($p = 1$). Нейтропения III–IV степени чаще встречалась в группе GEM-NAB (23 % против 13 %; $p = 0,234$). Токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота) отмечалась сравнительно редко и была сопоставимой между группами. Таким образом, оба режима показали удовлетворительный профиль безопасности и были сопоставимы по переносимости.

Факторы прогноза

В однофакторном анализе статистически значимыми предикторами неблагоприятного прогноза стали статус ECOG, наличие болевого синдрома, метастатическое поражение печени и лимфатических узлов,

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от режима терапии

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients per therapy regimen

Характеристика Characteristic	Группа GEM-NAB (n = 61) GEM-NAB group (n = 61)	Группа GEM (n = 57) GEM group (n = 57)	p
Мужской пол, n (%) Male sex, n (%)	23 (40,35)	34 (55,7)	0,153
Статус ECOG ≥ 2 , n (%) ECOG status ≥ 2 , n (%)	2 (3,5)	2 (3,3)	0,932
Возраст, медиана (IQR), лет Age, median (IQR), years	60 (55–66)	60 (51,75–65,25)	0,838
Наличие отдаленных метастазов, n (%) Presence of distant metastases, n (%)	35 (61,4)	34 (55,7)	0,491
Диаметр первичной опухоли, медиана (IQR), мм Diameter of primary tumor, median (IQR), mm	45 (36,25–53,75)	47 (35–55)	0,647
Диаметр метастазов в печени, медиана (IQR), мм Diameter of liver metastases, median (IQR), mm	21 (15,75–34,25)	19,5 (13,25–34,25)	0,867
Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, n (%) Metastases in regional lymph nodes, n (%)	17 (30,36)	30 (49,2)	0,045
Наличие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, n (%) Metastases in the retroperitoneal lymph nodes, n (%)	7 (12,5)	9 (14,8)	0,748
Локализация опухоли поджелудочной железы, n (%): Site of pancreatic tumor, n (%):			
голова head	18 (31,58)	32 (52,5)	0,026
перешеек neck	15 (26,32)	22 (36,1)	0,322
тело body	8 (14,04)	6 (9,8)	0,574
хвост tail	5 (8,77)	0	0,024
тело–хвост body–tail	11 (19,3)	1 (1,6)	0,002
Содержание СА 19–9, медиана (IQR), Ед/мл CA 19–9 level, median (IQR), U/mL	2634,5 (279,25–5496,25)	881 (202–2556,75)	0,635
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам, медиана (IQR) Neutrophil-to-lymphocyte ratio, median (IQR)	2,96 (1,66–4,06)	2,64 (1,46–3,95)	0,825
Уровень гемоглобина, медиана (IQR), г/л Hemoglobin level, median (IQR), g/L	116,5 (105,5–126,25)	118 (108,5–126)	0,433
Лейкоциты, медиана (IQR), $\times 10^9$ /л Leukocytes, median (IQR), $\times 10^9$ /L	6 (5,29–7,7)	6 (4,65–7,07)	0,223
Альбумин, медиана (IQR), г/л Albumin, median (IQR), g/L	40,5 (36–44,6)	42,6 (36–44,4)	0,715
Асцит, n (%) Ascites, n (%)	7 (12,28)	9 (14,8)	0,845
Наличие болевого синдрома, требующего обезболивания, n (%) Pain syndrome requiring analgesics, n (%)	30 (52,63)	40 (65,57)	0,2
Объективный ответ на фоне ранее проведенной химиотерапии, n (%) Objective response to previous chemotherapy, n (%)	11 (20,37)	11 (18)	0,262
Прогрессирование в процессе ранее проведенной химиотерапии, n (%) Progression during previous chemotherapy, n (%)	28 (51,85)	24 (39,3)	0,876
Выживаемость без прогрессирования на ранее проведенной химиотерапии, медиана (IQR), мес Progression-free survival during previous chemotherapy, median (IQR), months	4 (2–8)	4 (2–10)	0,378

Примечание. IQR (interquartile range) — межквартильный интервал.

Note. IQR — interquartile range.

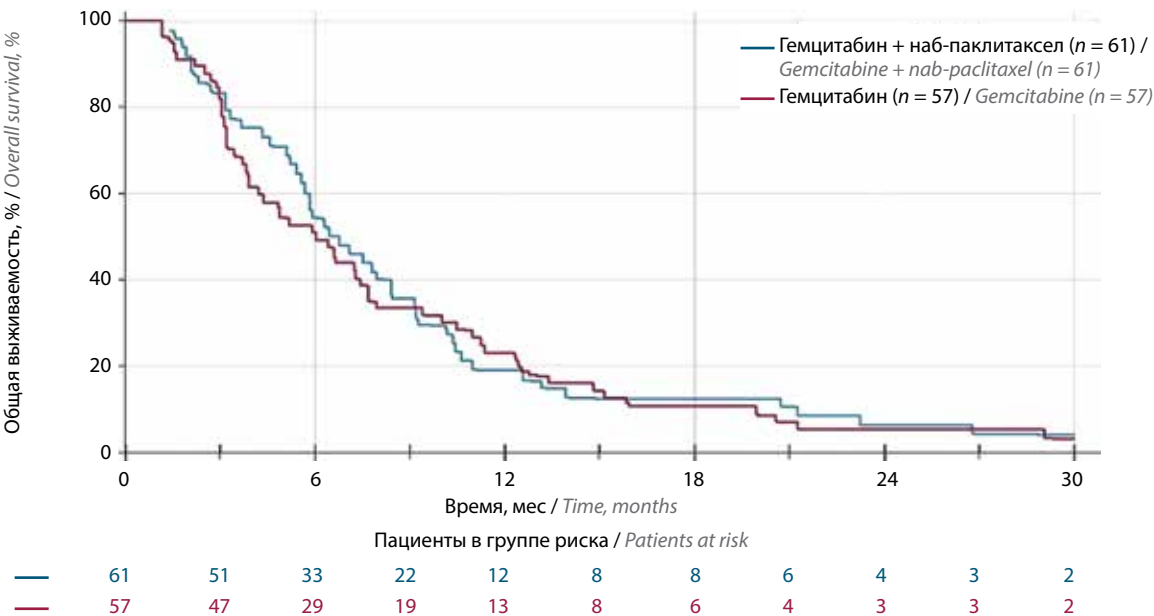


Рис. 1. Анализ общей выживаемости на фоне 2-й линии терапии рака поджелудочной железы в зависимости от применяемого режима лечения
Fig. 1. Overall survival analysis for 2nd line therapy of pancreatic cancer depending on treatment regimen

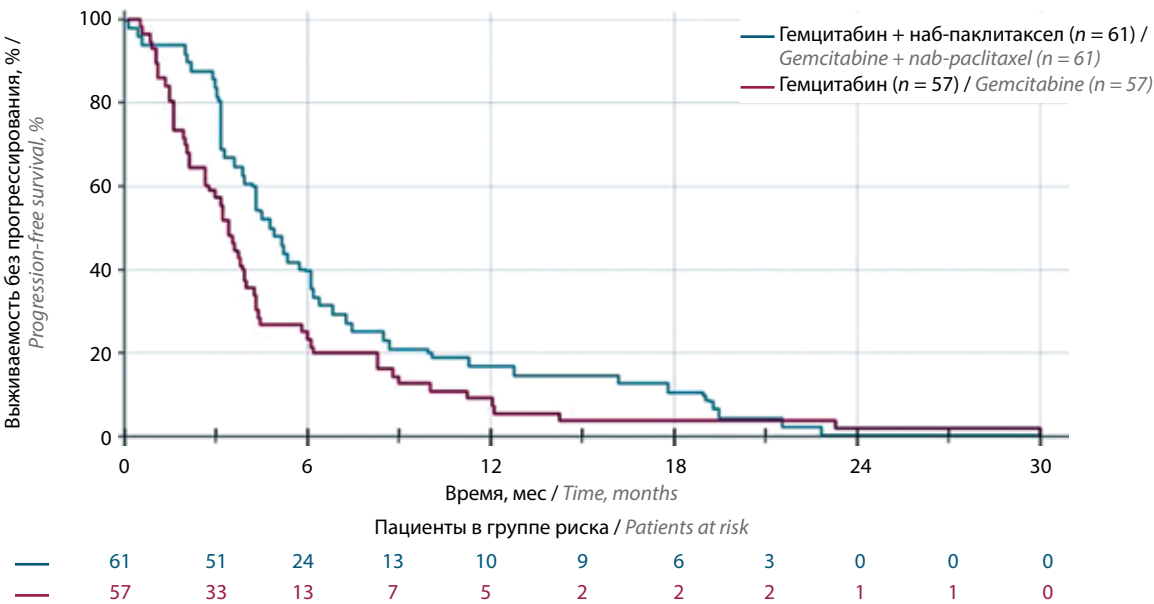


Рис. 2. Анализ выживаемости без прогрессирования на фоне 2-й линии терапии рака поджелудочной железы в зависимости от применяемого режима лечения
Fig. 2. Progression-free survival analysis for 2nd line therapy of pancreatic cancer depending on treatment regimen

уровень гемоглобина и лейкоцитов, нейтрофильно-лейкоцитарный индекс, потеря массы тела >10 % и локализация опухоли в теле поджелудочной железы.

В многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса независимыми предикторами ОВ оказались статус ECOG 2, наличие болевого синдрома, локализация опухоли в теле поджелудочной железы, метастатическое поражение печени и уровень гемогло-

бина (табл. 3). Снижение уровня гемоглобина на 1 г/л сопровождалось увеличением риска летального исхода на 1 %.

Обсуждение

В проведенном исследовании статистически значимых различий в показателях ОВ и ВБП между режимами GEM-NAB и GEM во 2-й линии терапии

Таблица 2. Частота нежелательных явлений III–IV степени в зависимости от режима терапии

Table 2. Grade III–IV adverse event rate depending on treatment regimen

Нежелательное явление Adverse event	Группа GEM-NAB ($n = 61$), n (%) GEM-NAB group ($n = 61$), n (%)	Группа GEM ($n = 57$), n (%) GEM group ($n = 57$), n (%)	p
Тромбоцитопения III–IV степени Grade III–IV thrombocytopenia	6 (11)	6 (10)	1
Анемия III–IV степени Grade III–IV anemia	5 (9)	8 (13)	0,561
Диарея III–IV степени Grade III–IV diarrhea	4 (7)	1 (2)	0,192
Рвота III–IV степени Grade III–IV vomiting	2 (4)	2 (3)	1
Нейтропения III–IV степени Grade III–IV neutropenia	13 (23)	8 (13)	0,234
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 (2)	0	0,483
Редукция доз препаратов Drug dose reduction	20 (35)	14 (23)	0,164

Таблица 3. Независимые предикторы неблагоприятного исхода (регрессия Кокса)

Table 3. Independent predictors of unfavorable outcome (Cox regression)

Показатель Parameter	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Статус ECOG 2 ECOG status 2	1,69	1,14–2,54	0,009
Болевой синдром Pain syndrome	1,68	1,08–2,61	0,021
Локализация опухоли в теле поджелудочной железы Tumor in the body of the pancreas	1,74	1,08–2,81	0,022
Метастазы в печени Liver metastases	1,76	1,07–2,88	0,028
Уровень гемоглобина Hemoglobin level	0,99	0,97–0,99	0,031

метастатического рака поджелудочной железы не выявлено. ЧОО оказалась выше в группе GEM-NAB (28,6 % против 15,8 %), однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,127$). Профиль токсичности в обеих группах оказался сопоставимым, а тяжелые нежелательные явления наблюдались редко.

Полученные данные согласуются с результатами других ретроспективных исследований, в которых комбинация GEM-NAB демонстрировала схожие показатели эффективности и переносимости во 2-й линии терапии у пациентов с удовлетворительным функциональным статусом. В исследовании H. Chae и соавт. медиана ВБП при применении GEM-NAB после прогрессирования на фоне FOLFIRINOX составила

4,6 мес, медиана ОБ – 9,8 мес [9]. В многоцентровом исследовании A. Portal и соавт. медиана ВБП составила 5,1 мес, медиана ОБ – 8,8 мес, что сопоставимо с результатами нашего анализа [10].

Ранее показано, что наибольший прирост выживаемости при метастатическом раке поджелудочной железы достигается в 1-й линии терапии благодаря внедрению интенсивных режимов FOLFIRINOX и GEM-NAB [4, 5]. При этом эффективность последующих линий лечения остается ограниченной. В исследовании CONKO-003 применение комбинации 5-фторурацила, лейковорина и оксалиплатина (OFF) обеспечило статистически значимое увеличение медианы ОБ по сравнению с режимом 5-фторурацил + лейковорин (5,9 мес против 3,3 мес; $p = 0,01$) [6].

В рандомизированном исследовании С. Yoo и соавт. сравнение режимов mFOLFOX и mFOLFIRI.3 во 2-й линии терапии также не выявило статистически значимых различий (медиана ОВ 6,7 и 5,9 мес соответственно) [7]. Эти данные подтверждают, что во 2-й линии терапии добиться существенного увеличения выживаемости затруднительно, а выбор режима лечения должен определяться клиническими характеристиками пациента и профилем токсичности.

В проведенном анализе независимыми факторами неблагоприятного прогноза стали статус ECOG ≥ 2 , наличие болевого синдрома, метастатическое поражение печени, локализация опухоли в теле поджелудочной железы и снижение уровня гемоглобина. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными, в которых функциональное состояние пациента, наличие висцеральных метастазов и лабораторные показатели рассматриваются как ключевые прогностические факторы выживаемости [11, 12]. Так, в исследовании Н. Oweira и соавт. показано неблагоприятное влияние метастазов в печени на прогноз пациентов с раком поджелудочной железы [11]. В работе А. Bittoni и соавт. продемонстрировано независимое

прогностическое значение функционального статуса и лабораторных показателей, включая уровень гемоглобина [12].

Отсутствие статистически значимых различий между группами GEM и GEM-NAB в нашем исследовании может быть обусловлено ретроспективным дизайном, ограниченным размером выборки и гетерогенностью клинических характеристик пациентов. Тем не менее полученные результаты отражают данные реальной клинической практики и подтверждают, что выбор режима 2-й линии терапии должен быть индивидуализирован. У пациентов с удовлетворительным функциональным статусом и сохраненным соматическим резервом комбинация GEM-NAB может рассматриваться как вариант лечения во 2-й линии. Для окончательного определения ее роли в алгоритме терапии необходимы проспективные рандомизированные исследования.

Заключение

Во 2-й линии терапии рака поджелудочной железы использование комбинации GEM-NAB не продемонстрировало статистически значимого увеличения ВВП и ОВ по сравнению с монотерапией GEM.

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

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021;149(4):778–89. DOI: 10.1002/ijc.33588
2. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N. et al. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin* 2025;75(1):10–45. DOI:10.3322/caac.21871
3. Burris H.A. III, Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2403–13. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403
4. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
5. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369
6. Oettle H., Riess H., Stieler J.M. et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2423–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6995
7. Yoo C., Hwang J.Y., Kim J.E. et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 versus modified FOLFOX as second-line therapy in gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101(10):1658–63. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605374
8. Portal A., Pernot S., Tougeron D. et al. The real-life efficacy of second-line treatment strategy in advanced pancreatic cancer: an observational study. *J Oncol* 2022;2022:88853. DOI: 10.3390/cancers1717282
9. Chae H., Jeong H., Cheon J. et al. Efficacy and safety of second-line nab-paclitaxel plus gemcitabine after progression on FOLFIRINOX for unresectable or metastatic pancreatic adenocarcinoma: multicenter retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920923424. DOI: 10.1177/1758835920923424
10. Portal A., Gauthier M., Phelip J.M. et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine as second-line treatment after FOLFIRINOX failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: AFUGEM GERCOR trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44(3):311–8. DOI: 10.1016/j.clinre.2019.08.002
11. Oweira H., Petrausch U., Helbling D. et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: a surveillance epidemiology and end results database analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23(10):1872–80. DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1872
12. Bittoni A., Lanese A., Pelli C. et al. Prognostic factors in advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Oncology* 2015;89(2):85–92. DOI: 10.21037/tcr.2018.08.34

Вклад авторов

Я.Е. Чихарева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и статистическая обработка данных, подготовка первого варианта текста статьи, оформление библиографии;
Д.М. Кантиева: сбор клинических данных, анализ литературы, подготовка разделов статьи;
М.Ш. Манукян: интерпретация результатов исследования, редактирование текста статьи;
А.Ю. Кашеева: анализ данных, участие в подготовке и редактировании текста статьи;

А.Н. Поляков: методологическое сопровождение исследования, критический пересмотр текста статьи;
И.С. Базин: научное консультирование, интерпретация результатов, утверждение финальной версии статьи;
А.А. Трякин: руководство исследованием, концепция работы, критическое редактирование и утверждение финальной версии статьи.

Authors' contributions

Ya.E. Chikhareva: study concept and design, data collection, analysis, and statistical processing, preparation of the first draft of the article, bibliography;
D.M. Kantieva: clinical data collection, literature review, article section preparation;
M.Sh. Manukyan: interpretation of study results, article editing;
A.Yu. Kashcheeva: data analysis, participation in article preparation and editing;
A.N. Polyakov: methodological support for the study, critical revision of the article;
I.S. Bazin: scientific consulting, results interpretation, approval of the final version of the article;
A.A. Tryakin: study supervision, concept development, critical editing, and approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Я.Е. Чихарева / Ya.E. Chikhareva: <https://orcid.org/0009-0009-6649-9856>
Д.М. Кантиева / D.M. Kantieva: <https://orcid.org/0000-0003-3953-0036>
М.Ш. Манукян / M.Sh. Manukyan: <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>
А.Ю. Кашеева / A.Yu. Kashcheeva: <https://orcid.org/0000-0003-1953-809X>
А.Н. Поляков / A.N. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>
И.С. Базин / I.S. Bazin: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>
А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Прогностическая модель для оценки вероятности изменения биологического подтипа рака молочной железы в процессе лечения

М.С. Шведский¹, Р.И. Тамразов², Е.А. Гайсина¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контакты: Максим Сергеевич Шведский Shvedsky99@gmail.com

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) обладает биологической гетерогенностью, определяющей прогноз заболевания и выбор лекарственной терапии. В клинической практике молекулярно-биологический подтип опухоли традиционно рассматривается как относительно стабильная характеристика, однако данные последних лет свидетельствуют о возможности его изменения в процессе лечения. Изучение закономерностей биологической трансформации опухоли представляет важное направление персонализированной онкологии, поскольку может влиять на эффективность и обоснованность проводимой терапии.

Цель исследования – разработать мультипараметрическую прогностическую модель, интегрирующую гистологические, иммуногистохимические и клинические данные для прогнозирования изменения подтипа РМЖ.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно включены пациентки ($n = 261$) с верифицированным инвазивным РМЖ, получавшие лечение в период с 2006 по 2025 г. на базе Многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» (Тюмень). В зависимости от наличия или отсутствия изменения молекулярно-биологического подтипа опухоли, определяемого как смена иммуногистохимического статуса между последовательными исследованиями, пациенток разделили на 2 группы: с зафиксированным изменением подтипа (1-я группа) и без изменения (2-я группа).

Результаты. Разработанная прогностическая модель продемонстрировала площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC), равную 0,779 (95 % доверительный интервал 0,71–0,82), специфичность 85 % и чувствительность 51 % при стандартном пороге отсечения ($>0,5$). При оптимизированном пороге $p = 0,32$ чувствительность модели достигла 72,4 % при специфичности 71,3 %. Внутренняя валидация методом bootstrap (1000 повторов) подтвердила устойчивость модели: AUC 0,79 (95 % доверительный интервал 0,72–0,86). Для повышения прогностической точности дополнительно применены методы машинного обучения Random Forest и LASSO, которые подтвердили устойчивость выявленных предикторов и согласованность прогностических оценок (AUC 0,79; F1 0,77 и AUC 0,81; F1 0,78 соответственно).

Заключение. Изменение молекулярно-биологического подтипа РМЖ – прогнозируемое событие. Разработанная модель позволяет идентифицировать пациенток с высоким риском биологической трансформации опухоли для оптимизации динамического наблюдения и своевременной коррекции терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологический подтип, иммуногистохимический анализ, прогностическая модель, динамика рецепторов, персонализированная терапия

Для цитирования: Шведский М.С., Тамразов Р.И., Гайсина Е.А. Прогностическая модель для оценки вероятности изменения биологического подтипа рака молочной железы в процессе лечения. Хирургия и онкология 2026;16(2):107–117. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-107-117>

Predictive model for assessing probability of breast cancer biological subtype change during treatment

M.S. Shvedskiy¹, R.I. Tamrazov², E.A. Gaysina¹

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Maksim Sergeevich Shvedskiy Shvedsky99@gmail.com

Background. Breast cancer demonstrates significant biological heterogeneity, which determines disease prognosis and the choice of systemic therapy. In clinical practice, the molecular subtype of the tumor is traditionally considered a relatively stable characteristic; however, recent data indicate the possibility of its change during the course of treatment. Investigation of patterns of tumor biological transformation represents an important area of personalized oncology, as such changes may influence the efficacy and appropriateness of the administered therapy.

Aim. To develop a multiparametric prognostic model integrating histological, immunohistochemical, and clinical data for predicting changes in the molecular subtype of breast cancer.

Materials and methods. The retrospective study included 261 patients with histologically verified invasive breast cancer treated between 2006 and 2025 at the "Medical City" Multidisciplinary Clinical Medical Center (Tyumen). Depending on the presence or absence of a change in the tumor molecular subtype, defined as a change in the immunohistochemical subtype between sequential examinations, patients were divided into two groups: group 1 – patients with confirmed subtype change; group 2 – patients without subtype change.

Results. The developed prognostic model demonstrated AUC (area under curve, 0.779 (95 % confidence interval 0.71–0.82) with specificity of 85 % and sensitivity of 51 % at the standard cut-off threshold (>0.5). With optimized threshold of $p = 0.32$, sensitivity of the model reached 72.4 %, specificity – 71.3 %. Internal bootstrap validation (1000 repetitions) confirmed stability of the model: AUC 0.79 (95 % confidence interval 0.72–0.86). To improve predictive accuracy, additional machine learning methods were applied (Random Forest: AUC 0.79, F1 0.77; LASSO: AUC 0.81, F1 0.78), which confirmed robustness of the identified predictors and consistency of prognostic estimates.

Conclusion. Changes in the molecular subtype of breast cancer are a predictable event. The developed model enables identification of patients at high risk of tumor biological transformation, which may help optimize dynamic monitoring and ensure timely adjustment of therapeutic strategies.

Keywords: breast cancer, biological subtype, immunohistochemical analysis, prognostic model, receptor dynamics, personalized therapy

For citation: Shvedskiy M.S., Tamrazov R.I., Gaysina E.A. Predictive model for assessing probability of breast cancer biological subtype change during treatment. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2026;16(2):107–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-107-117>

Введение

Современные научные представления о природе рака молочной железы (РМЖ) кардинально отличаются от прежних, согласно которым он рассматривался как нозологически единая форма. В настоящее время убедительно доказана гетерогенная природа данного заболевания, проявляющаяся на различных биологических уровнях [1–3]. Выделяют межопухолевую гетерогенность, выражающуюся в значительных различиях между новообразованиями у разных пациентов, и внутриопухолевую гетерогенность, характеризующуюся присутствием в одном образовании множественных клеточных популяций с отличающимися фенотипическими и генетическими признаками [4]. Формирование такой сложной биологической системы происходит благодаря динамическому взаимодействию процессов клональной эволюции и влияния микроокружения, в результате чего в каждом конкретном случае возникает уникальный патобиологический профиль [5].

Значительным прорывом в изучении биологии РМЖ стало внедрение в клиническую практику молекулярной классификации опухолей, базирующейся на определении их ключевых биологических маркеров [6]. Иммуногистохимический (ИГХ) анализ экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), прогестерона (РП), HER2/neu и индекса пролиферативной активности Ki-67 позволяет дифференцировать основные молекулярные подтипы РМЖ: люминальный А, люминальный В (HER2-отрицательный и HER2-положительный), HER2-положительный нелюминальный и трижды негативный [7].

Данная классификационная система не только имеет прогностическую ценность, но и непосредственно определяет выбор противоопухолевой лекарственной терапии, составляя основу современных персонализированных подходов к лечению [8].

Особую актуальность представляет исследование стабильности молекулярных характеристик РМЖ в ходе проводимого лечения. Исторически преобладала точка зрения о неизменности биологического профиля опухоли на всех этапах заболевания. Однако данные последних лет свидетельствуют об обратном: появляется все больше публикаций, демонстрирующих возможность трансформации рецепторного статуса и показателей пролиферативной активности как при локальном рецидиве, так и в процессе возникновения метастатических очагов [9]. Наблюдаемые изменения биологических характеристик могут быть следствием различных патофизиологических механизмов, включая селективное воздействие проводимой терапии, процессы клональной эволюции, функциональную пластичность опухолевых клеток и пространственную гетерогенность первичного новообразования [10].

Проблема изменения биологического подтипа приобретает особую клиническую значимость в условиях применения неoadъювантной терапии (НАТ), ставшей стандартом лечения при местно-распространенных формах РМЖ [11]. Результаты оценки биомаркеров в материале резидуальной опухоли после завершения НАТ не соответствуют исходным в значительной части наблюдений [12]. Частота изменения статуса РЭ

составляет 2,5–17 %, РП – 5,9–51,7 %, HER2/neu – до 20 % случаев [13]. Эти изменения имеют не только теоретическое значение, но и непосредственные клинические последствия, поскольку обуславливают необходимость коррекции адъювантной терапии и влияют на отдаленные результаты лечения [14].

Несмотря на растущий интерес к данной проблеме, в настоящее время отсутствуют валидированные инструменты, позволяющие прогнозировать вероятность изменения молекулярно-биологического подтипа (МБП) опухоли у конкретной пациентки. Большинство существующих исследований носят описательный характер и не предлагают моделей для стратификации больных по риску биологической трансформации опухоли [15].

В связи с этим представляется актуальной разработка прогностической модели, позволяющей оценивать вероятность изменения МБП РМЖ на основании клинико-патологических характеристик пациентки. Такой подход соответствует современным тенденциям развития персонализированной онкологии и способствует более рациональному планированию повторных морфологических исследований.

Цель исследования – разработать мультипараметрическую прогностическую модель, интегрирующую гистологические, ИГХ и клинические данные для прогнозирования изменения подтипа РМЖ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование на базе многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» (Тюмень). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№ 123 от 14.09.2024). В исследование последовательно включали женщин с впервые верифицированным инвазивным РМЖ, получавших лечение в период с 2006 по 2025 г. Пациенток разделили на 2 группы в зависимости от наличия (1-я группа) или отсутствия (2-я группа) изменения МБП опухоли, определяемого как смена ИГХ-статуса между последовательными исследованиями. В 1-ю группу вошли 162 (62,07 %) пациентки, во 2-ю – 99 (37,9 %).

Критерии включения предусматривали гистологическую верификацию диагноза, наличие минимум двух ИГХ-исследований в динамике и полноту клинико-анамнестических данных. Исключали пациенток с синхронными/метахронными опухолями, мультицентрическим ростом, наследственными формами РМЖ и тяжелым соматическим статусом (ECOG 3–4). Диагностический алгоритм включал комплексное обследование согласно стандартным протоколам с использованием маммографии, ультразвукового исследования, компьютерной томографии и морфологической верификации. Стадирование проводили по системе TNM 8-го издания (Американский объединенный комитет по борьбе с раком, American Joint

Committee on Cancer, AJCC/Международный союз по борьбе с раком, Union for International Cancer Control, UICC).

Точкой отсчета для прогностического анализа считали момент первичного ИГХ-исследования опухоли, на основании которого определяли исходный МБП.

Иммуногистохимическое профилирование выполняли с определением экспрессии РЭ, РП, HER2/neu и индекса пролиферации Ki-67. Молекулярную классификацию осуществляли согласно рекомендациям St. Gallen (2015) с выделением люминальных А- и В-подтипов, HER2-положительного и трижды негативного рака [7].

Лечебную тактику определяли на междисциплинарном консилиуме. Она включала НАТ по стандартным схемам, хирургическое лечение в объеме мастэктомии или органосохраняющей операции, адъювантную лучевую, химио-, гормональную и таргетную терапию согласно молекулярному подтипу опухоли.

Для прогнозирования использовали только переменные, доступные на момент первичной диагностики (до начала лечения). Перечень факторов включал:

- демографические:
 - возраст (полных лет);
 - менопаузальный статус (0 – пременопауза, 1 – менопауза);
- клинико-морфологические:
 - исходный МБП (трижды негативный, HER2+, люминальный В (HER2+), люминальный В (HER2–), люминальный А, Ki-67, экспрессия РЭ, РП, бинарный статус HER2/neu (0 – негативный при ИГХ 0, 1, 2+ без амплификации с флуоресцентной гибридизацией *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH); 1 – позитивный при ИГХ 3+ или 2+ с амплификацией с FISH));
 - grade (1–3);
 - гистологический тип (протоковый/дольковый/другие);
 - категории Т (1–4), N (0–3), М (0 – М0, 1 – М1);
 - стадия по TNM 8-го издания (I–IV);
 - планирование неoadъювантной терапии (0 – не планировалась, 1 – планировалась);
- характеристики первичной опухоли.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов IBM SPSS Statistics v.25 и Jamovi v.2.6.45.0. Переменные для включения в модель отбирали на основе статистической значимости в предварительном однофакторном анализе ($p < 0,2$). Окончательно переменные в многофакторную логистическую регрессию включали при стандартном уровне статистической значимости $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполняли методом бинарной логистической регрессии с оценкой дискриминационной способности моделей посредством ROC-анализа. Дискриминационную способность итоговой прогностической модели оценивали с помощью ROC-анализа и расчета площади

под ROC-кривой (area under curve, AUC). Калибровку модели (соответствие между предсказанными вероятностями и наблюдаемой частотой события) оценивали визуально с помощью калибровочного графика. Точность классификации модели определяли по матрице ошибок с расчетом чувствительности, специфичности и общей точности. Во всех видах анализа статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Для дополнительной оценки значимости предикторов применяли методы машинного обучения: Random Forest и логистическую регрессию с L1-регуляризацией (least absolute selection operator, LASSO). Перед обучением моделей проведена предварительная обработка данных: пропущенные значения числовых переменных заменяли медианными значениями, для категориальных признаков использовали подстановку наиболее часто встречающихся значений. Категори-

альные признаки преобразованы методом one-hot-кодирования, числовые признаки стандартизованы. Исходная выборка разделена на обучающую (80 %) и тестовую (20 %) части с сохранением пропорционального распределения целевой переменной. Для оптимизации гиперпараметров обеих моделей применяли процедуру перекрестной проверки.

Результаты

В исследование ретроспективно включены пациентки ($n = 261$) с верифицированным инвазивным РМЖ, получавшие лечение в период с 2006 по 2025 г. на базе многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» (Тюмень). Процесс формирования выборки, критерии включения и исключения, а также распределение пациенток по группам схематично представлены на рис. 1. В зависимости

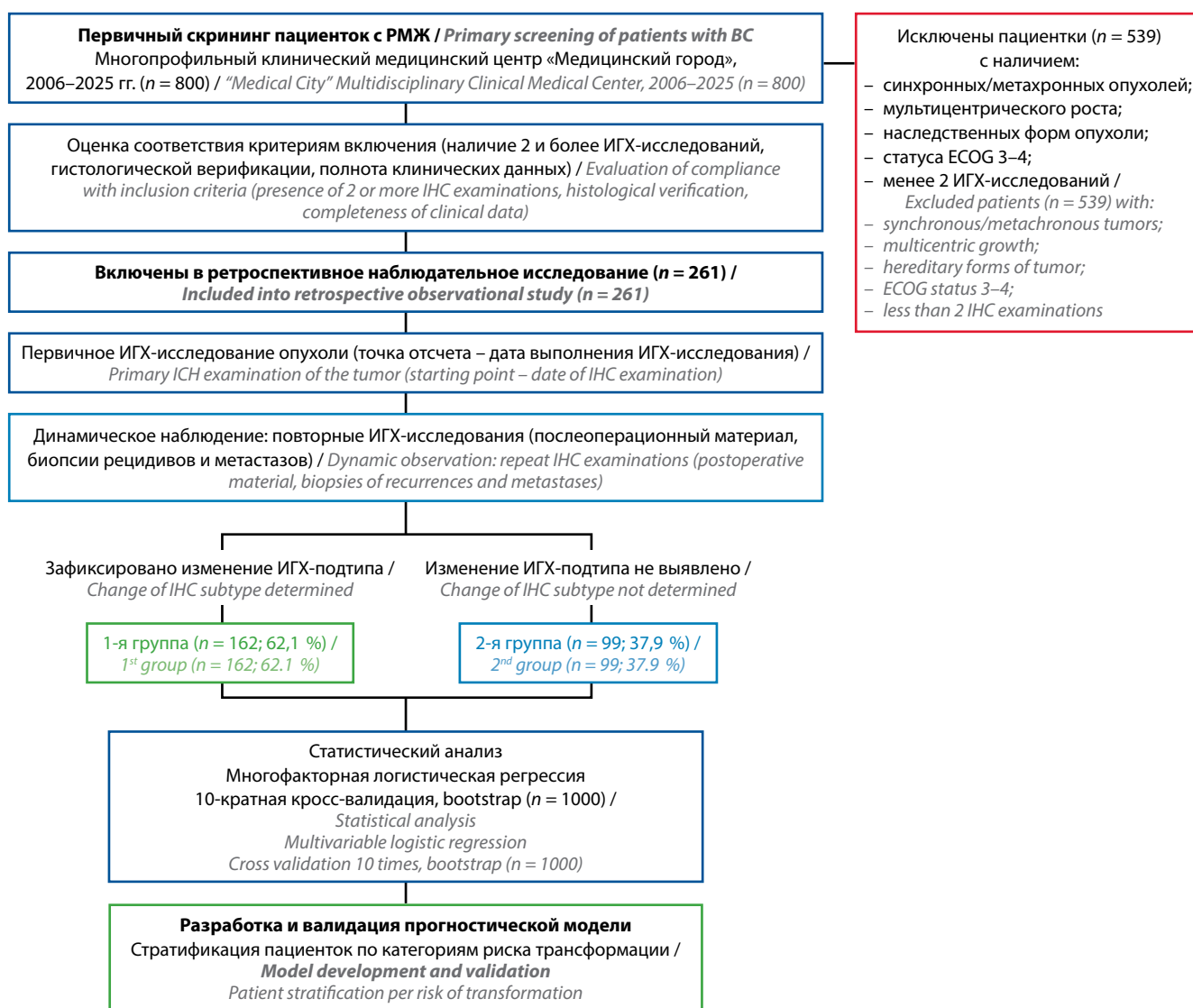


Рис. 1. Блок-схема исследования. РМЖ – рак молочной железы; ИГХ – иммуногистохимический

Fig. 1. Flowchart of the study. BC – breast cancer; IHC – immunohistochemical

от наличия или отсутствия изменения МБП опухоли, определяемого как смена ИГХ-подтипа между последовательными исследованиями, пациентки разделены

на 2 группы. Первую группу (с зафиксированным изменением подтипа) составили 162 (62,1 %) пациентки, 2-ю группу (без изменения подтипа) – 99 (37,9 %).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациенток, $n = 261$

Table 1. Clinical and morphological characteristics of the patients, $n = 261$

Характеристика Characteristic	1-я группа (с изменением подтипа), $n = 162$ (62,1 %) 1 st group (with subtype change), $n = 162$ (62.1 %)	2-я группа (без изменения подтипа), $n = 99$ (37,9 %) 2 nd group (without subtype change), $n = 99$ (37.9 %)
Возраст, лет: Age, years: медиана (межквартильный размах) median (interquartile range) мин.–макс. min–max	52 (41,5–61,4) 26,6–82,9	48,4 (37,1–58,7) 23,3–82,2
TNM-стадия, n (%): TNM stage, n (%): ранний РМЖ (I–IIA, T3N1M0) early BC (I–IIA, T3N1M0) местно-распространенный (IIIA–IIIC) locally advanced (IIIA–IIIC) распространенный (IV) advanced (IV)	90 (55,6) 62 (38,2) 10 (6,2)	66 (66,7) 31 (31,3) 2 (2)
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological type of the tumor, n (%): инвазивный протоковый invasive ductal инвазивный дольковый invasive lobular редкие гистологические типы rare histological types	124 (76,5) 18 (11,1) 20 (12,4)	84 (84,9) 12 (12,1) 3 (3)
Степень дифференцировки, n (%): Differentiation grade, n (%): G ₁ G ₂ G ₃ неизвестно unknown	8 (4,9) 121 (74,7) 21 (13) 12 (7,4)	2 (2,1) 74 (74,7) 19 (19,2) 0
Исходный молекулярно-биологический подтип (первичное ИГХ-исследование), n (%): Baseline molecular subtype (primary IHC examination), n (%): люминальный А luminal A люминальный В HER2-отрицательный luminal B HER2-negative люминальный В HER2-положительный luminal B HER2-positive HER2-положительный нелюминальный HER-2 positive non-luminal трижды негативный triple negative	27 (16,7) 78 (48,1) 36 (22,2) 8 (4,9) 13 (8)	9 (9,1) 35 (35,4) 14 (14,1) 11 (11,1) 30 (30,3)
Индекс пролиферации Ki-67, %: Ki-67 proliferation index, %: медиана (межквартильный размах) median (interquartile range) низкий (≤ 20), n (%) low (≤ 20), n (%) промежуточный (21–30), n (%) intermediate (21–30), n (%) высокий (> 30), n (%) high (> 30), n (%)	32 (20–55) 45 (27,8) 32 (19,8) 85 (52,5)	40 (23–65) 24 (24,2) 14 (14,1) 61 (61,6)

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	1-я группа (с изменением подтипа), <i>n</i> = 162 (62,1 %) 1 st group (with subtype change), <i>n</i> = 162 (62.1 %)	2-я группа (без изменения подтипа), <i>n</i> = 99 (37,9 %) 2 nd group (without subtype change), <i>n</i> = 99 (37.9 %)
Экспрессия рецепторов эстрогена, %, <i>n</i> (%): Estrogen receptor expression, %, <i>n</i> (%): высокий уровень (≥ 10) high level (≥ 10) низкий уровень (1–9) low level (1–9) отсутствие экспрессии (< 1) no expression (< 1) только качественная оценка only qualitative evaluation	125 (77,2) 8 (4,9) 22 (13,6) 7 (4,3)	58 (58,6) 1 (1) 40 (40,4) 0
Источник биологического материала для повторного ИГХ-исследования, <i>n</i> (%): Source of biological material for repeat IHC examination, <i>n</i> (%): послеоперационный материал postoperative material метастазы (отдаленные/регионарные) metastases (distant/regional) местный рецидив local recurrence повторная пункция первичной опухоли repeat biopsy of the primary tumor	83 (51,2) 46 (28,4) 24 (14,8) 9 (5,6)	79 (79,8) 10 (10,1) 3 (3) 5 (5,1)

Примечание. РМЖ — рак молочной железы; ИГХ — иммуногистохимический.**Note.** BC — breast cancer; IHC — immunohistochemical.

Точкой отсчета для прогностического анализа стал момент первичного ИГХ-исследования опухоли.

Клинико-морфологическая характеристика обеих групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по ряду базовых параметров, однако имели существенные различия в некоторых ключевых характеристиках, которые могут иметь прогностическое значение в отношении биологической трансформации опухоли.

В 1-й группе медиана возраста оказалась несколько выше, чем во 2-й. В обеих группах преобладали пациентки с ранним РМЖ (I–IIA стадии). В обеих группах преобладал инвазивный протоковый рак, инвазивный дольковый рак встречался с сопоставимой частотой. На долю редких гистологических вариантов (дольково-протоковый, муцинозный, скirroзный, мелкоклеточный и др.) приходилось 12,4 % в 1-й группе и 3 % во 2-й. По степени дифференцировки в обеих группах преобладали опухоли G2, G3-опухоли несколько чаще встречались во 2-й группе.

В 1-й группе при первичной диагностике преобладали люминальные варианты. На долю трижды негативного рака приходилось 8 %, HER2-положительного нелюминального — 4,9 %. Во 2-й группе доля люминальных подтипов без экспрессии HER2 была ниже. При этом частота трижды негативного РМЖ в данной группе практически в 4 раза превышала аналогичный показатель в 1-й группе. На HER2-положительные

нелюминальный и люминальный В подтипы суммарно приходилось 24,2 % случаев. В обеих группах наиболее часто использовался послеоперационный материал.

Люминальный А подтип характеризовался наибольшей стабильностью (отношение шансов (ОШ) 0,096; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,315; $p < 0,001$), люминальный В HER2-отрицательный (ОШ 0,171; 95 % ДИ 0,09–0,417; $p < 0,001$) и HER2-положительный (ОШ 0,152; 95 % ДИ 0,195–1,825; $p < 0,001$) — промежуточной, трижды негативный РМЖ продемонстрировал наивысший риск трансформации.

Менопаузальный статус также статистически значимо ассоциировался с вероятностью изменения МБП. Пременопаузальный статус связан с более высокими шансами изменения подтипа по сравнению с постменопаузой (ОШ 3,54; 95 % ДИ 1,04–4,89; $p < 0,001$).

Факт планирования НАТ статистически значимо ассоциировался с изменением МБП опухоли (ОШ 2,188; 95 % ДИ 1,275–3,753; $p = 0,004$). Среди пациентов, которым планировалась НАТ, шансы изменения подтипа были в 2,2 раза выше по сравнению с пациентами без неoadъювантного лечения.

Результаты регрессионного анализа выявили пороговую статистическую значимость фактора «исходный уровень Ki-67» (ОШ 1,011; 95 % ДИ 1–1,022; $p = 0,046$). Данное значение указывает на то, что

с каждым процентом увеличения исходного индекса Ki-67 ОШ изменения подтипа возрастает в 1,011 раза.

Такие параметры, как возраст пациентки, гистологический тип опухоли, стадия заболевания и степень дифференцировки, исходный уровень экспрессии РЭ не продемонстрировали статистически значимой ассоциации с изменением МБП в однофакторном анализе.

На основе отобранных переменных разработана математическая модель для оценки индивидуальной вероятности изменения МБП опухоли. Модель вклю-

чила 6 независимых переменных: исходный МБП, менопаузальный статус, уровень Ki-67, планирование проведения НАТ, клиническая стадия и гистологический тип опухоли.

Последние две переменные включили в финальную модель, несмотря на отсутствие их самостоятельной статистической значимости в предварительном однофакторном анализе на основании улучшения дискриминационной способности модели. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты многофакторного анализа

Table 2. Results of multivariate analysis

Предиктор Predictor	Вес Weight	Стандартная ошибка Standard error	Z	p
Константа Constant	-15,95	3956,18	-0,004	0,997
Планирование неoadъювантной терапии: «планировалась» в сравнении с «не планировалась» Planning of neoadjuvant therapy: “was planned” compared to “wasn’t planned”	0,35	0,403	0,862	0,389
Менопаузальный статус: пременопауза в сравнении с менопаузой Menopausal status: perimenopause compared to menopause	1,28	0,43	2,99	0,003
Гистологический тип (в сравнении с инвазивным протоковым раком): Histological type (compared to invasive ductal carcinoma):				
мелкоклеточный small cell	-16,56	3956,18	-0,004	0,997
скиррозная аденокарцинома scirrhous adenocarcinoma	-16,79	2795,82	-0,006	0,995
инфильтрирующий солидный infiltrating solid	-16,47	3956,18	-0,004	0,997
альвеолярная аденокарцинома alveolar adenocarcinoma	18,32	3956,18	0,005	0,996
инвазивный муцинозный invasive mucinous	-18,71	1809,36	-0,01	0,992
инкапсулированный папиллярный incapsulated papillary	-16,56	2797,44	-0,006	0,995
инвазивный дольковый invasive lobular	0,1	0,44	0,23	0,82
дольково-протоковый lobular-ductal	-17,05	1368,12	-0,012	0,99
метапластический metaplastic	-1,34	1,32	-1,02	0,31
Клиническая стадия (в сравнении с I): Clinical stage (compared to I):				
II	0,178	0,475	0,374	0,709
III	-0,24	0,55	-0,44	0,656
IV	-1,13	0,98	-1,16	0,248
Исходный иммуногистохимический подтип (в сравнении с трижды негативным): Baseline immunohistochemical subtype (compared to triple negative):				
HER2+	-0,72	0,62	-1,15	0,249
люминальный B (HER2+) luminal B (HER2+)	-2,1	0,55	-3,83	<0,001
люминальный B (HER2-) luminal B (HER2-)	-1,85	0,48	-3,89	<0,001
люминальный A luminal A	-2,21	0,68	-3,24	0,001
Исходный Ki-67 Baseline Ki-67	-0,01	0,008	-1,41	0,158

Валидация модели показала удовлетворительные дискриминационные характеристики: AUC составила 0,779 (95 % ДИ 0,71–0,82). Специфичность модели достигла 85 % при чувствительности 51 %, а общая точность классификации – 72,1 %, что свидетельствует о ее умеренной способности к идентификации пациентов с истинным риском биологической трансформации опухоли.

При снижении порога отсечения прогнозируемой вероятности с 0,5 до 0,32 чувствительность модели увеличилась с 51 % до 72,4 %, что сопровождалось снижением специфичности с 85 % до 71,3 %. Калибровка модели продемонстрировала хорошее соответствие между предсказанными вероятностями и наблюдаемой частотой события (визуальная оценка калибровочного графика).

Для оценки устойчивости моделей проведена 10-кратная стратифицированная кросс-валидация. На каждом этапе модель обучалась на 90 % данных и тестировалась на оставшихся 10 % наблюдений. Для логистической регрессии среднее значение AUC составило 0,779. Bootstrap-валидация (1000 повторов) подтвердила отсутствие переобучения: оптимизм-скорректированная AUC для логистической регрессии равнялась 0,79 (95 % ДИ 0,72–0,86) (рис. 2).

Омнибусные тесты отношения правдоподобия подтвердили значимость вклада каждого блока предикторов в итоговую модель. Наибольшие значения χ^2 и статистическую достоверность продемонстрировал исходный подтип опухоли (χ^2 21,26; $p < 0,001$). Этот результат указывает на независимую роль в формировании риска изменения МБП.

Для повышения прогностической точности дополнительно применены методы машинного обучения – Random Forest и LASSO.

Модель Random Forest показала удовлетворительные дискриминационные характеристики. AUC составила 0,79, общая точность классификации – 70 %, чувствительность – 81 %, F1-мера – 0,77, что демонстрирует сбалансированность между точностью (73 %) и полнотой классификации. Анализ важности признаков показал, что наибольший вклад в прогноз вносили исходный молекулярный подтип опухоли, уровень

Ki-67, экспрессия рецепторов гормонов и параметры проводимого лечения.

Модель LASSO продемонстрировала несколько лучшие показатели. Общая точность классификации составила 71,7 %, точность – 75 %, чувствительность – 82 %, F1-мера – 0,78. AUC для модели LASSO составила 0,81, что соответствует очень хорошему качеству бинарной классификации. Анализ коэффициентов LASSO подтвердил ведущую прогностическую роль HER2-статуса, уровня Ki-67 и исходного молекулярного подтипа – результат, согласующийся с данными многофакторного логистического регрессионного анализа. Регуляризация позволила исключить из модели ряд менее информативных переменных.

Сравнение результатов моделей, представленное в табл. 3, показало, что традиционная логистическая регрессия, Random Forest и LASSO демонстрируют сопоставимые уровни дискриминационной способности, однако методы машинного обучения обеспечивают несколько более высокую чувствительность выявления пациенток с риском изменения МБП.

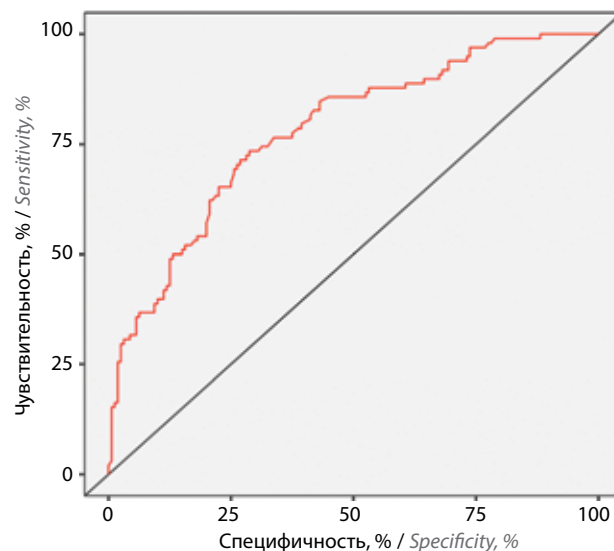


Рис. 2. ROC-кривая прогностической модели изменения биологического подтипа опухоли

Fig. 2. ROC curve of predictive model of change of tumor biological subtype

Таблица 3. Сравнительные показатели качества прогностических моделей

Table 3. Comparative characteristics of quality of the predictive models

Модель Model	Общая точность Accuracy	Точность Precision	Чувствительность Recall	F1-мера F1-score	Площадь под ROC-кривой Area under ROC-curve
Логистическая регрессия Logistic regression	0,72	–	0,72	–	0,779
Random Forest	0,7	0,73	0,81	0,77	0,79
LASSO	0,72	0,75	0,82	0,78	0,81

В логистической модели AUC достигла 0,79, в Random Forest — 0,79, тогда как LASSO продемонстрировала наилучший результат (0,81). При этом различия между моделями были умеренными, что свидетельствует о стабильности выявленных предикторов.

В качестве клинической интерпретации модель позволяет стратифицировать пациенток на 3 категории риска: при значениях функции логит (logit (P)) ниже -1 вероятность изменения МБП составляет менее 27 % (низкий риск), значения от -1 до $+1$ соответствуют вероятности 27–73 % (промежуточный риск), а значения выше $+1$ ассоциированы с вероятностью более 73 % (высокий риск). Графическое распределение пациенток по категориям риска демонстрирует, что наибольшая доля лиц с высоким риском относится к группе с исходными трижды негативным и HER2-положительным подтипами опухоли, что подчеркивает необходимость более частого динамического контроля биологических характеристик в этих подгруппах. Такая стратификация может использоваться для выявления пациенток, которым рекомендовано выполнение повторных биопсий с последующим морфологическим исследованием.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что изменение МБП РМЖ в процессе лечения — прогнозируемое событие. Разработанная мультипараметрическая прогностическая модель на основе исходных клинико-морфологических характеристик пациентки продемонстрировала удовлетворительную дискриминационную способность: AUC составила 0,779 (95 % ДИ 0,71–0,82), что соответствует уровню моделей с клинической применимостью и сопоставимо с результатами ранее опубликованных прогностических инструментов в онкологии.

Ключевую роль в формировании риска биологической трансформации опухоли сыграл исходный МБП, что согласуется с концепцией клональной гетерогенности и селективного давления терапии. Наибольший вклад в модель внесли биологически агрессивные варианты — трижды негативный и HER2-положительный рак, для которых характерна высокая адаптивность опухолевых клеток. Включение в модель менопаузального статуса, уровня Ki-67, планирования проведения НАТ, клинической стадии болезни и гистологического типа опухоли отражает комплексный характер процесса биологической трансформации. Дискордантность рецепторного статуса между первичной опухолью и метастазами, изученная С. Li и соавт. [16] и G. Qi и соавт. [17], подтверждает, что подобные изменения ассоциированы с прогнозом и требуют учета при коррекции лечения.

Дискриминационные характеристики разработанной модели (AUC 0,779) можно рассматривать как удовлетворительные для инструмента стратификации

риска в клинической практике. Следует отметить, что при стандартном пороге отсека 0,5 модель продемонстрировала высокую специфичность (85 %) при относительно низкой чувствительности (51 %). Снижение порога до 0,32 позволило повысить чувствительность до 72,4 % при умеренном снижении специфичности до 71,3 %, что предпочтительно в клинических сценариях, ориентированных на выявление максимального числа пациенток с высоким риском биотрансформации опухоли. Выбор оптимального порога отсека определяется клиническим контекстом: в ситуации, когда пропуск пациентки с высоким риском влечет более серьезные последствия, чем избыточная ребиопсия, желательно использовать порог с более высокой чувствительностью.

С клинической точки зрения предложенная модель может рассматриваться как инструмент стратификации риска, позволяющий оптимизировать частоту повторных морфологических исследований и индивидуализировать тактику наблюдения. Это особенно актуально в условиях реальной клинической практики, где выполнение повторных биопсий сопряжено с рисками инвазивных вмешательств, экономическими затратами и ограниченными ресурсами. Использование модели может способствовать более рациональному отбору пациенток, нуждающихся в пересмотре биологического профиля опухоли и коррекции лекарственной терапии.

Применение методов машинного обучения (Random Forest и LASSO) позволило верифицировать и дополнить результаты основного регрессионного анализа. Оба алгоритма продемонстрировали сопоставимые или несколько большие показатели качества классификации (AUC 0,79 и 0,81 соответственно), что подтверждает устойчивость выявленных предикторов. Немаловажно, что независимо от применяемого метода ключевыми предикторами оставались исходный МБП, HER2-статус и уровень Ki-67. LASSO-регуляризация, обеспечивающая автоматический отбор признаков, подтвердила, что включение дополнительных переменных не приводило к значимому приросту предсказательной силы, тогда как Random Forest верифицировал нелинейный характер взаимодействия ведущих предикторов.

К ограничениям исследования следует отнести отсутствие внешней валидации и изменение лечебных подходов на протяжении длительного периода наблюдения. Кроме того, модель основана на определении суррогатных ИГХ-подтипов без учета молекулярно-генетических характеристик опухоли, что может ограничивать ее прогностический потенциал. Между тем С. Denkert и соавт. показали, что ИГХ- и PAM50-классификации не взаимозаменяемы в контексте оценки трансформации подтипов РМЖ [18]. Перспективы дальнейших исследований связаны с внешней проспективной валидацией модели и интеграцией с молекулярными патоморфологическими параметрами,

что может повысить точность прогнозирования и клиническую ценность инструмента.

Закключение

Разработанная прогностическая модель демонстрирует удовлетворительные дискриминационные характеристики и может использоваться как инструмент стратификации пациенток по риску изменения МБП опухоли. Модель позволяет количественно оце-

нить индивидуальную вероятность данного события и может применяться для оптимизации динамического наблюдения и определения пациенток, которым целесообразно проведение повторных ИГХ-анализов. Перспективы дальнейших исследований связаны с внешней валидацией разработанной модели и ее расширением за счет включения молекулярно-генетических параметров, что потенциально позволит повысить точность прогнозирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Filho A.M., Bray F., Soerjomataram I. et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer* 2025;156(7):1336–46. DOI: 10.1002/ijc.35278
2. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. *Malignant tumours* 2023;13(3):157–200. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. *Malignant tumours* 2023;13(3):157–200. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
3. Januškevičienė I., Petrikaitė V. Heterogeneity of breast cancer: the importance of interaction between different tumor cell populations. *Life Sci* 2019;239:117009. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117009
4. Prasetyanti P.R., Medema J.P. Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective. *Mol Cancer* 2017;16(1):41. DOI: 10.1186/s12943-017-0600-4
5. Meacham C.E., Morrison S.J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013;501(7467):328–37. DOI: 10.1038/nature12624
6. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289
7. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736–47. DOI: 10.1093/annonc/mdr304
8. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52. DOI: 10.1038/35021093
9. Dieci M.V., Barbieri E., Piacentini F. et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol* 2013;24(1):101–8. DOI: 10.1093/annonc/mds248
10. McGranahan N., Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell* 2017;168(4):613–28. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.018
11. Harbeck N., Gluz O. Neoadjuvant therapy for triple negative and HER2-positive early breast cancer. *Breast* 2017;34(2):99–103. DOI: 10.1016/j.breast.2017.06.038
12. De La Cruz L.M., Moody A.M., Tappy E.E. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer subtype: does subtype change and, if so, how? *Ann Surg Oncol* 2018;25(12):3535–40. DOI: 10.1245/s10434-018-6737-0
13. Schrijver W.A.M.E., Suijkerbuijk K.P.M., van Gils C.H. et al. Receptor conversion in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;67:63–70. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.002
14. Jin X., Jiang Y.Z., Chen S. et al. Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a prospective observational study. *Oncotarget* 2015;6(11):9600–11. DOI: 10.18632/oncotarget.3372
15. Turashvili G., Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med* 2017;4:227. DOI: 10.3389/fmed.2017.00227
16. Li C., Fan H., Xiang Q. et al. Prognostic value of receptor status conversion following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(1):1–12. DOI: 10.1007/s10549-019-05421-7
17. Qi G., Zhang X., Gai X., Yan X. Retrospective analysis of ER, PR, HER2, Ki67 changes and their clinical significance between primary breast cancer and metastatic tumors. *Peer J* 2024;12:e17377. DOI: 10.7717/peerj.17377
18. Denkert C., Rachakonda S., Karn T. et al. Dynamics of molecular heterogeneity in high-risk luminal breast cancer – from intrinsic to adaptive subtyping. *Cancer Cell* 2025;43(2):232–47.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.01.002

Вклад авторов

М.С. Шведский: сбор и анализ материала, статистическая обработка и интерпретация данных, оформление и подготовка статьи;

Р.И. Тамразов: надзор за качеством и достоверностью полученных данных;

Е.А. Гайсина: оформление статьи.

Author's contributions

M.S. Shvedskiy: material collection and analysis, statistical processing and interpretation of the data, article design and preparation;

R.I. Tamrazov: supervision of the quality and reliability of the obtained data;

E.A. Gaysina: article design.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Шведский / M.S. Shvedskiy: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

Е.А. Гайсина / E.A. Gaysina: <https://orcid.org/0000-0002-7262-3819>

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

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 123 от 14.09.2024).

Все пациентки подписали информированное согласие на проведение хирургического лечения и анализ его результатов.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 123 dated 14.09.2024).

All patients signed informed consent for the surgery and analysis of its results.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-118-125>

Забрюшинное формирование стомы как метод профилактики парастомальной грыжи: одноцентровое ретроспективное исследование

Д.В. Алексанцев¹, С.С. Перегородиева¹, Я.В. Беленькая¹, А.В. Полыновский¹, В.Б. Каушанский²,
С.Д. Кузнецова³, З.З. Мамедли¹, С.С. Гордеев^{1,3,4}

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

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Денис Викторович Алексанцев alexancev@gmail.com

Введение. Забрюшинный метод формирования концевой колостомы – безопасный и эффективный способ профилактики парастомальной грыжи (ПГ).

Цель исследования – изучить частоту развития ПГ у пациентов, перенесших брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки; сравнить влияние забрюшинного метода формирования концевой колостомы на профилактику развития ПГ при открытом и лапароскопическом доступах.

Материалы и методы. В одноцентровом исследовании ретроспективно проанализирована частота развития ПГ у 110 пациентов, перенесших брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки в период с января 2018 г. по декабрь 2024 г. по поводу рака прямой кишки, персистирующего или рецидивного плоскоклеточного рака анального канала после химиолучевой терапии. ПГ диагностировали методом компьютерной томографии с независимой оценкой экспертом спустя 1 год и более после операции. Характеристики пациентов, анализ частоты развития ПГ, частоты и степени тяжести послеоперационных осложнений сравнивали в группах лапароскопических и открытых операций.

Результаты. Медиана наблюдения составила 19,2 мес в группе забрюшинных стом и 12,8 мес в группе прямых стом. Статистически значимые различия ($p = 0,027$) выявлены при оценке частоты развития грыж спустя 1 год и более после операции в группе лапароскопических операций: грыжи развились у 5 (14,3 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 4,8–29,8) пациентов с забрюшинной стомой и у 10 (40 %; 95 % ДИ 21,1–61,2) больных с прямой стомой. Статистически значимых различий по общей частоте осложнений не выявлено ($p = 0,76$). В общей группе и группе открытых операций не отмечено статистически значимых различий ($p = 0,146$): грыжи развились у 10 (17,9 %; 95 % ДИ 8,8–30,5) пациентов с забрюшинной стомой и у 16 (29,6 %; 95 % ДИ 17,9–42,4) больных с прямой стомой в общей группе, у 5 (22,7 %; 95 % ДИ 8,3–45,4) пациентов с забрюшинной стомой и у 6 (20,7 %; 95 % ДИ 8,4–39,5) больных с прямой стомой в группе открытых операций.

Заключение. В результате нашей работы преимуществ забрюшинной колостомии при использовании открытого доступа не выявлено, однако продемонстрированы безопасность и эффективность формирования забрюшинной концевой колостомы при лапароскопической брюшно-промежностной экстирпации.

Ключевые слова: парастомальная грыжа, брюшно-промежностная экстирпация, забрюшинная колостома

Для цитирования: Алексанцев Д.В., Перегородиева С.С., Беленькая Я.В. и др. Забрюшинное формирование стомы как метод профилактики парастомальной грыжи: одноцентровое ретроспективное исследование. Хирургия и онкология 2026;16(2):118–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-118-125>

Retroperitoneal end colostomy for prevention of parastomal hernia: single-center retrospective study

D.V. Aleksantsev¹, S.S. Peregorodieva¹, Ya.V. Belenkaya¹, A.V. Polynovskiy¹, V.B. Kaushanskiy², S.D. Kuznetsova³, Z.Z. Mamedli¹, S.S. Gordeev^{1, 3, 4}

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

²Kuban State Medical University; 4 Mitrofan Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

⁴Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia

Contacts: Denis Viktorovich Aleksantsev alexancev@gmail.com

Background. Retroperitoneal end colostomy creation is a safe and effective method of parastomal hernia (PH) prevention.

Aim. To investigate the rate of PH in patients after abdominoperineal resection of the rectum. To compare effects of retroperitoneal end colostomy created through laparoscopic and open accesses on PH prevention.

Materials and methods. In the single-center study, incidence of PH was retrospectively analyzed in 110 patients who underwent abdominoperineal resection of the rectum between January of 2018 and December of 2024 due to rectal cancer, persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal after chemoradiation therapy. PH was diagnosed using computed tomography with independent evaluation by an expert 1 or more years after the surgery. Patient characteristics, PH incidence, rate and severity of postoperative complications were compared in the groups of laparoscopic and open surgeries.

Results. Median follow-up was 19.2 months in the group of extraperitoneal colostomy and 12.8 months in the group of transperitoneal colostomy. Statistically significant differences ($p = 0.027$) were found in the incidence of hernias 1 and more years after surgery in the laparoscopic surgery group: hernias developed in 5 (14.3 %; 95 % confidence interval (CI) 48–29.8) patients with extraperitoneal colostomy and in 10 (40 %; 95 % CI 21.1–61.2) patients with transperitoneal colostomy. There were no significant differences in the rate of adverse events ($p = 0.76$). In the total group and group of open surgeries, no statistically significant differences were observed ($p = 0.146$): hernias developed in 10 (17.9 %; 95 % CI 8.8–30.5) patients with extraperitoneal colostomy and 16 (29.6 %; 95 % CI 17.9–42.4) patients with transperitoneal colostomy in the total group, in 5 (22.7 %; 95 % CI 8.3–45.4) patients with extraperitoneal stoma, and in 6 (20.7 %; 95 % CI 8.4–39.5) patients with transperitoneal stoma in the open surgery group.

Conclusion. The results of our study do not demonstrate benefits of extraperitoneal colostomy using open access. However, the results show safety and efficacy of retroperitoneal end colostomy creation in laparoscopic abdominoperineal resection.

Keywords: parastomal hernia, abdominoperineal resection, extraperitoneal colostomy

For citation: Aleksantsev D.V., Peregorodieva S.S., Belenkaya Ya.V. et al. Retroperitoneal end colostomy for prevention of parastomal hernia: single-center retrospective study. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2026;16(2): 118–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-118-125>

Введение

До половины пациентов после операций на толстой кишке с формированием постоянной кишечной стомы сталкиваются с развитием парастомальной грыжи (ПГ) [1].

По данным литературы, у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно [2]. ПГ диагностируются по клиническим и/или инструментальным данным. Примерно у 30 % пациентов развиваются выраженные симптомы, включая боль или дискомфорт, парастомальное выпячивание, эпизоды тошноты и рвоты, кишечной непроходимости или (в редких случаях) образование свищей [1].

Кроме того, доказано, что ПГ влияет на качество жизни пациентов, затрудняя уход за колостомой, что ухудшает физическую активность, общее состояние здоровья и вызывает чувство дискомфорта в области стомы из-за выпячивания передней брюшной стенки [3].

Результаты исследования, проведенного Ассоциацией колопроктологов Великобритании и Ирландии в рамках Дельфийского метода, показали, что ПГ — 2-я по значимости проблема, не связанная с онкологическими заболеваниями [4].

Из-за трудности достижения стабильных и долгосрочных результатов при лечении ПГ хирурги все чаще используют различные интраоперационные методы профилактики данного заболевания [5].

Мы изучили ранние и отдаленные результаты использования метода профилактики ПГ, заключающегося в формировании кишечной стомы забрюшинным доступом. Методика предложена в 1958 г., чтобы, избегая линейного хода через брюшную стенку, снизить вероятность формирования ПГ [6].

Несмотря на отсутствие единого мнения о необходимости рутинного применения дополнительных мер профилактики ПГ у пациентов, перенесших брюшно-

промежностную экстирпацию (БПЭ) прямой кишки, в ряде ретроспективных исследований получены данные в пользу забрюшинного формирования постоянного стом и превентивного использования сетчатого имплантата [7, 8].

Метаанализ ретроспективных исследований свидетельствует о более низкой частоте развития ПГ при забрюшинном подходе ($p < 0,001$; отношение шансов (ОШ) 0,16; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,28; $I^2 = 0$). Кроме того, в группе забрюшинных стом значительно реже встречались ретракция ($p = 0,02$; ОШ 0,23; 95 % ДИ 0,06–0,81; $I^2 = 0$) и выпадение стомы ($p = 0,002$; ОШ 0,18; 95 % ДИ 0,06–0,54; $I^2 = 0$), общее число осложнений, связанных со стомой, было ниже ($p < 0,001$; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,33–0,74; $I^2 = 26$ %) [9].

Альтернативный метод решения проблемы ПГ – профилактическая установка сетчатого имплантата, однако он ассоциирован с высокой стоимостью сетки, рисками параимплантационных осложнений. В литературе нет данных о стабильных и долгосрочных результатах этого метода профилактики [10].

К недостаткам забрюшинного способа формирования концевой колостомы относится отсутствие стандартизации техники операции. Методы, используемые при открытом (лапаротомном) и лапароскопическом доступах, имеют существенные различия и не подлежат прямому сравнению [11]. Ряд авторов предлагают свои модификации лапароскопического метода формирования забрюшинных колостом [12, 13].

Цель данной работы – проведение сравнительного анализа результатов формирования прямых и забрюшинных сигмостом с учетом использованного хирургического доступа.

Материалы и методы

Исследование основано на анализе историй болезни пациентов, получавших хирургическое лечение в объеме экстралеваторной БПЭ в период с 2018 по 2024 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина.

Работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование, включающее больных раком прямой кишки и плоскоклеточным раком анального канала вне зависимости от гистологического строения опухоли и стадии заболевания. Всем пациентам проводилась плановая операция в объеме экстралеваторной БПЭ. Тип стомы (прямая или забрюшинная), а также доступ (открытый или лапароскопический) выбирались оперирующим хирургом.

В исследование включены пациенты с гистологически верифицированной аденокарциномой прямой кишки или рецидивом/продолженным развитием плоскоклеточного рака анального канала. Пересмотр независимым экспертом-рентгенологом данных компьютерной томографии (КТ) брюшной полости, полученных

в период от 1 года до 2 лет после операции, был обязательным условием включения в исследование. Исключали пациентов старше 80 лет, пациентов с нерезектабельными отдаленными метастазами, наличием первично-множественных злокачественных новообразований и тяжелых сопутствующих патологий.

Забрюшинную стому при лапаротомном доступе формировали следующим образом. В левом латеральном канале создавали забрюшинный тоннель для введения проксимального конца ободочной кишки (обычно сигмовидной или нисходящей), оставшегося после пересечения сшивающим аппаратом по границе резекции. Для этого париетальную брюшину у левой боковой стенки по линии Тольдта рассекали на протяжении 4–6 см. При лапаротомном доступе «тупым» путем (пальцами или зажимом) отсепаровывали брюшину с визуализацией поперечной мышцы живота. Далее формировали тоннель «снизу вверх» между брюшиной и мышцами переднебоковой брюшной стенки с пересечением глубокого и поверхностного листков апоневроза по направлению к заранее намеченному месту сигмостомы.

Техника при лапароскопическом доступе описана нами ранее [12]. Она отличается тем, что после рассечения и отсепаровки париетальной брюшины в области латерального канала формирование забрюшинного тоннеля идет сверху вниз: со стороны кожи живота в ранее намеченной точке выполняется циркулярный разрез, после чего следует рассечение подкожно-жировой клетчатки, наружного листка апоневроза прямой мышцы живота, «тупое» раздвигание мышц и дальнейшее формирование тоннеля «тупым» путем до выполнения разреза париетальной брюшины с пересечением поперечных мышц в этой области.

Основными целями работы стали оценка частоты возникновения грыж через 1 год и более после БПЭ в зависимости от метода формирования стомы и установление статистически значимых различий между группами прямого и забрюшинного доступов. Кроме того, планировалось проведение подгруппового анализа с оценкой результатов в зависимости от операционного доступа – лапаротомного и лапароскопического – и анализа частоты послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo. Диагностику ПГ осуществляли методом КТ с независимой оценкой экспертом спустя 1 год и более после операции.

Для описательной статистики и статистического анализа использовали SPSS Statistics v.25 (IBM, США). Качественные параметры в групповом анализе оценивали по двустороннему точному тесту Фишера с использованием поправки Йейтса при построении таблиц сопряженности признаков. Величину $p < 0,05$ приняли за статистически значимую.

Статистическая гипотеза. Для выбора метода формирования концевой колостомы предполагается проведение сравнительного исследования.

При ожидаемой частоте развития ПГ 25 % в группе прямых сигмостом (H_0) и 5 % в группе забрюшинных сигмостом (H_1) [13, 14], заданном одностороннем уровне ошибки 1-го рода (α) 0,05 и уровне ошибки 2-го рода (β) 0,2, мощности исследования 80 % в исследование необходимо включить не менее 47 пациентов в каждую группу.

Результаты

В архиве Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина идентифицировано 216 историй болезни пациентов, которым проводилось хирургическое лечение в объеме экстралеваторной БПЭ в период 2018–2024 гг. При отборе пациентов обнаружено, что 65 из них не явились на контрольные осмотры и не отвечали на телефонные звонки, в результате чего были потеряны для наблюдения. Еще 41 пациент исключен в связи с отсутствием данных КТ брюшной полости и, соответственно, невозможностью оценки наличия грыжи экспертом-рентгенологом. В анализ включены 110 пациентов, среди которых 56 сформирована забрюшинная колостома, 54 – прямая. Лапароскопическая операция выполнена 59 пациентам, открытая – 51. Процесс отбора пациентов показан на рис. 1.

Общая характеристика исследуемых групп пациентов представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, статистически значимых различий между исследуемыми группами по полу, возрасту пациентов, стадии заболевания, частоте наличия метастазов и поражения регионарных лимфати-

ческих узлов, а также локализации опухоли не зафиксировано.

Результаты оценки основных исследуемых параметров представлены в табл. 2.

В зависимости от операционного доступа проанализированы 3 группы пациентов: общая, включающая всех пациентов, группа лапароскопических операций и группа открытых операций.

Медиана наблюдения составила 19,2 мес в группе забрюшинных стом и 12,8 мес в группе прямых стом.

При оценке частоты развития грыж спустя 1 год и более после операции (по данным КТ брюшной полости) в общей группе не зафиксировано статистически значимых различий ($p = 0,146$): грыжи развились у 10 (17,9 %; 95 % ДИ 8,8–30,5) пациентов с забрюшинной стомой и у 16 (29,6 %; 95 % ДИ 17,9–42,4) больных с прямой стомой.

В группе открытых операций также не отмечено статистически значимых различий ($p = 0,821$): грыжи развились у 5 (22,7 %; 95 % ДИ 8,3–45,4) пациентов с забрюшинной стомой и у 6 (20,7 %; 95 % ДИ 8,4–39,5) больных с прямой стомой.

Статистически значимые различия выявлены в группе лапароскопических операций: грыжи развились у 5 (14,3 %; 95 % ДИ 4,8–29,8) пациентов с забрюшинной стомой и у 10 (40 %; 95 % ДИ 21,1–61,2) больных с прямой стомой (отношение рисков 0,245; 95 % ДИ 0,21–0,62; $p = 0,027$).

Статистически значимых различий по общей частоте осложнений не наблюдалось ($p = 0,76$). Послеоперационные осложнения возникли у 14 (25 %) пациентов в группе забрюшинной стомы и у 6 (13,8 %) – в группе прямой стомы. Осложнений IV степени и послеоперационной летальности не зарегистрировано. Частота клинически значимых осложнений (III и более степени по шкале Clavien–Dindo) также достоверно не различалась в исследуемых группах: она составила 5,4 % ($n = 3$) среди больных с забрюшинной стомой и 7,4 % ($n = 4$) среди больных с прямой стомой ($p = 0,078$).

У большинства (103 (93,6 %)) пациентов не было осложнений или были незначительные осложнения (по Clavien–Dindo I–II), у 7 (6,4 %) развились серьезные осложнения (по Clavien–Dindo IIIA–IIIB). В целом частота тяжелых осложнений в нашем исследовании оказалась низкой (0–7 %). Ни в одной подгруппе нет статистически значимых различий в типах формирования колостом. В лапароскопической группе тяжелые осложнения отмечены только при забрюшинной стоме ($n = 2$; 6,1 %), но из-за малого числа наблюдений параметр статистически незначим.

Одна пациентка из группы забрюшинной стомы подверглась повторной операции вследствие некроза сигмостомы, однако мобильность кишки оказалась достаточной для выполнения иссечения ее некротизированного участка и реконструкции стомы

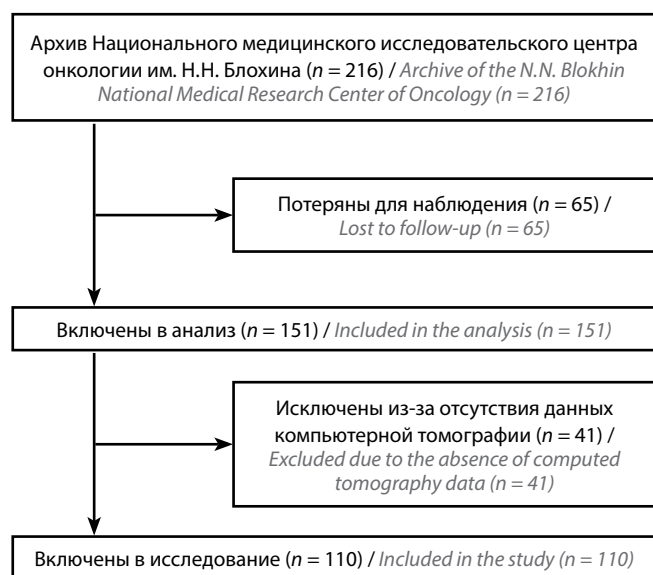


Рис. 1. Блок-схема отбора медицинских записей пациентов для исследования

Fig. 1. Flow chart of selection of patients' medical histories for the study

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов, $n = 110$ Table 1. General characteristics of the studied patient groups, $n = 110$

Характеристика Characteristic	Забрюшинная колостома, $n = 56, n (\%)$ Extraperitoneal colostomy, $n = 56, n (\%)$	Прямая колостома, $n = 54, n (\%)$ Transperitoneal colostomy, $n = 54, n (\%)$	p
Пол: Sex:			
женский female	32 (57,1)	27 (50)	0,783
мужской male	24 (42,9)	27 (50)	
Возраст, лет: Age, years:			
<50	8 (14,3)	12 (22,2)	0,474
≥50	48 (85,7)	42 (77,8)	
Степень анестезиологического риска по классификации ASA: Anesthetic risk per the ASA classification:			
I–II	44 (78,6)	46 (85,2)	0,583
III–IV	12 (21,4)	8 (14,8)	
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$: Body mass index, kg/m^2 :			
18,5–24,9	18 (32,1)	25 (46,3)	0,121
>24,9	38 (67,9)	29 (53,7)	
Стадия cT: cT stage:			
1–2	10 (17,8)	11 (20,4)	0,278
3–4	46 (82,2)	43 (79,6)	
Стадия cN: cN stage:			
cN0	25 (44,6)	26 (48,2)	0,127
cN+	31 (55,4)	28 (51,8)	
Операционный доступ: Surgical access:			
открытый open	22 (39,3)	29 (53,7)	0,313
лапароскопический laparoscopic	34 (60,7)	25 (46,3)	
Диагноз: Diagnosis:			
рак прямой кишки rectal cancer	47 (83,3)	40 (74,1)	0,541
плоскоклеточный рак анального канала squamous cell carcinoma of the anal canal	9 (16,7)	14 (25,9)	

Примечание. ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское общество анестезиологов.

Note. ASA – American Society of Anesthesiologists.

без отказа от забрюшинного способа формирования. Также у 1 больного из группы забрюшинной колостомы развилась механическая кишечная непроходимость, потребовавшая выполнения повторной операции, при этом зона ущемления кишки не была связана с забрюшинной стомой. У другого пациента этой же группы вследствие нагноения промежностной раны потребовалось выполнение некрэктомии. У 3 пациентов в группе прямой стомы отмечались инфекционные осложнения промежностной раны, потребовавшие

хирургических санаций. У 1 больного этой группы после операции отмечен дефект уретры, потребовавший выполнения повторной операции.

Обсуждение

В нашем исследовании не достигнута первичная конечная точка – не отмечено различий в частоте развития грыж в зависимости от метода формирования концевой сигмостомы в общей группе пациентов. Это, вероятно, связано с различиями в технике формиро-

Таблица 2. Основные оцениваемые параметры

Table 2. Primary endpoints

Параметр Parameter	Все операции, $n = 110$ All surgeries, $n = 110$			Открытые операции, $n = 51$ Open surgeries, $n = 51$			Лапароскопические операции, $n = 59$ Laparoscopic surgeries, $n = 59$		
	ЗК, $n = 56$ EPC, $n = 56$	ПК, $n = 54$ TPC, $n = 54$	ОР (95 % ДИ); p HR (95 % CI); p	ЗК, $n = 22$ EPC, $n = 22$	ПК, $n = 29$ TPC, $n = 29$	ОР (95 % ДИ); p HR (95 % CI); p	ЗК, $n = 34$ EPC, $n = 34$	ПК, $n = 25$ TPC, $n = 25$	ОР (95 % ДИ); p HR (95 % CI); p
Развитие грыжи спустя 1 год и более, n (%) Hernia development 1 or more years after surgery, n (%)									
Да Yes	10 (17,8)	16 (29,6)	0,516 (0,21–1,27); 0,146	5 (22,7)	6 (20,7)	1,127 (0,295–4,315); 0,861	5 (14,3)	10 (40)	0,259 (0,075–0,895), 0,027
Нет No	46 (82,2)	38 (70,4)		17 (77,3)	23 (79,3)		29 (85,7)	15 (60)	
Степень тяжести послеоперационных осложнений по шкале Clavien–Dindo, n (%) Severity of postoperative complications per the Clavien–Dindo scale, n (%)									
0	42 (75)	48 (86,2)	0,981 (0,21–1,27); 0,078	16 (72,7)	23 (79,3)	0,246; (0,21–1,27); 0,079	26 (76,5)	19 (76)	3,095 (0,18–4,27); 0,523
I	1 (1,8)	1 (1,9)		0	0		1 (2,9)	0	
II	10 (17,8)	3 (4,5)		6 (27,3)	3 (10,3)		4 (11,8)	0	
IIIА	2 (3,6)	2 (3,7)		0	2 (6,9)		2 (5,9)	0	
IIIB	1 (1,8)	2 (3,7)		0	1 (3,5)		1 (2,9)	1 (4)	

Примечание. ЗК – забрюшинная колостома; ПК – прямая колостома; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Note. EPC – extraperitoneal colostomy; TPC – transperitoneal colostomy; HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

вания забрюшинной стомы при открытых и лапароскопических операциях. Как описано ранее, при лапароскопическом доступе создание забрюшинного канала проходило от стомального отверстия латерально по поверхности. Таким образом, четко удавалось идентифицировать задний листок апоневроза и вдоль него идти к спигелиевой линии, переходя за ней в забрюшинный слой. При открытых вмешательствах, напротив, мобилизация проводилась от линии разреза брюшины левого латерального канала в направлении стомального отверстия. В данном случае сложнее проследить проведение кишки под внутренним листком апоневроза. Мы связываем отмеченные различия между группами в первую очередь с различиями в методе формирования забрюшинных стом. Несмотря на отсутствие установленных показаний к применению дополнительных мер для предотвращения послеоперационных грыж у пациентов, в литературе можно найти разные рекомендации по этому вопросу. Доказательства в пользу экстраперитонеального расположения постоянных стом в основном носят ретроспективный характер, и существует лишь 2 небольших рандомизированных контролируемых исследования на эту тему [8, 9].

Метаанализ этих данных предполагает значительно более низкую частоту ПГ при использовании забрюшинного доступа: 22 (6,3 %) случая из 347 против

125 (17,8 %) случаев из 701 в группе прямой стомы (отношение рисков 0,36; 95 % ДИ 0,21–0,62; $p < 0,001$) [15].

Данные метаанализа L.F. Kroese и соавт. соотносятся с результатами нашего исследования, однако недостаток этой работы – гетерогенность пациентов: в ряде исследований операции не разделяли на открытые и лапароскопические, также описывались различные анатомические способы создания забрюшинного канала – с формированием как исключительно забрюшинного, так и ретромускулярного канала [15]. Все эти особенности не позволяют нам однозначно оценивать результаты данной работы. В то же время в исследовании J. Heiying и соавт. изолированно рассмотрены результаты лапароскопических вмешательств: ПГ зарегистрированы у 2 (11,1 %) пациентов из 18 в группе прямых стом и не зарегистрированы ни у одного из 18 пациентов группы забрюшинных стом, однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,151$) [9].

Данные, сходные с нашими результатами, получены в исследовании I.A. Tulina и соавт., включающем 39 пациентов, которым выполнялась лапароскопическая БПЭ с формированием концевой забрюшинной колостомы. У 23 пациентов через $3,7 \pm 1,7$ года после операции не выявлено клинических симптомов и КТ-признаков ПГ. Кроме того, не отмечено осложнений,

связанных с техникой формирования стомы, что также согласуется с нашими результатами [16].

Стоит отметить, что прямое сравнение забрюшинного метода формирования стомы с другими способами профилактики ПГ, такими как установка сетки, также затруднительно, поскольку в наиболее крупных работах, исследующих безопасность и эффективность профилактического использования сеток, не разделяли пациентов без установки сеток по способу формирования стомы [17].

Кроме того, исследования разнородны в отношении методов выявления ПГ (клинический или рентгенологический), а также в отношении типов сетки (биологическая или синтетическая) и техники, с помощью которой она применялась [18].

Наша работа имеет некоторые недостатки, связанные с ее ретроспективным характером, а также оценкой опыта только одного центра. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в индексе массы тела пациентов в исследуемых группах, мы не можем исключить субъективный фактор в отборе больных для того или иного метода формирования стомы. Вероятно, пациенты с большой толщиной брюшной стенки, массивной и короткой брыжейкой толстой кишки реже попадали в исследуемую группу. Отсутствие различий в индексе массы тела объясняется недостаточно большим объемом исследуемой выборки пациентов.

Кроме того, нельзя исключить различный уровень опыта и подготовки хирургов, что также способствует снижению числа пациентов с более сложно формируемой забрюшинной стомой в сравнении с менее затратной по времени и технически простой прямой стомой. Также недостатком нашей работы стали ограниченная для оценки развития грыж прослеженность — 1 год, а также фактор селекции пациентов — наличие в базе данных результатов КТ. Для получения статистически значимых результатов необходимо изучение более крупной когорты пациентов в рамках проведения многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Также итоговой мощности нашего исследования недостаточно, чтобы ответить на вопрос о преимуществе забрюшинного

доступа в группе лапароскопической хирургии. Это требует повторения анализа на более широкой группе пациентов.

Наша работа имеет ряд преимуществ перед ранее опубликованными. Так, мы использовали только объективный метод оценки наличия послеоперационных грыж, все снимки пересмотрены одним специалистом. Это повышает точность полученных нами данных. Также мы проанализировали 2 разные методики формирования забрюшинных кишечных стом и акцентировали внимание на важности использования конкретных технических приемов; кроме того, доказано преимущество забрюшинного метода именно для лапароскопического доступа в сравнении с открытым, что ценно для планирования объема операции.

Несмотря на отсутствие явных противопоказаний, забрюшинное формирование постоянной колостомы при нестабильном состоянии пациента и высоких рисках инфекционных осложнений не является оптимальным, так как может затруднить выведение кишки через забрюшинное пространство при повторных вмешательствах, что накладывает ограничения для этого метода при БПЭ по экстренным показаниям. Кроме того, у пациентов с высоким индексом массы тела брыжейка ободочной кишки может быть слишком короткой и массивной, что также затрудняет применение данного метода. Пациентам, перенесшим реконструктивные операции на брюшной стенке или многократные лапаротомии (разрыв париетальной брюшины), может быть противопоказано создание забрюшинной стомы [5].

Заключение

Результаты нашей работы демонстрируют безопасность и эффективность формирования концевой колостомы при лапароскопической БПЭ забрюшинным методом. Значительно более низкая частота развития грыж при формировании забрюшинной стомы в сравнении с прямой стомой позволяет рассматривать данный метод в качестве способа профилактики ПГ. Полученные нами данные можно использовать для создания оптимальной тактики профилактики грыж в области концевой колостомы при лапароскопических БПЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Carne P.W.G., Robertson G.M., Frizelle F.A. Parastomal hernia. *British J Surg* 2003;90(7):784–93. DOI: 10.1002/bjs.4220
2. Pearl R.K. Parastomal hernias. *World J Surg* 1989;13(5):569–72. DOI: 10.1007/BF01658872
3. Van Dijk S.M., Timmermans L., Deerenberg E.B. et al. Parastomal hernia: impact on quality of life? *World J Surg* 2015;39(10): 2595–601. DOI: 10.1007/s00268-015-3107-4
4. Tiernan J., Cook A., Geh I. et al. Use of a modified Delphi approach to develop research priorities for the association of coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Dis* 2014;16(12):965–70. DOI: 10.1111/codi.12790
5. Chadi S.A., Wexner S.D. Prophylactic approaches for parastomal hernia formation during laparoscopic creation of permanent end stomas: rationale, techniques, and outcomes. In: Eds. P. Sylla, A. Kaiser, D. Popowich. *The SAGES Manual of Colorectal Surgery*. Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-030-24812-3_37
6. Goligher J.C. Extraperitoneal colostomy or ileostomy. *Br J Surg* 1958;46(196):97–103. DOI: 10.1002/bjs.18004619602

7. Dong L.R., Zhu Y.-M., Xu Q., Zhang B.-Z. Clinical evaluation of extraperitoneal colostomy without damaging the muscle layer of the abdominal wall. *J Int Med Res* 2012;40(4):1410–6. DOI: 10.1177/147323001204000419
8. Heiying J., Yonghong D., Xiaofeng W. et al. A study of laparoscopic extraperitoneal sigmoid colostomy after abdomino-perineal resection for rectal cancer. *Gastroenterol Rep* 2014;2(1):58–62. DOI: 10.1093/gastro/got036
9. Jin X., Li Y., Chen B., Zheng B. Extraperitoneal colostomy *versus* transperitoneal colostomy after laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2025;35(3):e1365. DOI: 10.1097/SLE.0000000000001365
10. Mazzola Poli de Figueiredo S., Rodrigues A.C.L.F., de Araújo S.W. et al. Keyhole versus sugarbaker mesh configuration in parastomal hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2023;33(5):556–64. DOI: 10.1097/SLE.0000000000001203
11. Cross A.J., Buchwald P.L., Frizelle F.A., Eglinton T.W. Meta-analysis of prophylactic mesh to prevent parastomal hernia. *Br J Surg* 2017;104(3):179–86. DOI: 10.1002/bjs.10402
12. Gordeev S.S., Belenkaya Ya.V., Lukmonov S.N., Mamedli Z.Z. Laparoscopic retroperitoneal end colostomy creation – a video vignette. *Colorectal Dis* 2023;25(12):2467–9. DOI: 10.1111/codi.16797
13. Hamada M., Ozaki K., Muraoka G. et al. Permanent end-sigmoid colostomy through the extraperitoneal route prevents parastomal hernia after laparoscopic abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2012;55(9):963–9. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31825fb5ff
14. Funahashi K., Suzuki T., Nagashima Y. et al. Risk factors for parastomal hernia in Japanese patients with permanent colostomy. *Surg Today* 2014;44(8):1465–9. DOI: 10.1007/s00595-013-0721-3
15. Kroese L.F., de Smet G.H., Jeekel J. et al. Systematic review and meta-analysis of extraperitoneal *versus* transperitoneal colostomy for preventing parastomal hernia. *Dis Colon Rectum* 2016;59(7):688–95. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000605
16. Tulina I.A., Kitsenko Y.E., Ubushiev M.N. et al. Laparoscopic technique of modified extraperitoneal (retrotransversalis) end colostomy for abdominoperineal excision. *Colorectal Dis* 2018;20(8):O235–8. DOI: 10.1111/codi.14267
17. Brandsma H.T., Hansson B.M., Aufenacker T.J. et al.; Dutch Prevent Study Group. Prophylactic mesh placement during formation of an end-colostomy reduces the rate of parastomal hernia: short-term results of the Dutch PREVENT-trial. *Ann Surg* 2017;265(4):663–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001903
18. Jones H.G., Rees M., Aboumarzouk O.M. et al. Prosthetic mesh placement for the prevention of parastomal herniation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7(7):CD008905. DOI: 10.1002/14651858.CD008905.pub3

Вклад авторов. Авторы заявляют о равном вкладе в написание работы.
Authors' contributions. Authors declare an equal contribution.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Алексанцев / D.V. Aleksantsev: <https://orcid.org/0000-0002-6478-0005>
Я.В. Беленькая / Ya.V. Belenkaya: <https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>
А.В. Полюновский / A.V. Polynovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
В.Б. Каушанский / V.B. Kaushanskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7839-6410>
С.Д. Кузнецова / S.D. Kuznetsova: <https://orcid.org/0009-0007-9273-4106>
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of 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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-126-133>

Отдаленные результаты неоадьювантной дистанционной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование с использованием псевдорандомизации

Д.Г. Ищанов¹, М.В. Черных¹, В.А. Иванов¹, Е.А. Петухов², Е.Г. Рыбаков³, А.Н. Москаленко⁴

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, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, 2, стр. 28;

⁴филиал «Онкологический центр №1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А стр. 7

Контакты: Дамир Галимжанович Ищанов dgi@kantoku.ru

Введение. Неоадьювантная дистанционная лучевая терапия остается стандартом лечения больных раком прямой кишки, однако выбор между коротким курсом (25 Гр за 5 фракций) и пролонгированной химиолучевой терапией (50–54 Гр с фторпиримидинами) остается дискуссионным. В период пандемии COVID-19 актуальность сравнительной оценки этих методов возросла в связи с необходимостью оптимизации лечебного процесса в условиях повышенной нагрузки на систему здравоохранения.

Цель исследования – сравнение отдаленных результатов неоадьювантной дистанционной лучевой терапии у больных негенерализованным раком прямой кишки в зависимости от режима лучевой терапии в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование. Для коррекции наблюдаемых конфаундеров выполнен подбор пар по индексу соответствия в соотношении 1:1. Первичная конечная точка – 2-летняя безрецидивная выживаемость, вторичная – 2-летняя общая выживаемость.

Результаты. После подбора пар по индексу соответствия в каждой группе проанализировано по 94 пациента. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе короткого курса составила 81,9 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 74,4–90), в группе химиолучевой терапии – 76,6 % (95 % ДИ 68,5–85,7 %; $p = 0,464$). Двухлетняя общая выживаемость достигла 95,7 % (95 % ДИ 91,7–99,9) и 94,6 % (95 % ДИ 90,1–99,3) соответственно ($p = 0,941$). Статистически значимых различий между группами по показателям выживаемости не выявлено.

Заключение. Короткий курс лучевой терапии и пролонгированная химиолучевая терапия демонстрируют сопоставимые отдаленные результаты у больных негенерализованным раком прямой кишки. Окончательные выводы возможны после более длительного наблюдения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, короткий курс лучевой терапии, коронавирусная инфекция, COVID-19, псевдорандомизация

Для цитирования: Ищанов Д.Г., Черных М.В., Иванов В.А. и др. Отдаленные результаты неоадьювантной дистанционной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование с использованием псевдорандомизации. Хирургия и онкология 2026;16(2):126–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-126-133>

Long-term outcomes of neoadjuvant radiotherapy of rectal cancer during the novel coronavirus pandemic. Multicenter retrospective cohort study using propensity score matching

D.G. Ishchanov¹, M.V. Chernykh¹, V.A. Ivanov¹, E.A. Petukhov², E.G. Rybakov³, A.N. Moskalenko⁴

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., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

³A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Proctology, Ministry of Health of Russia; Build. 28, 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

⁴Branch Oncology Center No. 1 of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, Russia

Contacts: Damir Galimzhanovich Ishchanov dgi@kantoku.ru

Background. Neoadjuvant radiotherapy remains the standard treatment for patients with rectal cancer; however, the choice between short-course radiotherapy (25 Gy in 5 fractions) and long-course chemoradiotherapy (50–54 Gy with fluoropyrimidines) remains debatable. During the COVID-19 pandemic, the need for comparative assessment of these modalities increased due to the necessity of optimizing treatment under conditions of increased burden on the healthcare system.

Aim. To compare long-term outcomes of neoadjuvant radiotherapy in patients with non-metastatic rectal cancer depending on the radiotherapy regimen during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. A multicenter retrospective cohort study was performed. Propensity score matching at a 1:1 ratio was used to adjust for observed confounders. The primary endpoint was 2-year recurrence-free survival; the secondary endpoint was 2-year overall survival.

Results. After propensity score matching, 94 patients were analyzed in each group. Two-year recurrence-free survival in the short-course group was 81.9 % (95 % confidence interval (CI) 74.4–90) compared to 76.6 % (95 % CI 68.5–85.7) in the chemoradiation group ($p = 0.464$). Two-year overall survival reached 95.7 % (95 % CI 91.7–99.9) and 94.6 % (95 % CI 90.1–99.3), respectively ($p = 0.941$). No statistically significant differences in survival outcomes were observed between the groups.

Conclusion. Short-course radiotherapy and long-course chemoradiotherapy demonstrate comparable long-term outcomes in patients with non-metastatic rectal cancer. Definitive conclusions can be made with a longer follow-up.

Keywords: rectal cancer, chemoradiotherapy, short-course radiotherapy, coronavirus infection, COVID-19, propensity score matching

For citation: Ishchanov D.G., Chernykh M.V., Ivanov V.A. et al. Long-term outcomes of neoadjuvant radiotherapy of rectal cancer during the novel coronavirus pandemic. Multicenter retrospective cohort study using propensity score matching. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2026;16(2):126–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-126-133>

Введение

Неоадьювантная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) остается одним из стандартных методов лечения больных раком прямой кишки [1–3]. До публикации отдаленных результатов лечения пациентов, принимавших участие в исследовании III фазы RAPIDO [4], выбор между пролонгированным курсом химиолучевой терапии (ХЛТ) и коротким курсом ДЛТ был затруднителен по причине отсутствия статистически значимой разницы в показателях как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения [5–7]. На сегодняшний день доступна информация о том, что показатели локального контроля короткого курса ДЛТ статистически значимо уступают ХЛТ, поэтому лечение большинства пациентов проводится с использованием последней.

Авторы работы с учетом накопленного опыта лечения пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции поставили задачу оценить эффек-

тивность ДЛТ в реальной клинической практике. Непосредственные результаты сравнения публиковались ранее [8].

Цель данной работы — сравнение отдаленных результатов эффективности короткого курса ДЛТ и ХЛТ в лечении больных негенерализованным раком прямой кишки.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование пациентов с негенерализованным раком прямой кишки, получавших неоадьювантную ДЛТ в период пандемии COVID-19.

Данные о клинических случаях предоставлены Национальным медицинским исследовательским центром онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), Главным военным клиническим госпиталем им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва), онкорadiологическим центром «ПЭТ-Технологии Подольск», Национальным медицинским

исследовательским центром колопроктологии им. А.Н. Рыжих (Москва).

В исследование включали клинические случаи верифицированной аденокарциномы прямой кишки без отдаленных метастазов (M0).

Критерии включения:

- наличие неoadъювантной ДЛТ в анамнезе;
- отсутствие генерализации заболевания до начала лечения (M0);
- наличие данных магнитно-резонансной томографии малого таза до лечения;
- наличие данных компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (или рентгенографии органов грудной клетки и ультразвукового исследования органов брюшной полости);
- наличие подписанного информированного добровольного согласия на лечение.

Все клинические случаи обсуждались на онкологическом мультидисциплинарном консилиуме.

В исследуемую группу отбирали пациентов, которым проводился короткий курс неoadъювантной ДЛТ с разовой дозой 5 Гр до суммарной дозы 25 Гр. В контрольную группу отбирали пациентов, которым проводился пролонгированный курс неoadъювантной ХЛТ с разовой дозой 2 Гр до суммарной дозы 25 Гр на фоне радиомодификации фторпиримидинами.

Первичной конечной точкой стала 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичной — 2-летняя общая выживаемость (ОВ).

Безрецидивную выживаемость рассчитывали от даты начала лучевой терапии до даты первого из наступивших событий: локального прогрессирования, появления отдаленных метастазов, смерти от любой причины. Оставшихся в живых пациентов без прогрессирования на момент последнего визита цензурировали по дате последнего контрольного обследования.

Общую выживаемость рассчитывали от даты начала лучевой терапии до даты смерти от любой причины. Оставшихся в живых пациентов цензурировали по дате последнего визита.

Оценку выживаемости выполняли методом Каплана—Майера. Для 2-летней выживаемости приводили 95 % доверительные интервалы (ДИ) (экспоненциальный метод Гринвуда). Однофакторный и многофакторный анализы выполняли с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % ДИ. Ввиду разведочного характера анализа коррекцию на множественные сравнения не проводили. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в среде R (RStudio).

Результаты

После псевдорандомизации в каждой группе для анализа оказались пригодны данные 94 пациентов без статистически достоверных различий по демографическим данным [8]. На рис. 1 отображен график стандартизованных разниц средних после псевдорандомизации.

Как показано на рис. 1, баланс ковариат после псевдорандомизации был хорошим для большинства переменных (значения абсолютной стандартизованной разницы $< 0,1$). Для параметра «распространенность опухолевого процесса» значение составило 0,15, что соответствует приемлемому балансу.

Медиана наблюдения за пациентами составила 36,6 мес в исследуемой группе и 34,9 мес в контрольной. За время наблюдения у 5 пациентов исследуемой группы и у 2 контрольной развился местный рецидив заболевания, у 14 в исследуемой и у 19 в контрольной — отдаленные метастазы.

Медиана БРВ не достигнута в обеих группах, графически отображена на рис. 2.

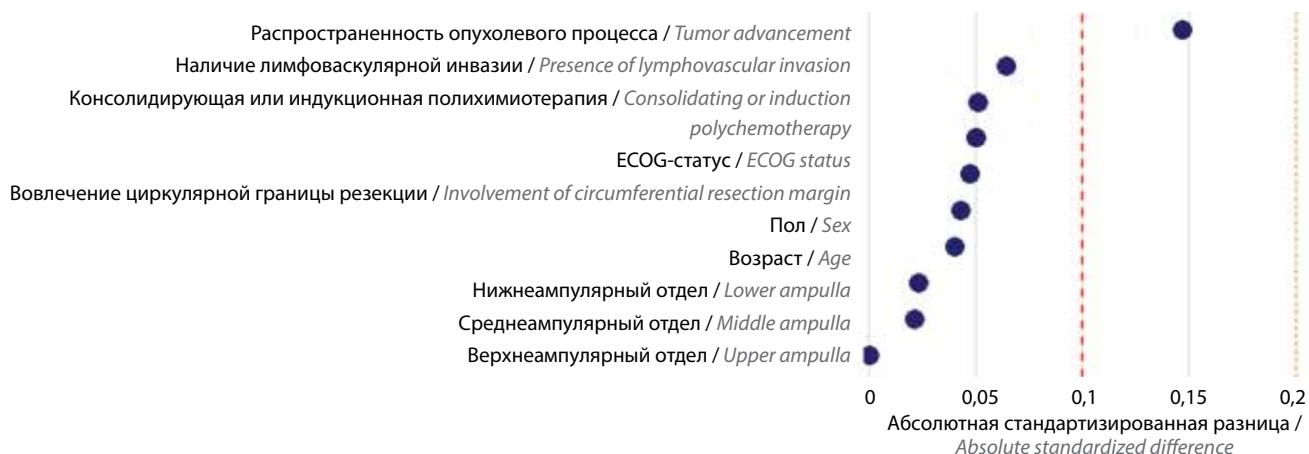


Рис. 1. Баланс ковариат после псевдорандомизации. Значения абсолютной стандартизованной разницы $< 0,1$ — хороший баланс, $0,1–0,2$ — приемлемый баланс

Fig. 1. Covariate balance after propensity score matching. Values of absolute standardized difference $< 0,1$ correspond to good balance, $0,1–0,2$ — to acceptable balance

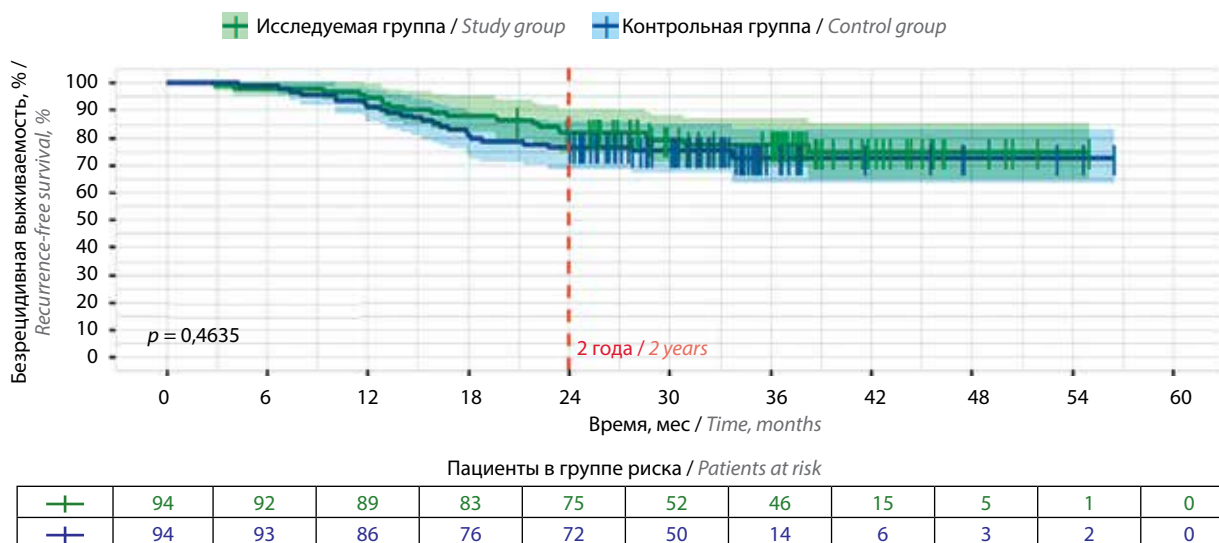


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах. Вертикальными чертами на кривых обозначены цензурированные наблюдения
Fig. 2. Recurrence-free survival in the studied groups. Vertical dashes show censored observations

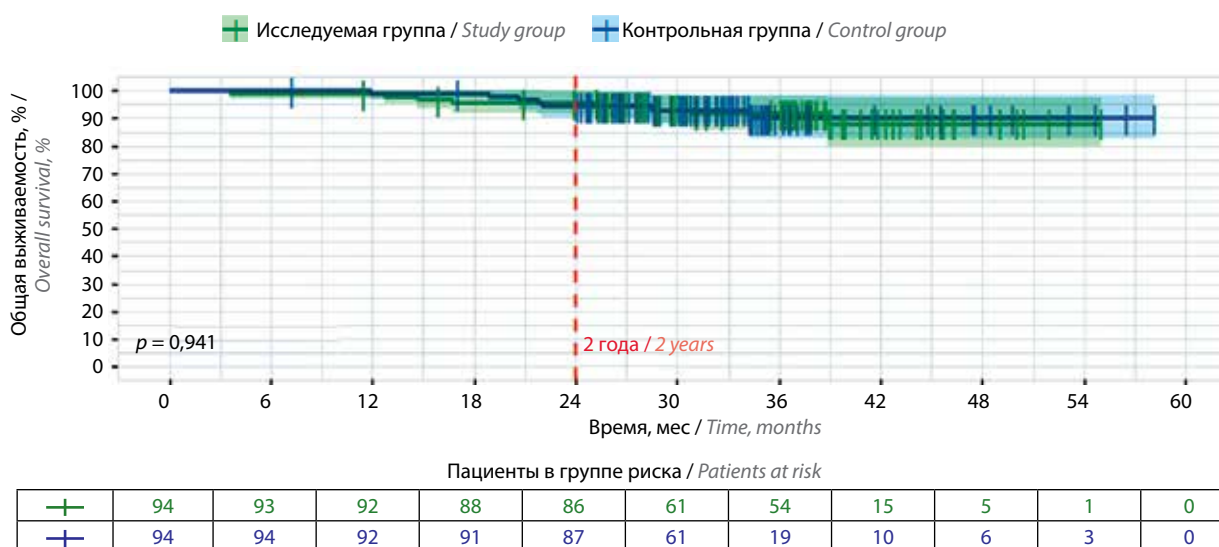


Рис. 3. Общая выживаемость в исследуемых группах. Вертикальными чертами на кривых обозначены цензурированные наблюдения
Fig. 3. Overall survival in the studied groups. Vertical dashes show censored observations

Двухлетняя БРВ в исследуемой группе составила 81,9 % (95 % ДИ 74,4–90), в контрольной – 76,6 % (95 % ДИ 68,5–85,7).

Проведены однофакторный (табл. 1) и многофакторный (табл. 2) разведочные анализы факторов, имевших ассоциацию с БРВ. Для оценки влияния возраста на 2-летнюю БРВ пациентов разделили на 4 группы:

- молодые (18–44 года);
- среднего возраста (45–59 лет);
- пожилые (60–74 года);
- старческого возраста (75–90 лет).

За период наблюдения в исследуемой группе умерли 8 пациентов, в группе сравнения – 7 пациентов.

Анализ, представленный в табл. 1 и 2 носит разведочный характер. Результаты следует интерпретировать с осторожностью ввиду отсутствия коррекции на множественные сравнения. Полученные ассоциации не подтверждают причинно-следственные связи и требуют проверки в отдельных исследованиях. Тем не менее, по данным анализа, такие факторы, как наличие лимфоваскулярной инвазии до проведения лучевой терапии, достижение полного морфологического ответа и радикальность хирургического вмешательства потенциально ассоциируются с БРВ наряду с прерыванием лечения из-за выявленной коронавирусной инфекции.

Таблица 1. Однофакторный разведочный анализ безрецидивной выживаемости пациентов

Table 1. Univariate analysis of recurrence-free survival of the patients

Фактор Factor	2-летняя безрецидивная выживаемость, % 2-year recurrence-free survival, %	p	Фактор Factor	2-летняя безрецидивная выживаемость, % 2-year recurrence-free survival, %	p
Пол: Sex:			Лимфоваскулярная инвазия до лучевой терапии: Lymphovascular invasion prior to radiation therapy:		
мужской male	77,8	0,281	отмечалась was reported	65,8	<0,001
женский female	81,2		не отмечалась was not reported	91,8	
Возраст: Age:			Освобождение циркулярной границы резекции после лучевой терапии: Achievement of free circumferential resection margin after radiation therapy:		
молодой young	69,6	0,536	да yes	86	0,112
средний middle	87,5		нет no	76,8	
пожилой elderly	76,6		Исчезновение лимфоваскулярной инвазии после лучевой терапии: Disappearance of lymphovascular invasion after radiation therapy:		0,274
старческий senile	80		да yes	83,9	
Статус cT: cT status:			нет no	78,3	
2	100	0,007	Достижение полного морфологического ответа: Achievement of complete morphological response:		0,004
3	81,1		да yes	92,9	
4	69,2		нет no	75,3	
Расположение дистального края опухоли: Site of distal tumor edge:			Радикальность хирургического вмешательства: Radicality of surgical intervention:		
нижнеампулярное lower ampulla	80,9	0,655	R0	80,7	<0,001
среднеампулярное middle ampulla	76,7		R1	40	
верхнеампулярное upper ampulla	86,4		Прерывание лечения из-за выявленной коронавирусной инфекции: Treatment interruption due to diagnosed coronavirus infection:		0,014
Статус cN: cN status:			да yes	55,6	
0	91,7	0,068	нет no	80,4	
1	81,1				
2	70,7				
Статус ECOG до начала лечения: ECOG status prior to treatment:					
0	76,5	0,052			
1	79,6				
2	100				
3	33,3				
Проведение индукционной полихимиотерапии: Induction polychemotherapy:					
да yes	73,8	0,339			
нет no	80,8				
Проведение консолидирующей полихимиотерапии: Consolidating polychemotherapy:					
да yes	82,8	0,218			
нет no	76,2				
Циркулярная граница резекции до лучевой терапии: Circumferential resection margin prior to radiation therapy:					
вовлечена involved	75,3	0,012			
не вовлечена not involved	88,9				

Медиана ОВ не достигнута в обеих группах, графически отображена на рис. 3.

В исследуемой группе 2-летняя ОВ достигла 95,7 % (95 % ДИ 91,7–99,9), в контрольной – 94,6 % (95 % ДИ 90,1–99,3).

Таблица 2. Многофакторный разведочный анализ безрецидивной выживаемости пациентов
Table 2. Multivariate exploratory analysis of recurrence-free survival of the patients

Фактор Factor	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit	
Статус cT: cT status:				0,431
1	0	0	не определена not determined	0,982
2	0,639	0,325	1,256	0,194
Статус cN: cN status:				0,453
1	0,396	0,086	1,83	0,236
2	1,03	0,539	1,969	0,928
Статус ECOG до начала лечения: ECOG status prior to treatment:				0,479
1	0,283	0,049	1,625	0,156
2	0,31	0,07	1,371	1,23
3	0	0	не определена not determined	0,979
Циркулярная граница резекции до лучевой терапии Circumferential resection margin prior to therapy	1,145	0,437	3,004	0,782
Лимфоваскулярная инвазия до лучевой терапии Lymphovascular invasion prior to therapy	3,56	1,614	7,854	0,002
Достижение полного морфологического ответа Achievement of complete morphological response	0,256	0,077	0,853	0,026
Радикальность хирургического вмешательства Radicality of surgical intervention	2,088	1,348	3,232	<0,001
Прерывание лечения из-за коронавирусной инфекции Interruption of treatment due to coronavirus infection	4,433	1,674	11,739	0,003

Обсуждение

Неоспоримыми достоинствами данной работы служат ее многоцентровой характер и псевдорандомизация. Как показал анализ научной литературы, это первое подобное исследование. Более того, в отличие от рандомизированных исследований, в работе анализировались клинические исходы неотобранных пациентов, что отражает эффективность лечения на основании ежедневной рутинной практики. Тем не менее следует учитывать ограничения псевдорандомизации: метод позволяет скорректировать только наблюдаемые конфаундеры, и после подбора пар из анализа исключается часть пациентов, что ограничивает обобщаемость результатов.

На основании данных анализа удалось подтвердить высокие показатели 2-летней ОВ в обеих группах: 95,7 % (95 % ДИ 91,7–99,9) в исследуемой и 94,6 % (95 % ДИ 90,1–99,3) в контрольной. В исследовании RAPIDO отдельно не публиковались данные о 2-летней выживаемости (указывалась 3-летняя ОВ), однако при анализе представленных графиков можно убедиться, что результаты сопоставимы [9]. Двухлетняя ОВ в исследовании RAPIDO и по данным представленно-

го в нашей работе анализа превосходит ранее опубликованные данные исследований III фазы, однако это в большей степени может свидетельствовать о прогрессе методологии лечения пациентов.

Более интересным с нашей точки зрения выглядит отсутствие статистически значимой разницы в показателях 2-летней БРВ: 81,9 % (95 % ДИ 74,4–90) в исследуемой группе против 76,6 % (95 % ДИ 68,5–85,7) в контрольной ($p = 0,464$). Данные 2-летней БРВ, как и в случае с ОВ, в исследовании RAPIDO не публиковались, однако частота отсутствия прогрессирования в исследуемой группе через 3 года достигла 76,3 % против 69,6 % в контрольной ($p = 0,019$). При ознакомлении с представленными графиками можно сделать вывод о том, что 2-летняя БРВ в исследуемой группе RAPIDO достигла 82 % против 76 % в контрольной, что практически идентично показателям, полученным в нашем исследовании. Из указанных особенностей можно сделать несколько выводов: во-первых, уровень оказания специализированной медицинской помощи в учреждениях, участвовавших в исследовании, соответствует современным мировым стандартам. Во-вторых, отсутствие статистически значимых различий

не позволяет отвергнуть нулевую гипотезу, однако не доказывает эквивалентность методов. В-третьих, как и в исследовании RAPIDO, 5-летние результаты могут изменить картину, что требует дальнейшего наблюдения.

Не меньший интерес вызвал разведочный анализ факторов, потенциально ассоциированных с БРВ (см. табл. 1 и 2). Следует подчеркнуть, что этот анализ носит исключительно разведочный характер. Ввиду отсутствия коррекции на множественные сравнения и разведочного дизайна полученные ассоциации не подтверждают причинно-следственные связи и требуют проверки в отдельных исследованиях. Будем ориентироваться на результаты RAPIDO как на наиболее актуальные: в публикации о 5-летних результатах единственным клиническим (дооперационным) фактором, влиявшим на БРВ, стало клиническое поражение латеральной группы лимфатических узлов. В нашем исследовании N-статус имел статистически значимую ассоциацию с БРВ только в однофакторном анализе и утратил значимость при многофакторном. При анализе послеоперационных данных в исследовании RAPIDO статистически значимое влияние на БРВ имели положительная циркулярная граница резекции, качество мезоректумэктомии, наличие опухолевых депозитов в удаленном препарате, ypN-статус. По результатам нашего разведочного анализа, R1-операции (что мо-

жет соответствовать положительной циркулярной границе резекции и низкому качеству мезоректумэктомии) также показали ассоциацию с БРВ наряду с наличием лимфоваскулярной инвазии, что может коррелировать с наличием опухолевых депозитов в препарате. Находкой нашего анализа можно считать данные о потенциальной ассоциации с БРВ полного морфологического ответа, а также прерывания лечения из-за выявленной коронавирусной инфекции. Более того, по ранее опубликованным данным, частота прерывания лечения из-за COVID-19 в исследуемой группе была статистически значимо ниже, чем в контрольной: 1,1 % против 8,5 % ($p = 0,017$) [8]. Как указано выше, это не привело к статистически значимой разнице в БРВ между группами, однако в работе рассматриваются только 2-летние результаты наблюдения. Оценка возможного влияния данного фактора на БРВ при 5-летнем наблюдении требует дальнейшего изучения.

Заключение

Данные проведенного анализа не выявили статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения между пациентами исследуемой и контрольной групп, однако требуется повторный анализ после достижения длительной медианы наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benson A.B., Venook A.P., Adam M. et al. NCCN Guidelines® insights: rectal cancer, version 3.2024: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(6):366–75. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0041
2. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2-1):425–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482
Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction, and rectum. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2-1):425–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482
3. Hofheinz R.-D., Fokas E., Benhaim L. et al. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025;36(9):1007–24. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.05.528
4. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P. et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 2023;278(4):e766–72. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005799
5. Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation *versus* 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1298–303. DOI: 10.1093/annonc/mdz186
6. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy *versus* long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597
7. Erlandsson J., Holm T., Pettersson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4
8. Ишанов Д.Г., Черных М.В., Иванов В.А. и др. Сравнение непосредственных результатов неoadъювантной дистанционной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное исследование с использованием псевдорандомизации. Вопросы онкологии 2025;71(5):1039–49. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2380
Ishchanov D.G., Chernykh M.V., Ivanov V.A. et al. Comparison of immediate results of neoadjuvant external beam radiotherapy in patients with rectal cancer during the novel coronavirus infection pandemic. A multicenter retrospective study using pseudorandomization. *Voprosy onkologii = Issues in Oncology* 2025;71(5):1039–49. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2380
9. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) *versus* preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6

Вклад авторов

Д.Г. Ищанов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание статьи;
М.В. Черных: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
В.А. Иванов: статистическая обработка материала;
Е.А. Петухов, Е.Г. Рыбаков, А.Н. Москаленко: предоставление клинических данных.

Authors' contributions

D.G. Ischanov: study concept and design, data collection and processing, article writing;
M.V. Chernykh: study concept and design, article editing;
V.A. Ivanov: statistical processing of the data;
E.A. Petukhov, E.G. Rybakov, A.N. Moskalenko: provision of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Г. Ищанов / D.G. Ischanov: <https://orcid.org/0009-0008-4671-8532>
М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>
В.А. Иванов / V.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>
Е.А. Петухов / E.A. Petukhov: <https://orcid.org/0000-0001-8444-0158>
Е.Г. Рыбаков / E.G. Rybakov: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>
А.Н. Москаленко / A.N. Moskalenko: <https://orcid.org/0000-0002-2499-6637>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-134-143>

Сужение показаний к формированию превентивной кишечной стомы при резекции прямой кишки: одноцентровое ретроспективное исследование

И.А. Исмаилов

Республиканский диагностический центр; Азербайджанская Республика, AZ1122 Баку, Тбилисский пр-кт, 147;
Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева Минздрава Азербайджанской Республики; Азербайджанская Республика, AZ1012 Баку, ул. Музаффера Гасанова, 35

Контакты: Ильгар Абид оглы Исмаилов dr.ilgarismayil@yahoo.com

Введение. Формирование временной кишечной стомы снижает риск развития жизнеугрожающих осложнений в раннем послеоперационном периоде. Однако необходимость повторного хирургического вмешательства и психологический стресс у пациента требуют поиска путей к сужению показаний к данной процедуре.

Цель данного исследования – оценка безопасности разработанной в клинике стратегии по ограничению показаний к формированию превентивных кишечных стом при проведении резекций прямой кишки.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов >18 лет, которым выполняли резекции прямой кишки по различным показаниям в период с 2017 по 2026 г. Пациентов разделили на 2 группы. До 2019 г. (1-я группа) рутинную мобилизацию селезеночного изгиба не проводили, формировали аппаратный анастомоз «конец-в-конец» (преимущественно) или «бок-в-конец» на усмотрение оперирующего хирурга либо первичный колоанальный анастомоз при низком расположении опухоли. Превентивную илеостому формировали селективно с учетом наличия факторов риска на усмотрение оперирующего хирурга. С 2020 г. (2-я группа) ввели в практику рутинную мобилизацию селезеночного изгиба ободочной кишки, обязательное формирование аппаратного анастомоза «бок-в-конец» либо ручного колоанального анастомоза с избытком по методу Turnbull–Cutait, что позволило сузить показания к формированию превентивной илеостомы. Первичной конечной точкой исследования стала частота развития несостоятельности анастомоза, вторичными точками – общая частота осложнений, послеоперационная летальность, продолжительность операции, объем кровопотери и частота формирования превентивных кишечных стом.

Результаты. Всего в исследование включили 300 пациентов: 76 в 1-ю группу и 224 во 2-ю группу. Общая частота осложнений III–IV степени составила 12 (15,8 %) случаев в 1-й группе и 7 (3,1 %) во 2-й ($p < 0,001$). В 1-й группе превентивные илеостомы сформировали 3 (7,9 %) пациентам после парциальной мезоректумэктомии, 9 (50 %) – после тотальной мезоректумэктомии и 14 (100 %) – после брюшно-анальной резекции. Несостоятельность анастомоза развилась у 3 (21,4 %) пациентов после брюшно-анальной резекции прямой кишки и у 5 (27,8 %) – после резекций прямой кишки. Среди пациентов 2-й группы превентивные илеостомы сформировали 1 (0,8 %) пациенту после парциальной и 7 (13,7 %) – после тотальной мезоректумэктомии. Несостоятельность анастомоза развилась у 1 (0,8 %) больного, которому выполняли парциальную мезоректумэктомию, у 4 (7,8 %) пациентов после низкой резекции прямой кишки и у 2 (3,9 %) после операции Turnbull–Cutait. При многофакторном анализе на риск несостоятельности анастомоза влияли решение о необходимости превентивной илеостомы (отношение рисков (ОР) 9,463; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,137–78,761; $p = 0,038$), проведение химиолучевой терапии (ОР 9,283; 95 % ДИ 1,112–77,514; $p = 0,04$), физический статус III класса и выше по классификации Американского общества анестезиологов (ОР 10,093; 95 % ДИ 1,888–53,945; $p = 0,007$), объем кровопотери >100 мл (ОР 4,889; 95 % ДИ 1,016–23,531; $p = 0,048$).

Заключение. Стандартизация хирургических подходов к лечению рака прямой кишки с рутинной мобилизацией селезеночного изгиба, формированием анастомоза «бок-в-конец» и использованием операции Turnbull–Cutait при ультранизких резекциях позволяет снизить частоту формирования превентивных кишечных стом без повышения риска развития тяжелых послеоперационных осложнений. Обязательным условием является тщательный мониторинг состояния пациента в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лапароскопическая хирургия, несостоятельность анастомоза, превентивная илеостома

Для цитирования: Исмаилов И.А. Сужение показаний к формированию превентивной кишечной стомы при резекции прямой кишки: одноцентровое ретроспективное исследование. Хирургия и онкология 2026;16(2):134–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-134-143>

Limiting the indications for preventive ileostomy in rectal resections: single-center retrospective study

I.A. Ismayilov

Republican Medical Diagnostic Center; 147 Tbilisskiy Prospekt, Baku AZ1122, Republic of Azerbaijan;
A. Aliyev Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan; 35 Muzaffar Hasanov St., Baku AZ1012, Republic of Azerbaijan

Contacts: Ilgar Abid oğlu Ismayilov dr.ilgarismayil@yahoo.com

Background. Temporary intestinal stoma reduces the risk of life-threatening complications in the early postoperative period. However, psychological stress related to the stoma and the need for repeat surgical intervention necessitate the search for ways to narrow the indications for this procedure.

Aim. To evaluate the safety of a strategy designed to restrict indications for preventive intestinal stoma formation after rectal resections.

Materials and methods. The study included patients over 18 years of age who underwent rectal resections for various indications between 2017 and 2026. Patients were divided into 2 groups. Before 2019 (1st group), routine mobilization of the splenic flexure was not performed; an end-to-end (predominantly) or side-to-end stapled anastomosis was created at the operating surgeon's discretion, or a primary coloanal anastomosis was performed for low rectal tumors. A preventive ileostomy was selectively created based on the presence of risk factors, at the operating surgeon's discretion. From 2020 (2nd group), routine mobilization of the splenic flexure of the colon, mandatory creation of a side-to-end stapled anastomosis, or a hand-sewn two-stage Turnbull–Cutait pull-through coloanal anastomosis were introduced into practice, allowing for narrower indications for preventive ileostomy creation. The primary endpoint of the study was the incidence of anastomotic leak. Secondary endpoints included the overall complication rate, postoperative mortality, operative time, blood loss, and the rate of preventive intestinal stoma formation.

Results. A total of 300 patients were included in the study: 76 in the 1st group and 224 in the 2nd group. The overall rate of grade IIIB–IV complications was 12 (15.8 %) in the group operated on before 2020, and 7 (3.1 %) in the group operated on after 2020 ($p < 0.001$). In the 1st group, preventive ileostomies were created in 3 (7.9 %) patients after partial mesorectal excision, 9 (50 %) after total mesorectal excision, and 14 (100 %) after ultra-low rectal resection with coloanal anastomosis. Anastomotic leakage developed in 3 (21.4 %) patients after ultra-low rectal resection with coloanal anastomosis, and in 5 (27.8 %) after rectal resections. Among those in the 2nd group, preventive ileostomies were created in 1 (0.8 %) patient after partial and in 7 (13.7 %) patients after total mesorectal excision. Anastomotic leakage developed in 1 (0.8 %) patient who underwent partial mesorectal excision, 4 (7.8 %) patients after low anterior rectal resection, and 2 (3.9 %) patients after the Turnbull–Cutait procedure. After multivariate analysis, the following factors for anastomotic leakage were identified: the decision to create a preventive ileostomy (hazard ratio (HR) 9.463; 95% confidence interval (CI) 1.137–78.761; $p = 0.038$), chemoradiotherapy (HR 9.283; 95% CI 1.112–77.514; $p = 0.04$), American Society of Anesthesiologists classification score III or higher (HR 10.093; 95% CI 1.888–53.945; $p = 0.007$), and blood loss over 100 mL (HR 4.889; 95% CI 1.016–23.531; $p = 0.048$).

Conclusion. Standardization of surgical approaches for rectal cancer treatment, including routine mobilization of the splenic flexure, creation of a side-to-end anastomosis, and the use of the Turnbull–Cutait operation for ultra-low resections, allows for a reduction in the preventive intestinal stoma formation rate without increasing the risk of severe postoperative complications. Meticulous monitoring of the patient's condition in the postoperative period is an essential requirement.

Keywords: rectal cancer, laparoscopic surgery, anastomotic leakage, preventive ileostomy

For citation: Ismayilov I.A. Limiting the indications for preventive ileostomy in rectal resections: single-center retrospective study. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2026;16(2):134–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-134-143>

Введение

Вопрос о превентивных илеостомах при колоректальной хирургии по сегодняшний день остается одним из наиболее дискуссионных. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) продемонстрировано снижение частоты случаев симптомной несостоятельности колоректального анастомоза и повторных операций при рутинном формировании превентивных илеостом [1, 2]. Метаанализ 8 РКИ подтвердил эти данные в отношении как частоты несостоятельности анастомоза (6,3 % против 18,3 %; отношение рисков 0,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,54;

$I^2 = 0$; $p < 0,00001$), так и повторных операций (5,9 % против 16,7 %; отношение рисков 0,4; 95 % ДИ 0,26–0,6; $I^2 = 0$; $p < 0,00001$) [3].

Однако при анализе дополнительных конечных точек, не учтенных в большинстве исследований, ситуация становится не столь очевидной. Так, при исследовании популяционного регистра из 1018 пациентов Е. Murseth и соавт. подтвердили снижение числа реопераций при рутинном использовании илеостом в течение срока госпитализации (2,3 % против 7,8 %; $p < 0,001$). В то же время общая частота повторных операций в течение 30 сут оказалась одинаковой (9,3 и 10,9 %; $p = 0,423$).

Авторы предположили, что наличие илеостомы дает лишь отсрочку развития осложнений, но не предотвращает их [4]. S. Emile и соавт. провели метаанализ 9 РКИ и предположили, что от наличия превентивной стомы наибольший выигрыш получают пациенты с ожирением, имеющие физический статус III класса и выше по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA), с расположением опухоли в нижнеампулярном отделе, получавшие неоадьювантную химиотерапию, перенесшие открытые операции, с анастомозом «конец-в-конец» и с более длительными операциями [5]. Само формирование и закрытие илеостомы связано с дополнительными рисками, которые обычно не учитывают при обсуждении необходимости ее формирования. Так, P. Ihnat и соавт. на основании ретроспективного анализа результатов лечения 151 пациента отметили развитие связанных с илеостомой осложнений у 53,8 % пациентов, при этом 11,5 % требовалась их хирургическая коррекция. У 3,8 % развилась острая кишечная непроходимость из-за перекрута илеостомы. Своевременно (до 4 мес после операции) илеостому удалось закрыть только 19,2 % пациентов, а средний срок закрытия превышал 8 мес. Частота осложнений закрытия илеостом составила 16,6 %, при этом у 2,5 % потребовалось выполнение повторных операций [6].

Если суммировать данные риски, преимущество формирования превентивных илеостом становится не столь очевидным. Современные хирургические приемы, такие как формирование анастомоза «бок-в-бок» [5] и выполнение брюшно-анальных резекций прямой кишки с избытком и отсроченным формированием анастомоза, могут снизить риск осложнений резекций прямой кишки [7].

Цель данного исследования — провести ретроспективный анализ опыта одного центра по отказу от рутинного формирования илеостом при выполнении резекций прямой кишки.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе результатов лечения пациентов >18 лет, которые получили хирургическое лечение в объеме резекции прямой кишки с формированием колоректального или колоанального анастомоза в 1 центре в период с 2017 по 2026 г. В исследование не включали пациентов, которым проводили симультанно резекции нескольких отделов толстой кишки, а также пациентов, которым не формировали межкишечный анастомоз.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение лечения. Требование информированного согласия на участие в исследовании опущено с учетом ретроспективного характера работы. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной

медицинской ассоциации. Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от использования в клинике в разные временные периоды разных хирургических подходов.

До 2019 г. рутинную мобилизацию селезеночного изгиба не проводили, формировали аппаратный анастомоз «конец-в-конец» (преимущественно) или «бок-в-конец» на усмотрение оперирующего хирурга либо первичный колоанальный анастомоз при низком расположении опухоли. Превентивную илеостому формировали селективно с учетом наличия факторов риска на усмотрение оперирующего хирурга. В качестве основных факторов риска учитывали высоту формирования анастомоза, наличие в анамнезе химиолучевой терапии, использование более 2 кассет линейного сшивающего аппарата для прошивания, клинически значимые сопутствующие заболевания (сахарный диабет, прием стероидных препаратов, анемия тяжелой степени, сердечная недостаточность, гипопроотеинемия).

В период с 2020 по 2026 г. в практику ввели рутинную мобилизацию селезеночного изгиба ободочной кишки, обязательное формирование аппаратного анастомоза «бок-в-конец» либо ручного колоанального анастомоза с избытком по методу Turnbull–Cutait, что позволило сузить показания к формированию превентивной илеостомы. Рутинно формирование превентивной илеостомы не проводили вне зависимости от наличия факторов риска у пациента. Окончательное решение оставалось за оперирующим хирургом. В послеоперационном периоде проводили активный мониторинг следующих показателей: частота сердечных сокращений, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, уровень С-реактивного белка, характер отделяемого по страховочному дренажу. При любых отклонениях выполняли ректоскопию и компьютерную томографию с контрастированием зоны анастомоза. Пациентов с подтвержденной несостоятельностью немедленно брали на операционный стол для лапароскопической санации, при возможности ушивали дефект и накладывали илеостому.

Первичной конечной точкой исследования стала частота развития несостоятельности анастомоза, вторичными — общая частота осложнений, послеоперационная летальность, продолжительность операции, объем кровопотери, частота формирования превентивных кишечных стом.

При планировании лечения онкологических пациентов руководствовались клиническими рекомендациями Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Всем пациентам хирургическое лечение проводили с использованием лапароскопического доступа. Нижнюю брыжеечную артерию пересекали у основания. При мобилизации прямой кишки следовали принципам проведения мезоректумэктомии (тотальной или парциальной в зависимости от локализации

опухоли). Для выполнения анастомоза «бок-в-конец» головку циркулярного аппарата выводили в антимезентериальной стенке кишки, на 10 см проксимальнее от резецированного конца, который закрывали двухрядным кисетным швом. Таким образом достигался более надежный анастомоз вследствие использования более кровоснабжаемого участка и меньшего натяжения брыжейки кишечника.

Послеоперационные осложнения классифицировали по шкале Clavien–Dindo [8]. Несостоятельность анастомоза классифицировали по шкале Международной группы по изучению рака прямой кишки (International Study Group of Rectal Cancer, ISGRC) [9].

Формирование колоанального анастомоза с избытком и отсроченной реконструкцией проводили по следующим принципам. Устанавливали анальный ранорасширитель Lone-star, под визуальным контролем проводили ректотомию с учетом дистальной хирургической границы резекции вплоть до уровня абдоминальной диссекции. После полной мобилизации прямой кишки у пациентов с немассивной опухолью, не требующих девульсии сфинктерного аппарата, препарат выводили трансанально (39/53), что позволяло завершить операцию без минилапаротомии.

У пациентов с массивной опухолью или объемным мезоректумом с целью снижения травмы сфинктера препарат извлекали через минилапаротомию по Пфанненштилю. Заключительным этапом операции служило выведение низводимого участка кишки в анальный канал с избытком 4–5 см и фиксацией двумя швами к перианальной коже. Отсроченный анастомоз в среднем проводили на 7-е сутки под общей анестезией в положении на животе. Избыточную часть кишечника отсекали, отступая 1,5–2 см от анального края, и накладывали ручной однорядный колоанальный анастомоз. После реконструктивной операции пациенты наблюдались в стационаре 1–2 дня. У части больных отмечались нарушения кровоснабжения выведенной культи, в большинстве случаев венозного характера. У этих пациентов реконструктивный этап откладывали до появления устойчивой демаркационной границы, и, как правило, в участке, расположенном в анальном канале, стенка кишки оставалась жизнеспособной.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS (версия 27). Описательные данные выражали в абсолютных величинах и процентах. Категориальные переменные сравнивали с использованием χ^2 -критерия, точного теста

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп, $n = 300$

Table 1. Characteristics of the studied groups, $n = 300$

Характеристика Characteristic	1-я группа, $n = 76$, n (%) 1 st group, $n = 76$, n (%)	2-я группа, $n = 224$, n (%) 2 nd group, $n = 224$, n (%)	p
Возраст ≥ 65 лет Age ≥ 65 years	28 (36,8)	94 (42)	0,5
Мужской пол Male sex	45 (59,2)	141 (62,9)	0,586
Пациент в браке Patient is married	67 (88,2)	202 (90,2)	0,663
Проживание в крупном городе Living in a large city	56 (73,7)	151 (67,4)	0,389
Злокачественное заболевание Malignant disease	72 (94,7)	210 (93,8)	0,999
Отдел прямой кишки: Part of the rectum:			0,594
верхнеампулярный upper ampulla	44 (57,9)	138 (61,6)	
среднеампулярный middle ampulla	10 (13,2)	34 (15,2)	
нижеампулярный lower ampulla	22 (28,9)	52 (23,2)	
Химиолучевая терапия Chemoradiation therapy	28 (36,8)	79 (35,2)	0,89
cT:			
0	4 (5,3)	15 (6,7)	0,808
1	0	3 (1,3)	
2	10 (13,2)	25 (11,2)	
3	52 (68,4)	156 (69,6)	
4	10 (13,2)	25 (11,2)	

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	1-я группа, $n = 76$, n (%) 1 st group, $n = 76$, n (%)	2-я группа, $n = 224$, n (%) 2 nd group, $n = 224$, n (%)	p
cN+	56 (73,7)	153 (68,3)	0,763
M1	10 (13,2)	22 (9,8)	0,398
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² Body mass index ≥ 30 kg/m ²	20 (26,3)	28 (12,5)	0,007
III класс и выше по классификации ASA Class III and higher per the ASA classification	12 (15,8)	13 (5,8)	0,014
Операции на брюшной полости в анамнезе History of abdominal surgeries	15 (19,7)	35 (15,6)	0,476

Примечание. Здесь и в табл. 4 и 5: ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское общество анестезиологов.
Note. Here and in Tables 4 и 5: ASA – American Society of Anesthesiologists.

Фишера для малых выборок. Непрерывные переменные сравнивали с применением теста Манна–Уитни. Во всех случаях использовали двусторонний p .

Результаты

В исследование включены 300 пациентов: 76 в группу оперированных в 2017–2019 гг. (1-я группа) и 224 в группу оперированных в 2020–2026 гг. (2-я группа). Общая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Как следует из представленной таблицы, исследуемые группы были сопоставимы по всем ключевым характеристикам, кроме доли пациентов с III классом

и выше по классификации ASA ($p = 0,014$) и доли пациентов с ожирением ($p = 0,007$).

Характеристика выполненных операций показана в табл. 2.

В группе пациентов, прооперированных до 2020 г., превентивные илеостомы сформировали у 3 (7,9 %) из 38 пациентов при выполнении резекций прямой кишки с парциальной мезоректумэктомией, у 9 (50 %) из 18 – при выполнении низкой резекции прямой кишки и всем 14 пациентам, которым выполнили брюшно-анальную резекцию прямой кишки. Несмотря на наличие превентивной илеостомы, у 3 (21,4 %) из 14 пациентов после брюшно-анальной резекции

Таблица 2. Характеристика проведенных операций, $n = 300$

Table 2. Characteristics of the surgeries, $n = 300$

Характеристика Characteristic	1-я группа, $n = 76$, n (%) 1 st group, $n = 76$, n (%)	2-я группа, $n = 224$, n (%) 2 nd group, $n = 224$, n (%)	p
Формирование превентивной илеостомы Formation of preventive ileostomy	31 (40,8)	8 (3,6)	<0,001
Вид операции: Type of surgery:			
резекция прямой кишки rectal resection	38 (50,7)	122 (54,5)	<0,001
низкая резекция прямой кишки low anterior resection	18 (24)	51 (22,8)	
брюшно-анальная резекция прямой кишки abdominoperineal resection	14 (18,7)	0	
операция Turnbull–Cutait Turnbull–Cutait surgery	5 (6,7)	51 (22,8)	
Комбинированная операция Combination surgery	7 (9,2)	25 (11,2)	0,83
Сохранение левой ободочной артерии Sparing of the left colic artery	2 (2,8)	24 (13,9)	0,011
Мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки Mobilization of the splenic flexure	41 (53,9)	180 (80,4)	<0,001

Окончание табл. 2
End of table 2

Характеристика Characteristic	1-я группа, n = 76, n (%) 1 st group, n = 76, n (%)	2-я группа, n = 224, n (%) 2 nd group, n = 224, n (%)	p
Вид анастомоза: Type of anastomosis:			
ручной manual	7 (9,2)	1 (0,4)	<0,001
аппаратный instrumental	64 (84,2)	172 (76,8)	
отсроченный с избытком delayed with leak	5 (6,6)	51 (22,8)	
Вид анастомоза: Type of anastomosis:			
«конец-в-конец» end-to-end	70 (92,1)	3 (1,3)	<0,001
«бок-в-конец» side-to-end	1 (1,3)	170 (75,9)	
отсроченный с избытком delayed with leak	5 (6,6)	51 (22,8)	
Количество прошиваний линейным аппаратом: Number of suture with a linear device:			
1	29 (45,3)	143 (83,1)	0,05
2	21 (32,8)	29 (16,9)	
3	1 (1,6)	0	
нет данных no data	13 (20,3)	0	
Дренирование Drainage	75 (98,7)	222 (99,1)	>0,99
Объем кровопотери >100 мл Blood loss volume >100 mL	9 (11,8)	21 (9,4)	0,514
Пребывание в отделении интенсивной терапии Staying in the intensive care unit	12 (15,8)	4 (1,8)	<0,001
Срок госпитализации: Hospitalization time:			
до 5 дней less than 5 days	20 (26,3)	40 (17,9)	0,05
5–7 дней 5–7 days	47 (61,8)	131 (58,5)	
более 7 дней more than 7 days	9 (11,8)	53 (23,7)	
Конверсия Conversion	6 (7,9)	7 (3,1)	0,101

развилась несостоятельность межкишечного анастомоза, однако повторная операция потребовалась только 1 (7,1 %) пациенту. В группе низких резекций прямой кишки у 5 (27,8 %) из 18 пациентов развилась несостоятельность анастомоза, у 3 из них — при наличии превентивной илеостомы. Повторные операции потребовались всем 5 пациентам вне зависимости от наличия илеостомы. У одного из пациентов, реоперированных по поводу несостоятельности колоректального анастомоза, наступил летальный исход на 30-е сутки вследствие сепсиса, осложненного полиорганной недостаточностью. Пациент страдал компенсированной печеночной недостаточностью.

В группе пациентов, прооперированных после 2020 г., превентивные илеостомы сформировали 1 (0,8 %) из 122 пациентов при выполнении резекций прямой кишки с парциальной мезоректумэктомией (мужчина 78 лет с опухолью сТ4 после химиолучевой терапии), 7 (13,7 %) из 51 — при выполнении низкой резекции прямой кишки. Все ультранизкие резекции выполняли по методу Turnbull–Cutait, превентивную илеостому не формировали. Несостоятельность анастомоза развилась у 1 (0,8 %) пациента после парциальной мезоректумэктомии, 4 (7,8 %) пациентов — после низкой резекции прямой кишки (у 3 — при наличии илеостомы, повторная операция не потребовалась,

у 1 — без превентивной илеостомы, выполнена повторная операция) и у 2 (3,9 %) пациентов — после операции Turnbull—Cutait (в 1 случае выполнено ренизведение толстой кишки и повторное формирование анастомоза, в другом — отсроченное формирование кишечной стомы в связи со стриктурой колоанального анастомоза).

Мы проанализировали частоту и характер развившихся послеоперационных осложнений (табл. 3).

Общая частота осложнений III—IV степени составила 12 (15,8 %) в 1-й группе и 7 (3,1 %) во 2-й ($p < 0,001$).

Проанализировано влияние различных факторов на развитие несостоятельности анастомоза (табл. 4).

Факторы со значимостью $p < 0,05$ включены в многофакторный анализ (табл. 5).

Риск развития несостоятельности анастомоза повышен у пациентов после химиолучевой терапии с III классом и выше по классификации ASA, после операций с кровопотерей >100 мл и среди тех, кому сформировали превентивную илеостому. Среди пациентов без превентивной илеостомы частота несостоятельности анастомоза составила 6 (2,3 %) случаев, среди пациентов с илеостомой — 10 (25,6 %) ($p < 0,001$). Повторные операции выполняли чаще также у пациентов с илеостомой, в 11 (4,2 %) и 9 (23,1 %) наблюдениях соответственно ($p < 0,001$).

Обсуждение

Анализ результатов работы нашего центра, в котором резекции прямой кишки выполняются небольшому числу пациентов, показал возможность отказаться от рутинного формирования превентивной илеостомы. После 2020 г. только 3,1 % больных сформирована превентивная илеостома, что не привело к повышению риска развития тяжелых послеоперационных осложнений. Следует отметить, что при многофакторном анализе риска развития несостоятельности наличие превентивной илеостомы показало независимое и значимое влияние. Интерпретировать данный результат можно как высокую способность хирурга правильно оценивать степень риска данного осложнения. Из 8 пациентов, которым сформировали превентивную илеостому после 2020 г. (после принятия решения об отказе от их рутинного использования), у 4 развилась несостоятельность колоректального анастомоза, и только 1 из них потребовалась повторная операция. При этом каждый раз решение о формировании илеостомы было индивидуальным и не укладывалось в стандартизованный набор факторов риска.

Следует отметить, что и в мировой литературе отсутствует консенсус о показаниях к формированию превентивных кишечных стом при раке прямой

Таблица 3. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах, $n = 300$

Table 3. Postoperative complications in the studied groups, $n = 300$

Характеристика Complication	1-я группа, $n = 76$, n (%) 1 st group, $n = 76$, n (%)	2-я группа, $n = 224$, n (%) 2 nd group, $n = 224$, n (%)	p
Степень тяжести по Clavien—Dindo: Severity per Clavien—Dindo:			
0	54 (71,1)	202 (90,2)	<0,001
I	3 (3,9)	9 (4)	
II	6 (7,9)	5 (2,2)	
IIIa	1 (1,3)	1 (0,4)	
IIIb	9 (11,8)	7 (3,1)	
IVa	2 (2,6)	0	
V	1 (1,3)	0	
Степень несостоятельности анастомоза: Anastomotic leak grade:			
A	1 (1,3)	1 (0,4)	<0,001
B	1 (1,3)	5 (2,2)	
C	7 (9,2)	1 (0,4)	
Вид осложнения: Type of complication:			
раневая инфекция wound infection	6 (7,9)	5 (2,2)	0,034
атония мочевого пузыря bladder atony	4 (5,3)	2 (0,9)	0,038
несостоятельность анастомоза anastomotic leak	9 (11,8)	7 (3,1)	0,007
повторная операция repeat surgery	13 (17,1)	7 (3,1)	<0,001
формирование илеостомы из-за осложнений formation of ileostomy due to complications	1 (1,3)	4 (1,8)	>0,99

Таблица 4. Однофакторный анализ риска развития несостоятельности анастомоза

Table 4. Univariable analysis of the risk of anastomotic leak

Фактор Factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Операция после 2020 г. Surgery after 2020	0,24	0,086–0,669	0,006
Наличие превентивной илеостомы Presence of preventive ileostomy	14,655	4,964–43,265	<0,001
Возраст >65 лет Age >65 years	0,869	0,307–2,457	0,791
Женский пол Female sex	0,527	0,166–1,676	0,278
Пациент в браке Patient is married	0,474	0,127–1,765	0,266
Проживание вне города Living outside the city	1,359	0,479–3,856	0,565
Локализация опухоли Tumor location	1,748	1,004–3,043	0,048
Проведение химиолучевой терапии Chemoradiation therapy	8,759	2,437–31,486	<0,001
cT4	1,817	0,491–6,723	0,371
M1	1,21	0,262–5,581	0,807
Индекс массы тела >30 кг/м ² Body mass index >30 kg/m ²	1,226	0,336–4,475	0,758
III класс и выше по классификации ASA Class III and higher per the ASA classification	4,175	1,238–14,08	0,021
Предшествующие лапаротомии Previous laparotomies	2,414	0,8–7,782	0,118
Продолжительность операции Operative time	1,007	1,004–1,01	<0,001
Комбинированная операция Combination surgery	2,029	0,546–7,542	0,291
Мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки Splenic fixture mobilization	1,583	0,439–5,709	0,483
Операция Turnbull–Cutait Turnbull–Cutait surgery	0,608	0,134–2,757	0,519
Формирование анастомоза «бок-в-конец» Formation of side-to-end anastomosis	0,323	0,109–0,954	0,041
Конверсия Conversion	3,545	0,716–17,552	0,121
Количество прошиваний линейным аппаратом Number of sutures with a linear device	1,006	0,984–1,028	0,592
Объем кровопотери >100 мл Blood loss volume >100 mL	6,5	2,174–19,431	<0,001

Таблица 5. Многофакторный анализ риска развития несостоятельности анастомоза

Table 5. Multivariate analysis of the risk of anastomotic leak

Фактор Factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Операция после 2020 г. Surgery after 2020	1,188	0,092–15,422	0,895
Наличие превентивной илеостомы Presence of preventive ileostomy	9,463	1,137–78,761	0,038
Локализация опухоли Tumor location	0,499	0,167–1,487	0,212
Проведение химиолучевой терапии Chemoradiation therapy	9,283	1,112–77,514	0,04
III класс и выше по классификации ASA Class III and higher per the ASA classification	10,093	1,888–53,945	0,007
Продолжительность операции Operative time	0,999	0,993–1,005	0,764
Формирование анастомоза «бок-в-конец» Formation of side-to-end anastomosis	0,538	0,045–6,401	0,623
Объем кровопотери >100 мл Blood loss volume >100 mL	4,889	1,016–23,531	0,048

кишки. Метаанализ подобных исследований показал низкую частоту внешней валидации и низкую предиктивную способность существующих номограмм [10]. Исследования, демонстрирующие высокую предиктивную точность разработанных моделей, обычно имеют либо малую мощность, либо используют критерии, которые сложно (или невозможно) определить интраоперационно (например, диаметр опухоли в миллиметрах или микрососудистая плотность в дистальном крае резекции) [11, 12].

Отказ от формирования превентивной илеостомы при отсроченном формировании колоанального анастомоза после низведения толстой кишки с избытком хорошо изучен в литературе. Метаанализ 9 исследований показал, что частота септических осложнений в полости таза в таком случае составляет 7 % по сравнению с 14 % после брюшно-анальных резекций с формированием превентивных илеостом (отношение шансов 0,37; 95 % ДИ 0,16–0,85; $p = 0,02$) [13]. Вопрос о функциональной сопоставимости данных операций требует дальнейшего изучения, однако в испанском РКИ продемонстрированы схожие результаты по частоте развития как осложнений, так и анальной инконтиненции [14].

При низких резекциях прямой кишки отказ от формирования илеостом реже обсуждается в литературе. Для сравнения можно использовать опыт формирования «призрачных» илеостом. В метаанализе 14 исследований не выявлено различий в частоте несостоятельности анастомоза в зависимости от формирования отключающей кишечной стомы (отношение

шансов 1,4; 95 % ДИ 0,73–2,68; $p = 0,31$). Однако случаи с симптомной несостоятельностью класса С встречались только у пациентов с «призрачными» илеостомами [15].

Преимущества данного исследования — наличие репрезентативной исследуемой группы и детальный анализ прогностических факторов. Также мы продемонстрировали возможность значительно сузить показания к формированию превентивных стом в рутинной клинической практике. Недостатки работы — ее ретроспективный характер, а также существенный субъективный вклад в определение показаний к формированию илеостом, которое не представляется возможным стандартизовать на данный момент. Число вовлеченных пациентов, а также дизайн исследования не позволяют рекомендовать данный подход для универсального применения, необходимы более широкие, рандомизированные сравнительные исследования по этому актуальному вопросу.

Заключение

Стандартизация хирургических подходов к лечению рака прямой кишки с рутинной мобилизацией селезеночного изгиба, формированием анастомоза «бок-в-конец» и использованием операции Turnbull–Cutait при ультранизких резекциях позволяет снизить частоту формирования превентивных кишечных стом без повышения риска развития тяжелых послеоперационных осложнений. Обязательным условием является тщательный мониторинг состояния пациента в послеоперационном периоде.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Mrak K., Uranitsch S., Pedross F. et al. Diverting ileostomy *versus* no diversion after low anterior resection for rectal cancer: a prospective, randomized, multicenter trial. *Surgery* 2016;159(4):1129–39. DOI: 10.1016/j.surg.2015.11.006
2. Chude G.G., Rayate N.V., Patris V. et al. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2008;55(86–87):1562–7. PMID: 19102343.
3. Phan K., Oh L., Ctercteko G. et al. Does a stoma reduce the risk of anastomotic leak and need for re-operation following low anterior resection for rectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(2):179–87. DOI: 10.21037/jgo.2018.11.07
4. Myrseth E., Nymo L.S., Gjessing P.F., Norderval S. Diverting stomas reduce reoperation rates for anastomotic leak but not overall reoperation rates within 30 days after anterior rectal resection: a national cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2022;37(7):1681–8. DOI: 10.1007/s00384-022-04205-8
5. Emile S.H., Khan S.M., Garoufalia Z. et al. When is a diverting stoma indicated after low anterior resection? A meta-analysis of randomized trials and meta-regression of the risk factors of leakage and complications in non-diverted patients. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2022;26(11):2368–79. DOI: 10.1007/s11605-022-05427-5
6. Ihnát P., Guňková P., Peteja M. et al. Diverting ileostomy in laparoscopic rectal cancer surgery: high price of protection. *Surg Endosc* 2016;30(11):4809–16. DOI: 10.1007/s00464-016-4811-3
7. Pompeu B.F., Pasqualotto E., Pigossi B.D. et al. Turnbull–Cutait pull-through coloanal anastomosis *versus* standard coloanal anastomosis plus diverting ileostomy for low anterior resection: a meta-analysis and systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2024;409(1):187. DOI: 10.1007/s00423-024-03379-9
8. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
9. Rahbari N.N., Weitz J., Hohenberger W. et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147(3):339–51. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.012
10. Venn M.L., Hooper R.L., Pampiglione T. et al. Systematic review of preoperative and intraoperative colorectal Anastomotic Leak Prediction Scores (ALPS). *BMJ Open* 2023;13(7):e073085. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-073085
11. Xiao C., Zhou M., Yang X. et al. Novel nomogram with microvascular density in the surgical margins can accurately predict the risk for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2019;120(8):1412–9. DOI: 10.1002/jso.25730
12. Shiwakoti E., Song J., Li J. et al. Prediction model for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer resection. *J Int Med Res* 2020;48(9):300060520957547. DOI: 10.1177/0300060520957547
13. La Raja C., Foppa C., Maroli A. et al. Surgical outcomes of Turnbull–Cutait delayed coloanal anastomosis with pull-through *versus* immediate coloanal anastomosis with diverting stoma after total mesorectal excision for low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctology* 2022;26(8):603–13. DOI: 10.1007/s10151-022-02601-4
14. Biondo S., Barrios O., Trenti L. et al. Long-term results of 2-stage turnbull-cutait pull-through coloanal anastomosis for low rectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2024;159(9):990–6. DOI: 10.1001/jamasurg.2024.2262
15. McKechnie T., Lee J., Lee Y. et al. Ghost ileostomy *versus* loop ileostomy following oncologic resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Innov* 2023;30(4):501–16. DOI: 10.1177/15533506231169066

ORCID автора / ORCID of author

И.А. Исмаилов / I.A. Ismayilov: <https://orcid.org/0009-0009-3265-9831>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares 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 Республиканского диагностического центра.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Medical Diagnostic Center.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-144-152>

Клинический случай выполнения роботической передней резекции прямой кишки и радикальной простатэктомии с двусторонней тазовой лимфодиссекцией

И.С. Игнатов, А.А. Деринов, В.В. Балабан, Е.А. Безруков, Н.Н. Мурадова, П.А. Волкова, А.К. Яйлахянян, П.В. Царьков

Клиника колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1

Контакты: Иван Сергеевич Игнатов ignatov.mac93@mail.ru

Лечение первично-множественного синхронного рака (ПМСР) прямой кишки (ПК) и предстательной железы (ПЖ) не стандартизовано. Выполнение симультанных хирургических вмешательств не получило широкого распространения, однако в мировой литературе появляется все больше сообщений о выполнении симультанных операций с использованием роботических платформ.

Представлен опыт хирургического лечения пациента 64 лет с ПМСР среднеампулярного отдела ПК и ПЖ. Выполнена робот-ассистированная низкая передняя резекция ПК с D3-лимфодиссекцией, сочетанная с везикулопростатэктомией и билатеральной лимфодиссекцией. Продолжительность операции составила 610 мин, объем кровопотери – 500 мл. В послеоперационном периоде отмечено развитие лимфоцеле в области латеральной лимфодиссекции слева, потребовавшее дренирования под ультразвуковым контролем. По данным морфологического исследования, достигнуты отрицательные края резекции обеих опухолей, метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов не выявлено. Проведена адъювантная химиотерапия рака ПК. Через 12 мес после операции признаков рецидива рака ПК и ПЖ не отмечено, непрерывность толстой кишки восстановлена.

Выполнение робот-ассистированного симультанного хирургического вмешательства может рассматриваться в качестве опции лечения ПМСР ПК и ПЖ у ограниченного контингента больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак предстательной железы, роботическая передняя резекция, радикальная простатэктомия, тазовая лимфодиссекция

Для цитирования: Игнатов И.С., Деринов А.А., Балабан В.В. и др. Клинический случай выполнения роботической передней резекции прямой кишки и радикальной простатэктомии с двусторонней тазовой лимфодиссекцией. Хирургия и онкология 2026;16(2):144–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-144-152>

Clinical case of simultaneous robot-assisted low anterior resection with radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection

I.S. Ignatov, A.A. Derinov, V.V. Balaban, E.A. Bezrukov, N.N. Muradova, P.A. Volkova, A.K. Yaylakhanyan, P.V. Tsarkov

Clinic of Proctology and Minimally Invasive Surgery of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 1 Pogodinskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Ivan Sergeevich Ignatov ignatov.mac93@mail.ru

Treatment of synchronous multiple primary rectal and prostate cancer is not standardized. Simultaneous surgery is not widespread. However, more and more reports are appearing in the world literature on the performance of simultaneous operations using robotic platforms.

We present a description of surgical treatment of a 64-year-old patient with synchronous primary rectal and prostate cancer. A robotic-assisted low anterior rectal resection with D3 lymph node dissection, combined with radical

prostatectomy and bilateral lymph node dissection was performed. The duration of surgery was 610 minutes with a blood loss of 500 ml. A lymphocele developed in the left lateral lymph node dissection area, requiring ultrasound-guided drainage. Morphological examination revealed negative resection margins for both tumors. No metastatic cells in the pelvic lymph nodes were detected. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer was conducted. No signs of rectal or prostate cancer recurrence were observed in 12 months after surgery. Continuity of the colon was restored.

Simultaneous robotic surgery may be considered as a treatment option for synchronous rectal and prostate cancer in a limited group of patients.

Keywords: rectal cancer, prostate cancer, robotic anterior resection, radical prostatectomy, pelvic lymph node dissection

For citation: Ignatov I.S., Derinov A.A., Balaban V.V. et al. Clinical case of simultaneous robot-assisted low anterior resection with radical prostatectomy and bilateral pelvic lymph node dissection. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2026;16(2):144–52. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-144-152>

Введение

Одновременное удаление нескольких опухолей различных локализаций при первично-множественном синхронном раке (ПМСР) — редкая, но все более востребованная практика в современной онкологической хирургии [1]. Проведение симультанных операций требует высокой квалификации хирургов, тщательного планирования и высокой степени координации между специалистами разных областей. Такие вмешательства позволяют избежать поэтапных операций, уменьшают хирургические риски и способствуют более быстрому восстановлению пациента [2]. Симультанные операции при ПМСР прямой кишки (ПК) и предстательной железы (ПЖ) не получили широкого распространения, что связано с высокой травматичностью, техническими сложностями в условиях ограниченного пространства мужского таза при наличии 2 опухолей, трудностями формирования везикоуретрального анастомоза, соседством 2 анастомозов и повышенным риском возникновения ректовезикального свища [3]. Несмотря на это, в мировой литературе описан ограниченный опыт выполнения подобных операций, в том числе с использованием роботических систем [4].

Цель работы — описать случай хирургического лечения пациента с ПМСР ПК и ПЖ, которому выполнена роботическая низкая передняя резекция ПК, сочетанная с радикальной простатэктомией (РПЭ) и двусторонней тазовой лимфодиссекцией.

Клинический случай

Мужчина, 64 лет, с индексом массы тела 36,3 кг/м², обратился в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на кровь в кале, неустойчивый стул, учащенное затрудненное мочеиспускание. При видеокколоноскопии от 20.07.2024 в ПК на 9 см от ануса определяется циркулярно растущая опухоль, верифицированная как аденокарцинома низкой степени злокачественности.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза от 23.07.2024 с внутривенным кон-

трастированием: полуциркулярная солидная опухоль ПК на расстоянии 92 мм от анального края протяженностью 48 мм. Определялась инвазия в мезоректальную клетчатку глубиной до 5 мм. В мезоректуме визуализировались множественные увеличенные лимфатические узлы (ЛУ) до 10 мм по короткой оси. Экстраваскулярная инвазия не выявлена. Также обнаружена опухоль ПЖ, пролабирующая в просвет мочевого пузыря на 16 мм, с распространением на основание левого семенного пузырька и семявыносящий проток, PI-RADS 5. По ходу внутренних подвздошных артерий слева определялись 2 увеличенных до 10 мм по короткой оси ЛУ. Таким образом, опухоль ПК стадирована как cT3bN2bM0, III стадия, а случайно обнаруженная опухоль ПЖ — cT3bN1M0, IV стадия (рис. 1).

06.09.2024 выполнена трансперинеальная биопсия образования ПЖ, по результатам которой верифицирована ацинарная аденокарцинома (по шкале Глисона 9 (4 + 5) баллов). Компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастированием не выявила отдаленных метастазов. Уровень простатспецифического антигена от 06.09.2024 повышен до 6,5 нг/мл.

Таким образом, предварительный диагноз сформулирован как ПМСР:

- 1) среднеампулярного отдела ПК на 9 см от края ануса cT3bN2M0, CRM —, EMVI —, III стадия;
- 2) ПЖ cT3bN1M0 (по шкале Глисона 9 (4 + 5), ISUP 5), очень высокий риск, IV стадия.

По месту жительства пациенту начата андроген-депривационная терапия (АДТ) рака ПЖ (РПЖ): выполнены инъекции гозерелина 21.08.2024 и 26.09.2024.

С учетом возможности радикального удаления обеих опухолей, отсутствия вовлечения мезоректальной фасции со стороны рака ПК (РПК), наличия обструктивной симптоматики РПЖ, вероятного ухудшения результатов хирургического лечения РПК в случае проведения дистанционной лучевой терапии на I-м этапе на онкологическом консилиуме принято решение о выполнении симультанной операции.

Задержка в хирургическом лечении связана с личными обстоятельствами пациента. Накануне операции

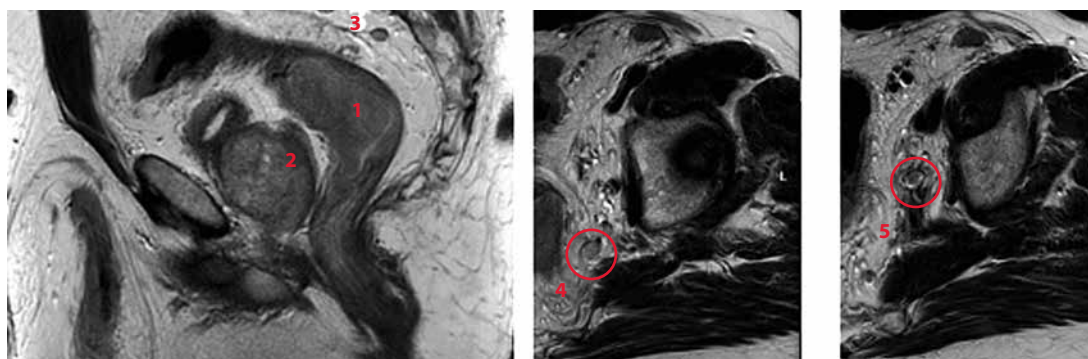


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза: 1 — опухоль прямой кишки; 2 — опухоль предстательной железы; 3 — увеличенные лимфатические узлы по ходу внутренней подвздошной артерии; 4 — увеличенный дистальный внутренний подвздошный лимфатический узел (обведен кругом); 5 — увеличенный проксимальный внутренний подвздошный лимфатический узел (обведен кругом)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvis: 1 — tumor of the rectum; 2 — tumor of the prostate; 3 — enlarged lymph nodes along the internal iliac artery; 4 — enlarged distal internal iliac lymph node (circle); 5 — enlarged proximal internal iliac lymph node (circle)

повторно выполнены магнитно-резонансная томография органов малого таза, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, на которых не отмечено динамики.

Пациент оперирован 16.10.2024. Под сочетанной общей анестезией пациент уложен в модифицированную литотомическую позицию на спине, с разведенными в стороны ногами на подставках и с приведенными к туловищу руками. Сформирован карбоксиперитонеум 12 мм рт. ст., слева от пупка установлен 8-миллиметровый троакар, через который проведена оптика. Опухоль располагается под тазовой брюшиной, не визуализируется. Обращает на себя внимание выраженное висцеральное ожирение. Далее по схеме, представленной на рис. 2, установлены троакары.

Роботическая система Da-Vinci Xi совмещена с троакарами, докинг. Операционный стол переведен в положение Тренделенбурга с наклоном на 30° вправо. Тракция сигмовидной кишки латерально, в проекции над бифуркацией аорты рассечена брюшина основания брыжейки сигмовидной кишки. С помощью ультразвукового скальпеля выполнена скелетизация нижней брыжеечной артерии. Визуализированы левая ободочная артерия, первая сигмовидная артерия и верхняя прямокишечная артерия, отходящие от нижней брыжеечной артерии по типу «гусиной лапки». Клипированы и пересечены первая сигмовидная артерия и верхняя прямокишечная артерия, левая ободочная артерия сохранена. На уровне левой ободочной артерии клипирована и пересечена нижняя брыжеечная вена. Клетчатка, содержащая 253-ю группу ЛУ, удалена отдельно (рис. 3).

Начато выделение брыжейки сигмовидной кишки в эмбриональном слое в медиально-латеральном направлении: краниально вдоль фасции Героты по направлению к нисходящей ободочной кишке, каудально — до уровня промонториума, латерально — до левого латерального канала, визуализированы левые гонадные сосуды, левый мочеточник. Тракция сигмовидной кишки медиально. Рассечена брюшина латерального канала. Плоскости

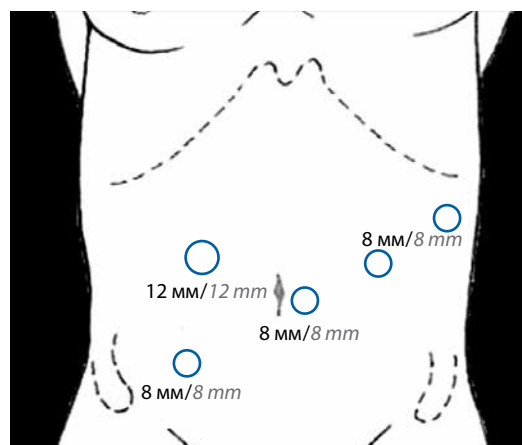


Рис. 2. Схема расположения троакаров

Fig. 2. Diagram of trocar placement

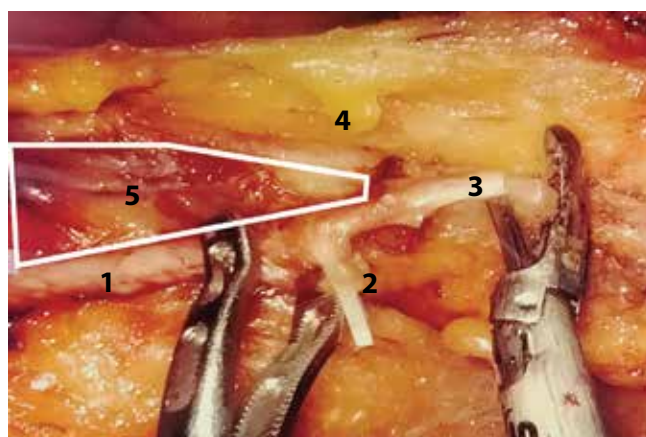


Рис. 3. Скелетизация нижней брыжеечной артерии: 1 — нижняя брыжеечная артерия; 2 — клипса на верхней прямокишечной артерии; 3 — первая сигмовидная артерия; 4 — левая ободочная артерия; 5 — область удаленной клетчатки, содержащей 253-ю группу лимфатических узлов

Fig. 3. Skeletonization of the inferior mesenteric artery: 1 — inferior mesenteric artery; 2 — clamp on the inferior rectal artery; 3 — first sigmoid artery; 4 — left colic artery; 5 — area of resected cellular tissue containing the 253rd lymph node group

диссекции соединены. Выполнена тотальная мезоректумэктомия с визуализацией и сохранением элементов вегетативной нервной системы таза. При выполнении тотальной мезоректумэктомии отмечались выраженные технические трудности, связанные с нависанием опухоли ПЖ при выделении передней полуокружности мезоректума, а также сильным висцеральным ожирением и узким мужским тазом. ПК мобилизована по всей окружности в пределах мезоректальной фасции до уровня кишечной «шеи». Подготовлена площадка для пересечения кишки. Выполнено промывание культи. ПК пересечена с помощью аппарата Echelon 45 (2 зеленые кассеты).

Визуализирован левый мочеточник, мобилизован, отведен медиально. Выполнена мобилизация пакета клетчатки вдоль уретерогипогастральной плоскости с сохранением тазового сплетения слева (медиальная граница лимфодиссекции). Проведена мобилизация пакета клетчатки по латеральной границе лимфодиссекции вдоль наружных подвздошных артерии и вены, затем вдоль подвздошно-поясничной мышцы, далее вдоль внутренней запирающей мышцы до уровня канала Алькока (подвздошно-мышечная плоскость). Визуализирован запирательный нерв, сохранен. Выполнено удаление клетчатки вдоль внутренней подвздошной артерии и ее ветвей (везикогипогастральная плоскость). Скелетизированы и сохранены пупочная, верхняя и нижняя пузырные, запирательные артерии. Внутритазовая фасция (endopelvic.f.) между мезоректальной и латеральными плоскостями выделения перфорирована в бессосудистой зоне выше уровня канала Алькока. Клетчатка из запирательного пространства и пространства вдоль внутренних подвздошных сосудов удалена единым блоком, помещена в контейнер (рис. 4). Аналогичным образом выполнена латеральная лимфодиссекция справа.

Выполнен разрез по Пфаннеништилю протяженностью 8 см, установлен протектор для защиты раны. Удалены эндоконтейнеры с клетчаткой латеральных тазовых пространств, извлечена кишка с опухолью. Сигмовидная кишка пересечена на уровне дистальной трети между зажимами. В приводящую кишку погружена головка швизающего аппарата, фиксирована кисетным швом. Погружена в брюшную полость. Брюшина ушита. Наложен карбоксиперитонеум.

В операционную приглашена урологическая бригада. Мобилизован мочевой пузырь. Рассечена передняя полуокружность шейки мочевого пузыря, уретральный катетер захвачен и фиксирован к передней брюшной стенке для тракции ПЖ кпереди. Рассечена задняя полуокружность шейки мочевого пузыря. С техническими трудностями выделена задняя поверхность ПЖ, визуализированы семявыносящие протоки, последние выделены в краниальном направлении, пересечены холодными ножницами. Тупым и острым путем выделены семенные пузырьки. Проведено выделение ПЖ. Выделены сосудисто-нервные пучки с 2 сторон, клипированы, пересечены максимально близко к ПЖ холодными ножницами. Дорсальный веноз-

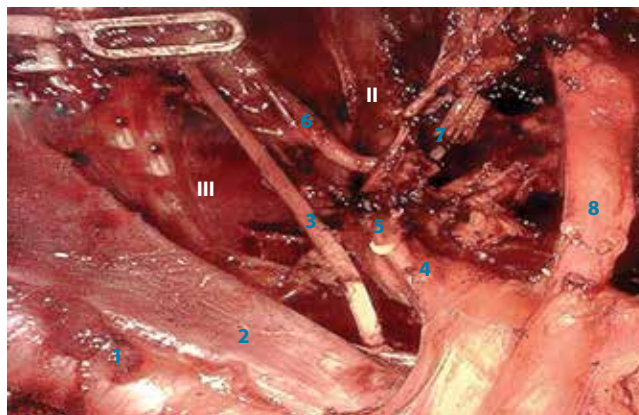


Рис. 4. Общий вид латеральной лимфодиссекции слева: 1 — наружная подвздошная артерия; 2 — наружная подвздошная вена; 3 — запирательный нерв; 4 — внутренняя подвздошная артерия; 5 — пупочная артерия (клипирована); 6 — запирательная артерия; 7 — верхняя пузырная артерия; 8 — мочеточник; I — область мезоректумэктомии; II — второе латеральное пространство; III — третье латеральное пространство

Fig. 4. General view of lateral lymph node dissection on the left: 1 — external mesenteric artery; 2 — external mesenteric vein; 3 — obturator nerve; 4 — internal mesenteric artery; 5 — umbilical artery (clipped); 6 — obturator artery; 7 — inferior vesical artery; 8 — ureter; I — area of mesorectal excision; II — second lateral space; III — third lateral space

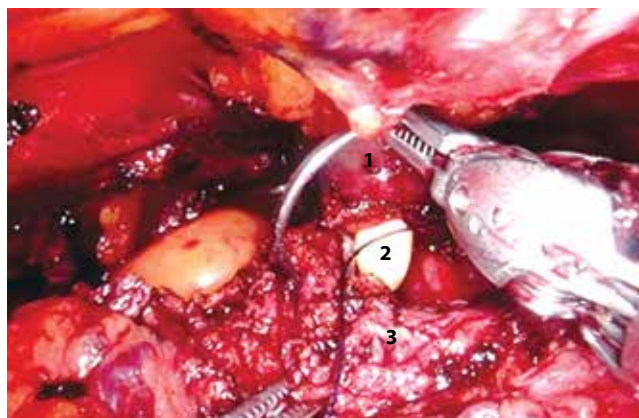


Рис. 5. Формирование везикоуретрального анастомоза: 1 — уретра; 2 — катетер Фолея; 3 — мочевой пузырь

Fig. 5. Formation of vesicourethral anastomosis: 1 — urethra; 2 — Foley catheter; 3 — bladder

ный комплекс коагулирован биполярным инструментом, пересечен, прошит. ПЖ мобилизована полностью. Уретра пересечена. Простатэктомия. Выполнена задняя реконструкция шейки мочевого пузыря. Формирование везикоуретрального анастомоза непрерывным швом нитью Vlos 3-0 (рис. 5).

Выполнена передняя реконструкция шейки мочевого пузыря. В мочевой пузырь проведен катетер Фолея № 20, баллон раздут до 20 мл. Проверка герметичности анастомоза путем наполнения мочевого пузыря 150 мл физиологического раствора: анастомоз герметичен. Трансанально введена базовая часть циркулярного швизающего аппарата. Головка совмещена с аппаратом.

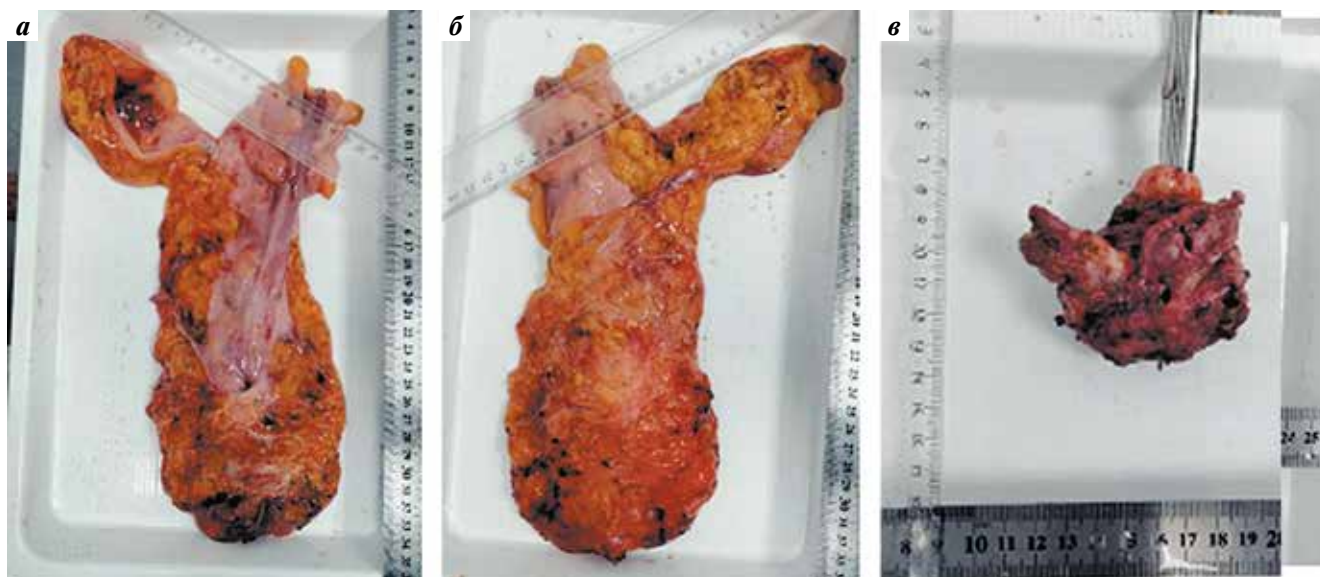


Рис. 6. Общий вид препаратов: а — прямая кишка и мезоректум спереди; б — прямая кишка и мезоректум сзади; в — предстательная железа и семенные пузырьки

Fig. 6. General view of the samples: а — rectum and mesorectum from the front; б — rectum and mesorectum from the back; в — prostate and seminal vesicles

Наложен аппаратный колоректальный анастомоз без натяжения. Мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки не потребовалось. Воздушная проба: анастомоз герметичен. Контроль гемостаза: сухо. ПЖ вместе с семенными пузырьками извлечены в эндоконтейнере из брюшной полости через доступ по Пфанненштилю. Установлено по 1 дренажу в правое и левое запираемые пространства, а также пресакрально. В левом мезогастргии в предварительно намеченном месте сформирована двустольная трансверзостома. Троякары удалены под контролем зрения. Послойный шов ран.

Результаты

Общий объем кровопотери составил 500 мл. Продолжительность операции — 610 мин. Пациент переведен в общую палату на следующий день после операции. На 2-е сутки после операции активизирован, в этот же день отошли стул и газы по стоме. В раннем послеоперационном периоде пациенту перелито 3 дозы эритроцитарной взвеси. На 16-е сутки после операции диагностировано лимфоцеле в левом запираемом пространстве, что потребовало дренирования под ультразвуковым контролем. Отделяемое по дренажу достигало 400 мл в сутки, в последующем объем отделяемого уменьшился до 20 мл серозной жидкости. На 45-е сутки после операции после контрольного ультразвукового исследования дренаж удален.

В результате гистологического исследования выявлена высокодифференцированная аденокарцинома ПК, максимальная глубина инвазии — до мышечного слоя. Определялась интрамуральная лимфатическая инвазия. Суммарно исследовано 83 ЛУ, в 8 ЛУ рост аденокарциномы колоректального типа. Края резекции негативные. Стадия: pT2N2bLIV0Pn0 R0. В ПЖ обнаружена ацинар-

ная аденокарцинома с периневральной инвазией pT2N0 LOV0Pn1 R0. Стадировать опухоль ПЖ не представлялось возможным в связи с началом андроген-депривационной терапии на дооперационном этапе. В клетчатке латеральных пространств обнаружено 33 ЛУ без опухолевого роста. Края резекции негативные (рис. 6).

Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 46-е сутки после операции после удаления дренажа. Длительное нахождение в стационаре обусловлено продолжающейся лимфореей. Проведено 8 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме XELOX, АДТ в послеоперационном периоде не назначалась. Через 12 мес после операции у пациента нет признаков рецидива РПК и РПЖ. Уровень простатспецифического антигена через 3 и 12 мес после операции составил 0,004 нг/мл. Трансверзостома закрыта через 9 мес после операции. У пациента нет явлений недержания мочи, имеются признаки синдрома низкой передней резекции ПК (39 баллов по Шкале синдрома низкой передней резекции (Low Anterior Resection Syndrome, LARS)).

Обсуждение

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), РПЖ — 2-е по распространенности онкологическое заболевание среди мужского населения, в то время как колоректальный рак занимает 3-е место среди взрослого населения [5]. Несмотря на высокую распространенность этих 2 злокачественных опухолей, частота ПМСР ПК и ПЖ составляет около 0,45 % среди всех пациентов с колоректальным раком и РПЖ [6].

Стандартизированный подход к лечению ПМСР ПЖ и ПК отсутствует. Выделяют 3 основные стратегии

терапии данной комбинации злокачественных новообразований. Первая, наиболее распространенная, предполагает хирургическое лечение РПК (с неоадьювантной химиолучевой терапией или без нее) как более агрессивного заболевания на 1-м этапе. Контроль РПЖ достигается, как правило, назначением АДТ. В то же время результаты ряда исследований показали неэффективность АДТ в качестве монотерапии у пациентов с РПЖ высокого риска. Так, в исследовании H.J. Lee и соавт. самостоятельная АДТ не продемонстрировала преимуществ в отношении 5-летней смертности (как общей, так и связанной с РПЖ) по сравнению с динамическим наблюдением, когда лечение не назначалось вовсе [7]. В качестве эффективной опции лечения РПЖ высокого риска может рассматриваться лучевая терапия в сочетании с АДТ. Рандомизированные исследования показали преимущество данного подхода по сравнению с самостоятельной лучевой или гормональной терапией [8, 9]. Другой опцией лечения РПЖ высокого риска служит РПЭ с тазовой лимфодиссекцией. В метаанализе, включающем 118 830 пациентов и сравнивающим общую и простатспецифическую смертность после РПЭ и лучевой терапии при локализованном РПЖ, показатели были значительно лучше у пациентов с РПЭ, даже в группе высокого риска [10]. Имеются данные об эффективности циторедуктивной простатэктомии даже у пациентов с отдаленными костными метастазами. A. Heidenreich и соавт. показали, что 29 % пациентов, которым не выполнялась простатэктомия, в последующем требовалась паллиативная трансуретральная резекция ПЖ в связи с развитием обструктивной симптоматики на фоне местного рецидива. В группе простатэктомии в паллиативном местном лечении необходимости не было [11]. Несмотря на высокую эффективность лучевой терапии и РПЭ в лечении РПЖ высокого риска, данные опции, осуществленные вслед за предшествующим хирургическим лечением РПК, связаны с увеличением числа постлучевых и послеоперационных осложнений [12, 13].

Вторая стратегия подразумевает одновременную лучевую терапию РПК и РПЖ на 1-м этапе с дальнейшим радикальным облучением по поводу РПЖ и последующим хирургическим лечением РПК с адьювантной химиотерапией или без нее. При облучении отдается предпочтение брахитерапии, сопровождающейся минимальным лучевым повреждением ПК. Преимущество данного подхода — возможность радикального лечения РПЖ, которое исключается при 1-й стратегии. Данные исследования R. Brieger и соавт. с включением 15 пациентов, пролеченных таким способом, показывают приемлемые онкологические результаты: 3-летняя безрецидивная выживаемость для РПК составила 71,4 %, общая — 84,4 %. Рецидива РПЖ не отмечено ни в одном случае. Авторы заявляют о приемлемой частоте послеоперационных осложнений,

однако обращает на себя внимание существенная доля осложнений, требовавших повторных хирургических вмешательств (категория IIIb по классификации Clavien–Dindo), — 37,5 % [14]. Результаты исследований M. Guandalino и соавт. и E. Buscail и соавт. демонстрируют достоверное увеличение частоты несостоятельности анастомоза и формирования пожизненной стомы у пациентов, подвергшихся передней резекции после облучения зоны РПЖ [15, 16]. В то же время имеются данные, свидетельствующие об отсутствии негативного влияния лучевой терапии РПЖ на хирургическое лечение РПК [17, 18]. Для оценки безопасности и целесообразности данной стратегии требуются дальнейшие исследования.

Третий подход заключается в одновременном радикальном хирургическом лечении обоих злокачественных новообразований. Симультанная резекция ПЖ и ПК, сообщения о которых немногочисленны, крайне травматичны и сопряжены со значительными техническими трудностями, связанными с работой в условиях мужского узкого таза, и требуют высокой квалификации бригад урологов и колоректальных хирургов. Несмотря на это, радикальное удаление обеих опухолей имеет ряд преимуществ. Во-первых, симультанная резекция минимизирует риск прогрессирования одного из заболеваний в период лечения другого, длительность которого увеличивается в случае поэтапного лечения. Во-вторых, вероятно снижение частоты возможных интра- и послеоперационных осложнений, свойственных хирургическому лечению РПК после предшествующих РПЭ или облучения по поводу РПЖ. В-третьих, укорачивается суммарный восстановительный период, снижается анестезиологическая нагрузка и возрастает экономическая целесообразность, присущие всем симульным операциям [19, 20].

Роботический доступ, хорошо зарекомендовавший себя при выполнении «трудной» тотальной мезоректумэктомии и являющийся «золотым стандартом» в хирургии РПЖ, — полезная опция при выполнении симультанной резекции ПК и РПЭ [21, 22].

Мировой опыт выполнения подобных операций ограничен единичными клиническими наблюдениями и сериями наблюдений [23–25].

В 2025 г. H. Collin и соавт. провели систематический обзор, посвященный выполнению роботических резекций ПК, сочетанных с РПЭ, который включил 25 публикаций из 11 стран. Лидером по числу выполненных операций стала Япония. Среди описанных 45 наблюдений показанием к операции в 25 (55,6 %) случаях стал РПК с прорастанием в ПЖ, в 18 (40 %) — синхронные злокачественные новообразования, в 2 (4,4 %) — РПЖ с прорастанием в ПК. Средняя продолжительность операций составила 548 (453–663) мин, средний объем кровопотери — 450 (178–661) мл, продолжительность госпитализации — 15 (10–17) койко-дней. Заслуживает внимания то, что

сфинктеросохраняющие операции (передняя резекция и интерсфинктерная резекция ПК) выполнены только у 21 (46,7 %) пациента. В 20 (44,4 %) случаях отмечены послеоперационные осложнения, большинство из которых (12 из 20) соответствовали категории I–II по Clavien–Dindo. У 4 (8,9 %) пациентов развилась несостоятельность везикоуретрального анастомоза, в 1 (2,2 %) наблюдении – клинически значимая несостоятельность колоректального анастомоза, потребовавшая выведения илеостомы [26].

Продолжительность операции и объем кровопотери в описанном нами случае сопоставимы с данными зарубежных источников. Обращает на себя внимание длительное пребывание пациента в стационаре после операции, достигшее 46 койко-дней, что связано с формированием лимфоцеле и длительной лимфореей. Эти осложнения связаны с выполнением двусторонней тазовой лимфодиссекции, которую не выполняли в описанных в мировой литературе случаях.

Определение места тазовой лимфодиссекции в хирургическом лечении ПМСР ПК и ПЖ заслуживает более детального обсуждения. Поражение латеральных ЛУ (ЛЛУ) характерно как для РПК, так и для РПЖ. В первом случае ЛЛУ поражаются при латеральном лимфогенном метастазировании и служат регионарными коллекторами. Обнаружение метастазов в данной группе ЛУ встречается у 7–65 % пациентов с низким расположением опухоли ПК и свидетельствует о III стадии заболевания [27–29]. При РПЖ поражение ЛЛУ, встречающееся в 25 % случаев, – признак отдаленного метастазирования, соответствующий IV стадии [30]. В обоих случаях поражение ЛЛУ – фактор неблагоприятного прогноза. Тазовая лимфодиссекция, выполняемая по поводу РПК и РПЖ, имеет ряд отличий, что продемонстрировано и в нашем случае. «Проктологическая» тазовая (латеральная) лимфодиссекция подразумевает удаление клетчатки в 3 пространствах. Первое пространство представлено мезоректальной клетчаткой и удаляется во время стандартной мезоректумэктомии. Второе пространство, отделенное от 1-го тазовым сплетением и мочеточником, ограничено с медиальной стороны уретерогипогастральной фасцией, с латеральной – везикогипогастральной фасцией. Третье пространство с медиальной стороны ограничено везикогипогастральной фасцией, расположенной в проекции висцеральных ветвей внутренней подвздошной артерии, а с латеральной – наружными подвздошными сосудами, подвздошно-поясничной мышцей и внутренней запирающей мышцей. Особенность «проктологической» латеральной лимфодиссекции – тщательная обработка дистальных отделов внутренней подвздошной артерии вплоть до канала Алькока, а также запирающей ямки, где располагаются до 80 % пораженных ЛЛУ [31]. Наружные подвздошные сосуды обрабатываются только с медиальной стороны в связи с редким поражением (до 7,7 %) ЛУ данной группы [32].

Во время расширенной тазовой лимфодиссекции, которая принята в онкоурологической практике в дополнение к описанным клетчаточным пространствам, происходит более обширная обработка наружных подвздошных и общих подвздошных сосудов, пресакрального пространства, ямки Марсилье [33]. Диссекции в области дистальных отделов внутренней подвздошной артерии, канала Алькока и запирающей ямки при таком подходе не происходит [34]. Различия во взглядах на объемы тазовой лимфодиссекции у урологов и проктологов ощущались и в нашем случае. Так, после выполнения латеральной лимфодиссекции проктологической бригадой в описанных границах урологи дополнили лимфодиссекцию более обширной обработкой наружных и общих подвздошных сосудов.

В нашем случае билатеральная лимфодиссекция выполнена в связи с наличием подозрительных ЛУ по ходу внутренней подвздошной артерии слева по данным магнитно-резонансной томографии. Несмотря на то что риск поражения ЛЛУ РПК, рассчитанный с помощью специального калькулятора [35], был низким, мы не исключали их поражение РПЖ. Патоморфологическое исследование ЛЛУ не выявило их метастатического поражения ни РПК, ни РПЖ. Стоит отметить, что в нашем случае было бы целесообразным выполнение позитронно-эмиссионной томографии под контролем компьютерной томографии с простат-специфическим мембранным антигеном, которая хорошо зарекомендовала себя в определении природы увеличенных ЛУ при РПЖ на дооперационном этапе [36]. Тазовая лимфодиссекция у данного пациента, по нашему мнению, была целесообразна, так как позволила исключить IV стадию РПЖ, что важно для дальнейшего мониторинга. В литературе описаны 2 случая выявления недиагностированного ранее РПЖ при исследовании ЛЛУ, удаленных во время билатеральной лимфодиссекции по поводу РПК [37, 38]. Таким образом, наличие синхронного РПК и РПЖ может служить дополнительным показанием для выполнения тазовой лимфодиссекции.

Заключение

Выполнение симультанного хирургического вмешательства может рассматриваться в качестве опции лечения ПМСР ПК и ПЖ у ограниченного контингента больных. Использование роботического доступа позволяет минимизировать технические трудности, связанные с ограниченным пространством в мужском тазу при наличии 2 опухолей. ПМСР ПК и ПЖ, особенно при наличии подозрительных ЛЛУ, можно рекомендовать в качестве дополнительного показания для выполнения двусторонней тазовой лимфодиссекции. Однако мирового опыта, подтверждающего хирургическую и онкологическую безопасность данного подхода, недостаточно, что диктует необходимость дальнейших исследований.

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

- Williams M., Perera M., Nouhaud F.X. et al. Robotic pelvic exenteration and extended pelvic resections for locally advanced or synchronous rectal and urological malignancy. *Investig Clin Urol* 2021;62(1):111–20. DOI: 10.4111/icu.20200176
- Fukata K., Akiyoshi T., Fukunaga Y. et al. Robotic-assisted laparoscopic surgery for synchronous primary rectal and prostate cancer: initial case series. *Asian J Endosc Surg* 2022;15(3):678–82. DOI: 10.1111/ases.13048
- Nassar A., Aly N.E., Elhusseini M. et al. Outcomes of the management of synchronous rectal and prostate cancer: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2025;40(1):195. DOI: 10.1007/s00384-025-04992-w
- Imagami T., Takayama S., Hattori T. et al. Combined laparoscopic and robotic surgery for synchronous colorectal and genitourinary cancer: a case series. *Int J Surg Case Rep* 2018;51:323–7. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.09.021
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Sidiqi B.U., Nosrati J.D., Wu J. et al. The prevalence and management of synchronous prostate and rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;117(2):e339. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.2398
- Lee H.J., Lee A., Huang H.H. et al. Primary androgen deprivation therapy as monotherapy in unfavourable intermediate- and high-risk localised prostate cancer: a Singaporean single-centre perspective. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):665–73. DOI: 10.1007/s11255-018-1802-4
- Widmark A., Klepp O., Solberg A. et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61815-2
- Horwitz E.M., Bae K., Hanks G.E. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497–504. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9021
- Wallis C.J.D., Saskin R., Choo R. et al. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(1):21–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.010
- Heidenreich A., Pfister D., Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015;193(3):832–8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.089
- Takakusagi Y., Koge H., Kano K. et al. Safety of carbon-ion radiotherapy for prostate cancer after rectal cancer surgery. *Anticancer Res* 2023;43(6):2691–5. DOI: 10.21873/anticancer.16435
- Luciani L.G., Mattevi D., Puglisi M. et al. Robotic-assisted radical prostatectomy following colo-rectal surgery: a user's guide. *J Robotic Surg* 2022;16(1):189–92. DOI: 10.1007/s11701-021-01228-1
- Brière R., Martin A.G., Letarte F. et al. Surgical management of rectal cancer with synchronous treatment of prostate cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2024;409(1):133. DOI: 10.1007/s00423-024-03327-7
- Guandalino M., Dupré A., François M.O. et al. Previous radiation for prostate neoplasm alters surgical and oncologic outcomes after rectal cancer surgery. *J Surg Oncol* 2015;112(8):802–8. DOI: 10.1002/jso.24075
- Buscail E., Blondeau V., Adam J.-P. et al. Surgery for rectal cancer after high-dose radiotherapy for prostate cancer: is sphincter preservation relevant? *Colorectal Dis* 2015;17(11):973–9. DOI: 10.1111/codi.12962
- Sverrisson I., Folkvaljon F., Chabok A. et al. Anastomotic leakage after anterior resection in patients with rectal cancer previously irradiated for prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(3):341–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.11.015
- Sverrisson I., Smedh K., Chabok A., Nikberg M. The risk for rectal cancer recurrence and overall mortality is not increased in men previously diagnosed with prostate cancer: a report from the Swedish colorectal cancer registry. *Int J Colorectal Dis* 2024;39(1):137. DOI: 10.1007/s00384-024-04710-y
- Семенов В.В., Курьин А.А. Симультантные операции на органах живота: спорные и очевидные аспекты проблемы. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2014;173(6):96–9. DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-6-96-99
- Семенов В.В., Курьин А.А. Simultaneous operations on abdominal organs: controversial and obvious aspects of the problem. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = I.I. Grekov Surgery Bulletin* 2014;173(6):96–9. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-6-96-99
- Воскресенский А.А., Герасимовский Н.В. Опыт симультантных операций при синхронном раке прямой кишки и предстательной железы: серия клинических случаев. *Хирургия и онкология* 2025;15(4):87–91. DOI: 10.17650/2949-5857-2025-15-4-87-91
- Воскресенский А.А., Герасимовский Н.В. Simultaneous surgeries in synchronous rectal and prostate cancers: case series. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2025;15(4):87–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/2949-5857-2025-15-4-87-91
- Platt E., Dovell G., Smolarek S. Systematic review of outcomes following pelvic exenteration for the treatment of locally advanced rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2018;22(11):835–45. DOI: 10.1007/s10151-018-1883-1
- Yaxley J.W., Coughlin G.D., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X
- Fukata K., Akiyoshi T., Numao N. et al. Robotic-assisted laparoscopic surgery for synchronous primary rectal and prostate cancer: initial case series. *Asian J Endosc Surg* 2022;15(3):678–82. DOI: 10.1111/ases.13048
- Williams M., Perera M., Nouhaud F.X. et al. Robotic pelvic exenteration and extended pelvic resections for locally advanced or synchronous rectal and urological malignancy. *Investig Clin Urol* 2021;62(1):111–20. DOI: 10.4111/icu.20200176
- Imagami T., Takayama S., Hattori T. et al. Combined laparoscopic and robotic surgery for synchronous colorectal and genitourinary cancer: a case series. *Int J Surg Case Rep* 2018;51:323–7. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.09.021
- Collin H., Huang B., Siriwardana A. et al. Simultaneous robotic-assisted prostatectomy and rectal resection: a systematic review. *J Robot Surg* 2025;19(1):229. DOI: 10.1007/s11701-025-02395-1
- Sugihara K., Kobayashi H., Kato T. et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(11):1663–72. DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z
- Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J. et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014;32(1):34–43. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3258
- Akiyoshi T., Ueno M., Matsueda K. et al. Selective lateral pelvic lymph node dissection in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy based on pretreatment imaging. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):189–96. DOI: 10.1245/s10434-013-3216-y
- Cheung D.C., Fleshner N., Sengupta S. et al. A narrative review of pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2020;9(6):3049–57. DOI: 10.21037/tau-20-729

31. Царьков П.В., Бабаджян А.Р., Тулина И.А. и др. Факторы риска поражения латеральных тазовых лимфоузлов при раке прямой кишки. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2021;16(1):57–61. DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.97.93.010
Tsarkov P.V., Babadzhanian A.R., Tulina I.A. et al. Risk factors for lateral pelvic lymph node involvement in rectal cancer. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center 2021;16(1):57–61. (In Russ.). DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.97.93.010
32. Yokoyama Y., Nozawa H., Sasaki K. et al. Essential anatomy for lateral lymph node dissection. Ann Coloproctol 2023;39(6):457–66. DOI: 10.3393/ac.2023.00164.0023
33. Maderthaner L., Furrer M.A., Studer U.E. et al. More extended lymph node dissection template at radical prostatectomy detects metastases in the common iliac region and in the fossa of Marcille. BJU Int 2018;121(5):725–31. DOI: 10.1111/bju.13993
34. Hazen S.J.A., Sluckin T.C., Konishi T. et al. Lateral lymph node dissection in rectal cancer: state of the art review. Eur J Surg Oncol 2022;48(11):2315–22. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.11.003
35. Tsarkov P., Balaban V., Babadzhanian A. et al. Lateral pelvic lymph node positivity (LPLNP) score: predictive clinic-radiological model of lateral pelvic lymph node involvement in rectal cancer patients. Int J Colorectal Dis 2024;39(1):145. DOI: 10.1007/s00384-024-04717-5
36. Petersen L.J., Zacho H.D. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. Cancer Imaging 2020;20(1):10. DOI: 10.1186/s40644-020-0290-9
37. Ishikawa T., Homma S., Nishikawa M. et al. Laparoscopic abdominoperineal resection with lateral lymph node dissection for advanced rectal and prostate cancer with synchronous lateral lymph node metastases. Asian J Endosc Surg 2019;12(1):118–21. DOI: 10.1111/ases.12598
38. Yaegashi M., Otsuka K., Nakamura Y. et al. Advanced synchronous rectal and prostate cancers diagnosed by lateral lymph node dissection: a case report. Int J Surg Case Rep 2021;88:106494. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106494

Вклад авторов

И.С. Игнатов: написание статьи, научное редактирование;
А.А. Деринов, В.В. Балабан, Е.А. Безруков: научное редактирование;
Н.Н. Мурадова, П.А. Волкова, А.К. Яйлахян: написание статьи;
П.В. Царьков: научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

I.S. Ignatov: article writing, scientific editing;
A.A. Derinov, V.V. Balaban, E.A. Bezrukov: scientific editing;
N.N. Muradova, P.A. Volkova, A.K. Yaylakhanyan: article writing;
P.V. Tsarkov: scientific editing, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Игнатов / I.S. Ignatov: <https://orcid.org/0000-0002-8550-1909>
А.А. Деринов / A.A. Derinov: <https://orcid.org/0000-0001-9449-5945>
В.В. Балабан / V.V. Balaban: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>
Е.А. Безруков / E.A. Bezrukov: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>
Н.Н. Мурадова / N.N. Muradova: <https://orcid.org/0000-0003-2537-0705>
П.А. Волкова / P.A. Volkova: <https://orcid.org/0009-0001-1589-7020>
А.К. Яйлахян / A.K. Yaylakhanyan: <https://orcid.org/0009-0003-2699-0073>
П.В. Царьков / P.V. Tsarkov: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 21.01.2026. Принята к публикации: 09.03.2026. Опубликовано онлайн: 20.06.2026.

Article submitted: 21.01.2026. Accepted for publication: 09.03.2026. Published online: 20.06.2026.

При направлении статьи в редакцию журнала «Хирургия и онкология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Требования для оригинальных статей

К статье должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках.

Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал. Резюме должно быть структурировано на: а) введение/цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) выводы. Основной текст статьи должен быть структурирован на: а) введение; б) материалы и методы; в) результаты; г) выводы. Данные проспективных рандомизированных исследований должны быть изложены в соответствии с принципами CONSORT

(<http://www.consort-statement.org>), данные ретроспективных исследований – в соответствии с правилами STROBE (<https://www.strobe-statement.org>).

6. Требования для обзоров литературы

К обзору должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

Резюме и текст метаанализов и систематических обзоров литературы должны быть структурированы по аналогии с правилами для оригинальных статей; для других форм обзорных статей структурирование резюме не требуется. Текст обзорной статьи обязательно должен быть структурирован на разделы в соответствии с логикой представления материала.

7. Требования для описания клинических наблюдений

К работе должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

Структурирование резюме не требуется. Данные должны быть изложены в соответствии с принципами CARE (<https://www.care-statement.org>).

8. Иллюстративный материал

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

9. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

10. Список литературы

Список литературы должен быть составлен в порядке цитирования, допускаются ссылки только на первоисточники информации и опубликованные работы.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки на источники литературы обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи. При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Стиль оформления должен быть единым для всех источников литературы. Настоятельно рекомендуется использовать менеджеры цитирования (BibTex, EndNote, RefMan, RefWorks или аналоги).

11. Все статьи должны быть направлены через электронную регистрационную систему: <https://www.onco-surgery.info>.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.