

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2025, том 13, № 4

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2025, volume 13, number 4

Диагностическая радиология · Лечение · Организация онкологической службы · Скрининг
Паллиативная помощь · Патоморфология · Реабилитация · Эндоскопические технологии



Каминные часы с боем,
украшенные фигурой лошади.
Патинированная бронза, позолота.
Франция, Brocot Brevete, 19 век.

ISSN 2309-7485 (Print)
ISSN 2414-2360 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

International scientific journal

Eurasian Journal of Oncology
onco.recipe.by

2025, том 13, № 4

2025 Volume 13 Number 4

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Беларусь

Belarus

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1659 August 30, 2013

Учредитель:

УП «Профессиональные издания»

Founder:

UE "Professional Editions"

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Выпускающий редактор Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы

и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Commissioning editor Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Адрес:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: onco@recipe.by

Address:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3,
Minsk, 220040, Republic of Belarus
Phone: +375 17 322-16-59
e-mail: onco@recipe.by

Подписка:

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный
индекс 00083; ведомственный индекс 000832.

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,

ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс».

Subscription:

in the Republican unitary enterprise «Belposhta»
individual index – 00083; departmental index – 000832.

In electronic catalogs on web-sites of agencies: LLC "Pressinform",

LLC "Krieditiv Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT",

LLC "Globalpress".

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.

The price is not fixed.

Подписано в печать: 21.11.2025

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ №

Sent for the press 21.11.2025

Circulation is 500 copies (Belarus).

Order №

Формат 70×100 ¹/₁₆ (165×240 мм). Печать офсетная

Format 70×100 ¹/₁₆ (165×240 мм). Litho

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23, каб. 94, г. Минск.

ЛП № 02330/54 от 12.08.2013.

The electronic version of the journal is available on onco.recipe.
by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View
database, in the electronic library system IPRbooks.

Printed in printing house

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

© "Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is
possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

БЕЛАРУСЬ

Главный редактор

Поляков С.Л., д.м.н., проф.,
Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Заместитель главного редактора

Красный С.А., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси,
Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
(Минск, Беларусь)

Редакционная коллегия

Абельская И.С., д.м.н., проф., Республиканский клинический
медицинский центр УД Президента Республики Беларусь
(Минск)

Абузарова Г.Р., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Асатулаев А.Ф., к.м.н., Самаркандский государственный
медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Ахмед Н.Н., д.м.н., проф., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Болотина Л.В., д.м.н., доц. РАН, МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Волченко Н.Н., д.м.н., проф., МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Воробьев Н.В., к.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Гулидов И.А., д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Обнинск, Россия)

Демешко П.Д., д.м.н., проф., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Жуковец А.Г., к.м.н., доц., Институт повышения квалификации
и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского
государственного медицинского университета
(Минск, Беларусь)

Ермошенина М.В., д.м.н., Онкологический центр № 1,
ГКБ им. С.С. Юдина (Москва, Россия)

Кармакова Т.А., д.б.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Колядкин Ж.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Кондратович В.А., к.м.н., Минский городской клинический
онкологический центр (Минск, Беларусь)

Корякин О.Б., д.м.н., проф., МНИОИ им. П.А. Герцена
по хирургии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России (Москва, Россия)

Крылов В.В., д.м.н., МРНЦ имени А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Обнинск, Россия)

Мавричев С.А., д.м.н., доц., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Малевиц Э.Е., д.м.н., проф., Республиканский клинический
медицинский центр УД Президента Республики Беларусь
(Минск, Беларусь)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований
(приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой
информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Электронная версия журнала доступна на сайте onco.recipe.by, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

РОССИЯ

Главный редактор

Каприн А.Д., д.м.н., проф., академик РАН, академик РАО,
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Заместители главного редактора

Иванов С.А., д.м.н., проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России, член-корр. РАН

Филоненко Е.В., д.м.н., проф., МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Океанов А.Е., д.м.н., проф., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Пикин О.В., д.м.н., МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Пирогов С.С., д.м.н., МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Прохоров А.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный
медицинский университет (Минск, Беларусь)

Ревтович М.Ю., д.м.н., доц., Институт повышения
квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета
(Минск, Беларусь)

Рожко А.В., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и экологии человека
(Гомель, Беларусь)

Рубцова Н.А., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Семиглазова Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Слободин Ю.В., к.м.н., Республиканский клинический
медицинский центр УД Президента Республики Беларусь
(Минск, Беларусь)

Снеговой А.В., д.м.н., НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Старинский В.В., д.м.н., проф., Российский Центр
информационных технологий МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Суркова В.С., к.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Тилляшайхов М.Н., д.м.н., проф., Республиканский
специализированный научно-практический медицинский
центр онкологии и радиологии МЗ Республики Узбекистан
(Ташкент, Узбекистан)

Трифанов В.С., д.м.н., доц., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Трушина О.И., д.м.н., НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Хасанов Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская
государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО МЗ России (Казань, Россия)

Хусейнов З.Х., д.м.н., проф., Республиканский онкологический
научный центр МЗ Республики Таджикистан
(Душанбе, Таджикистан)

Шмак А.И., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

International scientific journal

Eurasian Journal of Oncology
onco.recipe.ru

2025, том 13, № 4

2025 Volume 13 Number 4

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Реестровая запись: ПИ № ФС77-89274 от 24.03.2025 г.

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н, с.п. Катынское,
п. Автормзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 515923
E-mail: onco@recipe.by

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор А.Д. Каприн

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс» Электронная
версия журнала доступна на сайтах onco.recipe-russia.ru,
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца

Цена свободная

Подписано в печать: 21.11.2025

Дата выхода в свет: 10.12.2025

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70×100 1/16 (165×240 мм). Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23, каб. 94, г. Минск.
ЛП № 02330/54 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение
материалов издания возможно только с обязательной
ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
on March 24, 2025.

Registry entry ПИ No. ФС77-89274

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement
Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 515923
e-mail: onco@recipe.by

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief Andrei D. Kaprin

Subscription:

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Kriektiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"
The electronic version of the journal is available
on onco.recipe-russia.ru, on the Scientific electronic library
elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library
system IPRbooks

The frequency of the journal is 1 time in 3 months

The price is not fixed Printed in printing house

Sent for the press: 21.11.2025

Release date: 10.12.2025

Litho Circulation is 3000 copies

Order No.

Format 70×100 1/16 (165×240 mm)

16+

Printed in printing house

© "Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials
of the edition is possible only with an obligatory reference
to the source.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

BELARUS

Editor-in-chief

Sergey L. Polyakov, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

Deputy Editor-in-Chief

Sergey A. Krasny, Dr of Med. Sci., Prof., Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Editorial Board

Irina S. Abelskaya, Dr of Med. Sci., Prof., Republican clinical medical center of Administration President of Belarus (Minsk, Belarus)

Guzal R. Abuzarova, Dr of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Nina N. Ahmed, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Akmal' F. Asatyliev, Cand. of Med. Sci., Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Larisa V. Bolotina, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof. of the Russian Academy of Sciences, P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Pavel D. Dziameshka, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Maria V. Ermoshchenkova, Dr of Med. Sci., Oncology Department No. 1, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin State Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Igor A. Gulidov, Dr of Med. Sci., Prof., A.F. Tsyba – branch of FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

Rystem Sh. Hasanov, Dr of Med. Sci., Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Ministry of Health (Kazan, Russia)

Zafar X. Huseynov, Dr of Med. Sci., Prof., Republican Oncological Research Center of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Tajikistan)

Zhanna V. Kalyadzich, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Tatyana A. Karmakova, Dr. of Biolog. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Viktor A. Kondratovich, Cand. of Med. Sci., Minsk City Clinical Cancer Center (Minsk, Belarus)

Oleg B. Koryakin, Dr of Med. Sci., Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Valery V. Krylov, Dr of Med. Sci., A.F. Tsyba – branch of FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

Sergey A. Mavrichiev, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Elvira E. Malevich, Dr of Med. Sci., Prof., Republican clinical medical center of Administration President of Belarus (Minsk, Belarus)

Alexey E. Okeanov, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Oleg V. Pikin, Dr of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (protocol No. 16 of 21.01.2015).

The journal is included in the database of Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO, Russian Science Citation Index.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear. Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

RUSSIA

Chief Editor

Andrey D. Kaprin, Dr of Med. Sci., Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Sergey A. Ivanov, Dr of Med. Sci., Prof., A.F. Tsyba – branch of FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Elena V. Filonenko, Dr of Med. Sci., Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences, a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Sergey S. Pirogov, Dr of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Alexander V. Prokhorov, Dr of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Mikhail Yu. Revtovich, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel at the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Alexander V. Rozhko, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology (Gomel, Belarus)

Natalia A. Rubtsova, Dr of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Tatyana Y. Semiglazova, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia)

Andrey I. Shmak, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Yury V. Slabadzin, Cand. of Med. Sci., Republican clinical medical center of Administration President of Belarus (Minsk, Belarus)

Anton V. Snegovoy, Dr of Med. Sci., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Valery V. Starinsky, Dr of Med. Sci., Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Victoria S. Surkova, Cand. of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Mirsagaleb N. Tillyashayxov, Dr of Med. Sci., Prof., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Vladimir S. Trifanov, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Olga I. Trushina, Dr of Med. Sci., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Nadezhda N. Volchenko, Dr of Med. Sci., Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Nikolay V. Vorobyov, Cand. of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Alexander G. Zhukavets, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Оригинальные исследования

Смирнов С.Ю., Медведь А.В.,
Пашкевич А.М., Карпейчик Ю.С.,
Пивоварчик С.Н., Вахомчик Т.Г.,
Короткевич П.Е., Субоч Е.И.,
Портянко А.С.

Индукция выброса циркулирующей
опухолевой ДНК в кровоток
с помощью локального облучения
опухолевого очага у пациентов
с немелкоклеточным раком легкого321

Тилляшайхов М.Н.,
Рахимов Н.М., Шаханова Ш.Ш.
Скрининг саркопении
у онкологических пациентов:
интерпретация биомаркеров330

Багирова Ш.Г., Сафарова С.И.,
Абдиева С.В., Керимова Г.И.,
Гиблалиева Н.Г., Джафарова И.У.
Полипсы шейки матки и методы
их комплексного лечения345

Нарзиева Д.Ф., Давлатов С.С.
Влияние иммунного микроокружения
на молекулярно-биологические
подтипы опухоли рака
молочной железы352

Амаль Авад Карим, Сатар Маджид Кадам
Обзор протоколов одновременной
химиотерапии и лучевой терапии
головы и шеи: приверженность
лечению и побочные эффекты368

Мамедов А.Н.
Факторы риска рака полости рта382

Абубакер Мувафак Абдулхади,
Раад Хефди Абедтвек
Сравнительное исследование короткого
и длительного курсов облучения
при местнораспространенном
раке прямой кишки390

Нур Хасан Али,
Манвар Абдулелах Аль-Наккаш
Роль техники задержки дыхания
в расширенной радиотерапии399

Конопля Н.Е., Савич Т.В., Быданов О.И.,
Жаркова Е.Ю., Каленик О.А., Дорошенко Т.М.,
Северин И.Н., Матусевич В.А., Поляков С.Л.
Вторичные иммунодефициты
после CAR-T-клеточной терапии408

Обзоры. Лекции

Матылевич О.П., Тарасов И.А., Мавричев С.А.,
Доломанова Е.В., Ровский Д.В.,
Бакиновская И.Е., Марцинкевич А.Ф.
Клинические исходы и молекулярные
детерминанты серозного рака яичников
низкой степени злокачественности:
результаты исследования
и обзор литературы421

Врачебная практика

Комко Я.А., Трухан А.В., Мавричев С.А.,
Матылевич О.П., Доломанова Е.В.,
Михайлова Е.М., Тараненко С.В.,
Шишкова О.А.
Бремя генетики: клинический случай
BRCA1-ассоциированного
наследственного синдрома рака
молочной железы и яичников432

Попель Г.А., Моисеенко И.А., Попель О.Н.,
Ермоченко В.А., Ролевич А.И.
Применение биологического сосудистого
протеза в реконструктивной хирургии
нижней поллой и правой почечной вен
при поражении их первичной
сосудистой лейомиосаркомой445

Экспериментальная онкология

Семак Г.Р., Науменко Л.В., Потапнев М.П.,
Громыко В.В., Рындова Д.В., Сментина А.В.
Новый взгляд на реабилитацию
глазной поверхности
у онкологических пациентов457

Амонов Ш., Бахронов Ю.
Морфология структур кожи у крыс
при химиотерапии рака молочной железы,
а также коррекции маслом косточек
граната и тималином в эксперименте466

Новости

CAR-T-терапия впервые применена
в МНИОИ имени П.А. Герцена476

Original Research

Smirnou S., Miadzedz A., Pashkevich A., Karpeichyk Y., Pivavarchyk S., Vakhomchik T., Karatkevich P., Subach H., Portyanko A.

Induction of Circulating Tumor DNA Release into the Bloodstream through Local Irradiation of the Tumor Site in Patients with Small Cell Lung Cancer322

Tillyashaykhov M., Rakhimov N., Shakhanova Sh.

Screening of Sarcopenia in Cancer Patients: Interpretation of Biomarkers331

Bagirova Sh., Safarova S., Abdiyeva S., Kerimova G., Gibrilaliyeva N., Jafarova I.

Cervical Polyps and their Complex Treatment Methods346

Narziyeva D., Davlatov S.

The Effect of the Immune Microenvironment on the Molecular Biological Subtypes of Breast Cancer Tumors353

Amal Awad Kareem, Satar Majeed Kadam

Review of Concurrent Chemotherapy Protocols in Head and Neck Radiotherapy: Adherence to Treatment and Side Effects367

Mammadov A.

Risk Factors for Oral Cancer381

Abubaker Muwafaq Abdulhadi, Raad Hefdhil Abedtwfeq

Comparative Study Between Short Course Radiation and Long Course Radiation in Locally Advanced Rectal Cancer389

Noor Hasan Ali,

Manwar Abdulalelah Al-Naqqash

Role of Breath Holding Technique in Advanced Radiotherapy398

Konoplya N., Savich T., Bydanov O., Zharkova E., Kalenik O., Doroshenko T., Severin I., Matusevich V., Polyakov S.

Secondary Immunodeficiency after CAR-T Cell Therapy409

Reviews. Lectures

Matylevich O., Tarasau I., Mavrichiev S., Dalamanava A., Rovski D., Bakinousekaya I., Martsinkevich A.

Clinical Outcomes and Molecular Determinants of Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma: Study Results and Literature Review422

Practice

Kamko Y., Trukhan H., Mavrichiev S., Matylevich O., Dalamanava A., Mikhaylava E., Taranenka S., Shishkouskaya A.

The Genetic Burden: A Case Report of BRCA1-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome433

Henadzi A. Popel, Ivan A. Maisyenko, Aksana N. Popel, Victoriya A. Yermachenka, Alexander I. Rolevich

Use of a Biological Vascular Graft in Reconstructive Surgery of the Inferior Vena Cava and Right Renal Veins in Patients with Primary Vascular Leiomyosarcoma446

Experimental oncology

Semak G., Naumenko L., Potapnev M., Hramyka U., Ryndova D., Smiantsina A.

A New Approach to Ocular Surface Rehabilitation in Cancer Patients458

Amonov Sh., Bakhronov Ju.

Morphology of Skin Structures in Rats under Breast Cancer Chemotherapy, as Well as Correction with Pomegranate Seed Oil and Thymalin in the Experiment465



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.015>
УДК 616.24-006.6:615.849]:575.191(476)



Смирнов С.Ю., Медведь А.В., Пашкевич А.М., Карпейчик Ю.С., Пивоварчик С.Н.,
Вахомчик Т.Г., Короткевич П.Е., Субоч Е.И., Портянко А.С.✉

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Индукция выброса циркулирующей опухолевой ДНК в кровоток с помощью локального облучения опухолевого очага у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Смирнов С.Ю. – концепция исследования, анализ полученных данных, редактирование; Медведь А.В., Пашкевич А.М. – анализ полученных данных, интерпретация данных; Карпейчик Ю.С., Пивоварчик С.Н., Вахомчик Т.Г., Короткевич П.Е. – сбор и обработка биоматериала, подготовка текста к печати; Субоч Е.И., Портянко А.С. – обработка, редактирование, подготовка текста к печати.

Подана: 19.09.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: genelab.omr@gmail.com

Резюме

Введение. Жидкостная биопсия – это современный диагностический подход, направленный на идентификацию опухоль-специфичных маркеров в плазме крови. Основной проблемой при работе со свободными циркулирующими нуклеиновыми кислотами является их крайне низкая концентрация в кровотоке. Как правило, циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) составляет до 2,5% от общей фракции циркулирующей ДНК (несколько копий на 1 мл плазмы).

Актуальным направлением научных исследований в области жидкостной биопсии при злокачественных новообразованиях является поиск и разработка методов и подходов, позволяющих повысить чувствительность технологий детекции онкогенных вариантов в плазме крови. Одним из таких подходов может являться локальное облучение опухолевого очага, приводящее к массовому распаду опухолевых клеток и выбросу цоДНК в кровоток.

Цель. Изучить влияние локального облучения опухолевого очага на концентрацию цоДНК в плазме крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Материалы и методы. Материалом для исследования послужил биологический материал (опухолевая ткань, кровь) 50 пациентов с распространенной или метастатической формой НМРЛ, проходивших лечение на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2022 года по 2025 год. Всем пациентам была проведено облучение опухолевого очага в рамках стандартной радиотерапии (III стадия) или же разово в дозе 4 Гр (IV стадия). Образцы крови были забраны в следующие временные интервалы: до облучения, спустя 6, 12, 24 и 48 часов после первой дозы облучения. Количественный анализ фракции цоДНК с онкогенными вариантами в генах KRAS, EGFR, BRAF и метилированием промотора гена RASSF1 был выполнен методом цифровой капельной ПЦР.

Результаты. В исследование кинетики цоДНК включено 18 пациентов. До облучения цоДНК детектирована в плазме 14 пациентов (73,7%) с последующим ростом концентрации после облучения у 12 человек (85,7%). Статистически значимых различий в концентрациях цоДНК между временными интервалами забора биоматериала не обнаружено. При исследовании цоДНК 3 пациентов с НМРЛ, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне терапии EGFR-ингибиторами, при отрицательном результате теста на онкогенный вариант EGFR T790M в одном случае зафиксировано наличие данного варианта в цоДНК спустя 48 часов после разового локального облучения опухолевого очага (VAF=0,02%).

Заключение. Индукция выброса цоДНК в кровоток с помощью разового локального облучения опухолевого очага может являться одним из перспективных подходов к повышению диагностической чувствительности жидкостной биопсии. Однако, принимая во внимание значительную гетерогенность концентрации цоДНК в различные временные интервалы после облучения, необходимы дальнейшие исследования факторов, способных влиять на кинетику циркулирующих нуклеиновых кислот.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, облучение, циркулирующая опухолевая ДНК, цифровая капельная ПЦР, EGFR T790M

Smirnou S., Miadzvedz A., Pashkevich A., Karpeichyk Y., Pivavarchyk S., Vakhomchyk T., Karatkevich P., Subach H., Portyanko A.✉

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Induction of Circulating Tumor DNA Release into the Bloodstream through Local Irradiation of the Tumor Site in Patients with Small Cell Lung Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Smirnou S. – research concept, data analysis, editing; Miadzvedz A., Pashkevich A. – data analysis, data interpretation; Karpeichyk Y., Pivavarchyk S., Vakhomchyk T., Karatkevich P. – collection and processing of biological material, manuscript preparation for printing; Subach E., Portyanko A. – processing, editing, manuscript preparation for printing.

Submitted: 19.09.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: genelab.omr@gmail.com

Abstract

Introduction. Liquid biopsy is a popular diagnostic approach aimed at identifying tumor-specific markers in blood plasma. The main challenge when working with cell-free circulating nucleic acids is their extremely low concentration in the bloodstream. Typically, circulating tumor DNA (ctDNA) accounts for up to 2.5% of the total cell-free DNA fraction (a few copies per 1 ml of plasma).

An important area of scientific research in the field of liquid biopsy for malignant tumors is the search for and development of methods and approaches that can improve the sensitivity of detecting oncogenic variants in blood plasma. One of the such approach may be local tumor site irradiation, leading to massive tumor cell destruction and the release of ctDNA into the bloodstream.

Purpose. To study the effect of local tumor site irradiation on the concentration of ctDNA in the blood plasma of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods. The study utilized biological materials (tumor tissue, blood) from 50 patients with advanced or metastatic NSCLC treated at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus from 2022 to 2025. All patients received tumor site irradiation as a part of standard radiotherapy (Stage III), or a single dose of 4 Gy (Stage IV). Blood samples were collected at the following time points: before irradiation, and 6, 12, 24, and 48 hours after the first irradiation dose. Quantitative analysis of the ctDNA fraction containing oncogenic variants in the KRAS, EGFR, BRAF genes, and methylation of the RASSF1 gene promoter was performed using digital droplet PCR.

Results. The kinetics of ctDNA was studied in 18 patients. Before irradiation, ctDNA was detected in the plasma of 14 patients (73.7%), with a subsequent increase in concentration after irradiation in 12 patients (85.7%). No statistically significant differences in ctDNA concentrations were found between the sampling time points. In three NSCLC patients with disease progression on EGFR-inhibitor therapy and negative test results for the EGFR T790M oncogenic variant, in one case, the presence of this variant was detected in ctDNA 48 hours after a single local tumor irradiation (VAF = 0.02%).

Conclusion. The induction of ctDNA release into the bloodstream via a single local tumor site irradiation may be a promising approach to enhance the diagnostic sensitivity of liquid biopsy. However, considering the significant heterogeneity of ctDNA concentration across different time intervals after irradiation, further studies are needed to investigate factors that can influence the kinetics of circulating nucleic acids.

Keywords: non-small cell lung cancer, irradiation, circulating tumor DNA, digital droplet PCR, EGFR T790M

■ ВВЕДЕНИЕ

Жидкостная биопсия – это современный диагностический подход, направленный на идентификацию опухоль-специфичных маркеров в плазме крови. Ключевыми преимуществами метода являются его неинвазивный характер, а также возможность учета опухолевой гетерогенности [1].

Основными технологиями детекции циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) являются цифровая ПЦР и секвенирование нового поколения. Несмотря на их высокую аналитическую чувствительность (до 0,01%), многие опухоли (глиомы, рак почки, рак щитовидной железы и др.) характеризуются низкой способностью выделять цоДНК в кровоток, в особенности на ранних стадиях канцерогенеза [2]. Исследование цоДНК таких злокачественных новообразований требует применения высокочувствительных методов диагностики (ультраглубокое секвенирование, Beaming-PCR и др.) [3, 4].

В настоящее время жидкостная биопсия не в состоянии полностью заменить классическую биопсию для получения достоверных результатов о молекулярно-генетическом профиле опухоли, что отражено в современных рекомендациях по лечению злокачественных новообразований легких [5]. Существующая вероятность ложноотрицательного результата тестирования предполагает необходимость исследования тканевого материала.

Одним из основных направлений научных исследований в области жидкостной биопсии является разработка новых методов и подходов, позволяющих детектировать низкие количества цоДНК. Такими примерами являются исследование больших объемов плазмы крови (8–20 мл) и увеличение кратности покрытия NGS-секвенирования.

В качестве альтернативного подхода может быть использовано облучение опухолевого очага для индукции выброса цоДНК в кровоток, вызванного массивным разрушением опухолевых клеток.

В исследовании Viktoriya Kim и соавт., изучавших влияние радиотерапии на индукцию выброса цоДНК у 26 пациентов с увеальной меланомой и отсутствием цоДНК в плазме крови до начала лечения, было обнаружено, что после окончания терапии цоДНК детектировалась в 8 (31%) случаях. Частота аллельной фракции, по данным авторов, составила 0,25–2% [6].

Схожие результаты были получены и в работе Walls и соавт., изучавших кинетику цоДНК во время радиотерапии у пациентов с НМРЛ. Концентрация цоДНК была измерена до проведения лечения, а также спустя 72 часа и 7 дней с момента его начала. Было обнаружено повышение концентрации цоДНК в плазме крови через 72 часа с момента проведения 1-го курса радиотерапии и последующее ее снижение [7].

В исследовании Jae Myoung Noh и соавт. было обнаружено, что радиотерапия повышает диагностическую чувствительность детекции варианта NRAS Q61K в образцах плазмы крови ксенографтных моделей рака легкого в 4,5 раза. При этом важно отметить, что при дозе 6 Гр повышался только уровень цоДНК, но не свободной циркулирующей ДНК. Анализ кинетики цоДНК в образцах крови 11 пациентов с раком легкого, проведенный этой же группой исследователей, выявил 2-кратное повышение уровня цоДНК через 24–48 часов с момента начала радиотерапии в 10 (91%) случаях [8].

Екатериной Кулигиной и соавт., изучавшими концентрацию цоДНК в серийных образцах плазмы крови пациентов с колоректальным раком после проведения радиотерапии во временные промежутки (до облучения, через 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72 и 96 часов после начала терапии), было обнаружено повышение уровня цоДНК у 5 из 9 пациентов (55,6%) [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние локального облучения опухолевого очага на концентрацию цоДНК в плазме крови пациентов с НМРЛ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 50 пациентов с НМРЛ III–IV стадии заболевания, проходивших лечение на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2022 по 2025 год. Всем пациентам была проведена облучение опухолевого очага в рамках стандартной радиотерапии (III стадия) или же разово в дозе 4 Грей (IV стадия). Исследование было одобрено этическим комитетом.

Онкогенные варианты в генах KRAS, EGFR, BRAF, метилирование промотора гена RASSF1A были обнаружены в 26 случаях (52%). В исследование кинетики цоДНК было включено 18 из 26 пациентов, их клинические характеристики представлены в табл. 1.



Таблица 1
Характеристики пациентов, включенных в исследование кинетики цоДНК после локального облучения опухолевого очага
Table 1

Characteristics of patients included in the study of ctDNA kinetics after local tumor irradiation

№	Гистологический тип	Стадия	TNM	Мишень цоДНК
1	Аденокарцинома	4	T2N3M1	RASSF1 met
2	Аденокарцинома	3	T3N2M0	BRAF V600E
3	Аденокарцинома	4	T2N2M1	KRAS
4	Аденокарцинома	4	T4N0M1	KRAS
5	Аденокарцинома	3	T3N3M0	BRAF V600E
6	Аденокарцинома	4	T3N2M1	KRAS
7	Аденокарцинома	4	T2N2M1	EGFR L858R
8	Аденокарцинома	4	TxNxM1	EGFR del
9	Аденокарцинома	4	T4N2M1	EGFR L858R
10	Аденокарцинома	2	T2N0M0	EGFR del
11	Аденокарцинома	3	T4N3M0	EGFR del
12	Аденокарцинома	4	T4N2M1	EGFR del
13	Аденокарцинома	4	T3N0M1	EGFR del
14	Аденокарцинома	4	T2N0M1	RASSF1 met
15	Аденокарцинома	4	T3N1M1	KRAS
16	Плоскоклеточный рак	4	T3N3M1	RASSF1 met
17	Плоскоклеточный рак	3	T3N2M0	RASSF1 met
18	Плоскоклеточный рак	4	T4N2M1	RASSF1 met

У трех пациентов с наличием онкогенного варианта в гене EGFR (№ 8, 12, 13) за время проведения исследования было зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне терапии EGFR-ингибиторами. Исследование плазмы крови на момент прогрессирования показало отсутствие в кровотоке цоДНК с мутацией резистентности EGFR T790M. Всем пациентам было проведено дополнительное исследование плазмы крови на наличие данной мутации после разового локального облучения опухоли.

Забор и обработка образцов плазмы крови. Не менее 10 мл крови было забрано в каждый из следующих временных интервалов: до облучения, спустя 6, 12, 24 и 48 часов после первой дозы облучения. Забор крови осуществлялся в пробирки с ЭДТА. Образцы плазмы крови были получены не позже 2 часов после забора крови путем двухстадийного центрифугирования (350 g / 15 минут и последующие 16 000 g / 10 минут при комнатной температуре). Супернатант был аликвотирован в пробирки 2 мл и помещен на хранение при –70 °С до момента использования. Выделение цоДНК проводили с использованием набора реагентов MagListo cfDNA kit (Bioier, Корея) из объема 2 мл, согласно инструкции производителя. Концентрация выделенной цоДНК измерялась спектрофлуориметрически с использованием набора реагентов Equalbit HS dsDNA Assay kit (Vazyme, США), среднее значение составило 0,32 нг/мкл.

Цифровая капельная ПЦР. Количественный анализ фракции цоДНК с онкогенными вариантами в генах KRAS, EGFR, BRAF и метилированием промотора гена

RASSF1A был проведен с использованием систем цифровой капельной ПЦР QX200/QX600 (Bio-Rad, США). Все исследования проводились в дублях с использованием мастер-миксов и готовых наборов реагентов (EGFR del19, EGFR T790M, KRAS screen kit) согласно инструкции производителя (Bio-Rad, США), а также с использованием кастомных олигонуклеотидов и подобранных условий ПЦР для вариантов BRAF V600E, EGFR L858R, RASSF1A met (могут быть предоставлены по запросу). Используемый объем ДНК для реакции составил не менее 8 мкл, общий объем реакционной смеси 22–24 мкл. Каждая постановка включала не менее 3 образцов отрицательного контроля (вода). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения QX Manager Software 2.1. Standard Edition (Bio-Rad, США). Информативными считались все реакции с 3 и более каплями, содержащими целевую ДНК-мишень, при отсутствии в отрицательных контролях положительных сигналов выше порогового уровня.

Статистический анализ данных. Количественные данные представлены в виде медиан, для их сравнения использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Для анализа частот встречаемости качественных признаков в двух группах использован точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Анализ проведен с использованием набора софта «Статистика 10.0».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До облучения цодНК детектирована в плазме 14 из 18 пациентов (73,7%) с последующим ростом концентрации после облучения у 12 человек (85,7%), минимально с нуля до 0,11 копий/мкл, а максимально – в 20,4 раза (медиана в 1,9 раза). Концентрация цодНК (медиана) в различные временные интервалы после облучения представлена на рис. 1.

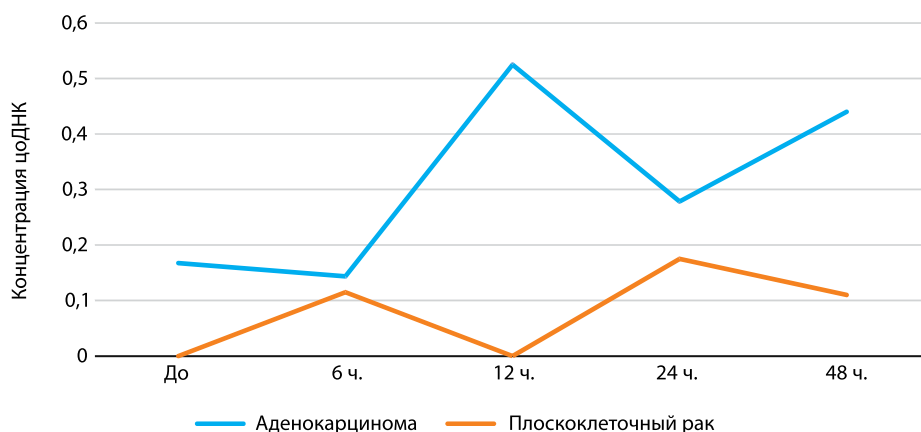


Рис. 1. Медиана концентрации цодНК (копий/мкл) у пациентов с НМРЛ в различные временные интервалы после проведения локального облучения

Fig. 1. Median concentration of ctDNA (copies/ μ L) in patients with NSCLC at various time intervals after local irradiation

Таблица 2
Концентрации цоДНК (копий/мкл) у пациентов с НМРЛ в различные временные интервалы после проведения локального облучения
Table 2
Concentration of ctDNA (copies/ μ L) in patients with NSCLC at various time intervals after local irradiation

№	До	6	12	24	48
1	0,93	0,526	1,71	0,365	0,546
2	0,169	0,178	0,105	0,277	0,334
3	0,52	0,098	0,425	0,756	1,48
4	0,25	0,34	0,69	0,72	0,83
5	0,12	0,19	1,8	1	1
6	0,166	0,067	0,208	0,135	0,24
7	3,61	1,72	4,04	1,28	2,85
8	0,03	0,295	0,625	0,237	0,614
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0,649	0,109	0,086	0,058	0,225
13	77,1	33,1	119	142	43,5
14	0,14	0,07	0,69	0,28	0
15	0,19	1,4	1,1	0,44	0,19
16	0,21	0,115	0	0,175	0,11
17	0	0,23	0	0,185	0,265
18	0	0,11	0	0	0,11

Изменения в концентрации цоДНК в различные временные интервалы после проведения облучения представлены в табл. 2.

Статистически значимых различий в концентрациях цоДНК между различными временными интервалами забора биоматериала не обнаружено.

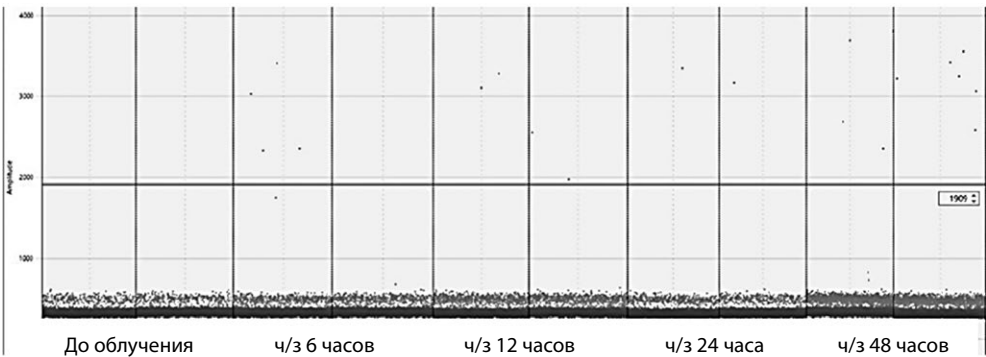


Рис. 2. Результат тестирования цоДНК, выделенной из серийных образцов плазмы пациента № 8 (мишень EGFR T790M)
Fig. 2. Test result of circulating tumor DNA (ctDNA) extracted from serial plasma samples of a patient №8 (target EGFR T790M)

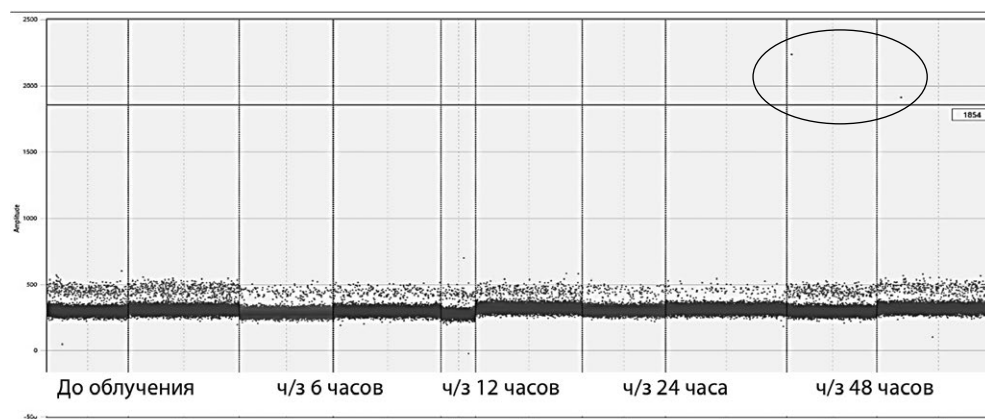


Рис. 3. Результат тестирования цоДНК, выделенной из серийных образцов плазмы пациента № 12 (мишень EGFR T790M)

Fig. 3. Test result of circulating tumor DNA (ctDNA) extracted from serial plasma samples of a patient № 12 (target EGFR T790M)

При исследовании цоДНК пациентов № 8, 12 и 13 на наличие онкогенного варианта T790M в гене EGFR в трех случаях вариант не детектировался в образцах плазмы крови до облучения.

У пациента № 13 обнаружена цоДНК с мутацией EGFR T790M в плазме крови до облучения при повторном заборе материала спустя месяц после проведенного исследования. Данная особенность встречается в нашей практике впервые, однако упоминается в литературных данных, что указывает на важность повторного забора биоматериала для исследования спустя определенный временной промежуток при отрицательном результате исследования [10].

У пациента № 8 через 48 часов после проведения облучения вариант EGFR T790M обнаружен с VAF 0,02%. Во временные интервалы 6, 12 и 24 часа также отмечены положительные сигналы целевого продукта амплификации, однако в количестве ниже порогового уровня. Стоит отметить, что данному пациенту при прогрессировании заболевания также была проведена биопсия опухолевого очага, исследование которой не выявило наличия онкогенного варианта EGFR T790M. Таким образом, исследование цоДНК в данном случае являлось более информативным подходом к диагностике мутаций вторичной резистентности на фоне терапии EGFR-ингибиторами.

Пациент № 12 характеризовался отрицательным результатом исследования во все временные промежутки. Вместе с тем во временной интервал 48 часов после облучения были обнаружены единичные положительные сигналы целевого продукта амплификации в количестве ниже порогового уровня.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукция выброса цоДНК в кровотоки с помощью разового локального облучения опухолевого очага может являться одним из перспективных подходов к повышению диагностической чувствительности жидкостной биопсии у пациентов с НМРЛ. Несмотря на то, что наиболее высокая концентрация цоДНК отмечена через 12

и 48 часов с момента облучения, исследованная выборка пациентов характеризуется значительной гетерогенностью уровней цоДНК в различные временные интервалы. Необходимы дальнейшие исследования факторов, способных влиять на кинетику циркулирующих нуклеиновых кислот.

Исследование проведено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (БРФФИ) в рамках договора № M23PHФ-131.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shields M.D., Chen K., Dutcher G. et al. Making the Rounds: Exploring the Role of Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Non-Small Cell Lung Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(16). doi: 10.3390/ijms23169006
2. Kuligina E., Yanus G., Imyaninov E. Improvement of the sensitivity of circulating tumor DNA-based liquid biopsy: current approaches and future perspectives. *Explor Target Antitumor Ther*. 2025;8(6). doi: 10.37349/etat.2025.1002333
3. García-Foncillas J., Alba E., Aranda E. et al. Incorporating BEAMing technology as a liquid biopsy into clinical practice for the management of colorectal cancer patients: an expert taskforce review. *Ann Oncol*. 2017;28(12):2943–2949.
4. Gong B., Deveson I., Mercer T. et al. Ultra-deep sequencing data from a liquid biopsy proficiency study demonstrating analytic validity. *Scientific Data*. 2022;9. doi: 10.1038/s41597-022-01276-8
5. Rolfo C., Mack P., Scagliotti G. et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of Thoracic oncology*. 2021;16(10):1647–1662.
6. Kim V., Guberina M., Bechrakis N. et al. Release of Cell-Free Tumor DNA in the Plasma of Uveal Melanoma Patients Under Radiotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(13). doi: 10.1167/iovs.64.13.35
7. Walls G., McConnell L., McAleese J. et al. Early circulating tumour DNA kinetics measured by ultra-deep next-generation sequencing during radical radiotherapy for non-small cell lung cancer: a feasibility study. *Radiat Oncol*. 2020;15(132). doi: 10.1186/s13014-020-01583-7
8. Noh J., Kim Y., Lee H. et al. Targeted Liquid Biopsy Using Irradiation to Facilitate the Release of Cell-Free DNA from a Spatially Aimed Tumor Tissue. *Cancer Res Treat*. 2022;54(1):40–53.
9. Kuligina E., Moiseyenko D., Belukhin S. Tumor irradiation may facilitate the detection of tumor-specific mutations in plasma. *World J Clin Oncol*. 2021;12(12):1215–1226.
10. Filipits M., Kainz V., Sebek V. et al. Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation Testing in Non-Small Cell Lung Cancer: An International Collaborative Study to Assess Molecular EGFR T790M Testing in Liquid Biopsy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13). doi: 10.3390/cancers15133528



Тилляшайхов М.Н.¹, Рахимов Н.М.², Шаханова Ш.Ш.³✉

¹ Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

² Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Скрининг саркопении у онкологических пациентов: интерпретация биомаркеров

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Тилляшайхов М.Н.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Рахимов Н.М.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Шаханова Ш.Ш.

Подана: 21.08.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: shaxnoza.medic@gmail.com

Резюме

Введение. Саркопения является одним из частых осложнений у онкологических пациентов, сопровождается системным воспалением, нутритивной недостаточностью и катаболизмом мышечной ткани, снижает эффективность терапии и ухудшает прогноз.

Цель. Стандартизация комплексного подхода к диагностике саркопении на основе оценки биомаркеров воспаления.

Материалы и методы. Обследованы 188 пациентов с различными злокачественными новообразованиями (2022–2025 гг.). Анализировались уровни миоглобина, IL-6, тропонина I, С-реактивного белка (СРБ), альбумина, преальбумина, креатинина и мочевины. Статистическая обработка включала расчет средних значений, медиан и корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты. Наиболее высокие уровни катаболических и воспалительных маркеров выявлены при опухолях поджелудочной железы, печени, легкого и распространенном колоректальном раке, что сопровождалось гипоальбуминемией и снижением преальбумина. Корреляционный анализ показал положительные связи IL-6 с СРБ ($r=0,53$; $p<0,001$) и миоглобина с тропонином I ($r=0,42$; $p<0,001$), а также обратные корреляции с белковыми показателями.

Закключение. Комплексная лабораторная оценка биомаркеров обладает высокой диагностической значимостью при саркопении у онкопациентов и может использоваться для раннего выявления пациентов группы риска и индивидуализации нутритивной коррекции.

Ключевые слова: саркопения, онкологические пациенты, миоглобин, интерлейкин-6, тропонин I, С-реактивный белок, альбумин, нутритивный статус

Tillyashaykhov M.¹, Rakhimov N.², Shakhanova Sh.³✉

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology,
Tashkent, Uzbekistan

² Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Screening of Sarcopenia in Cancer Patients: Interpretation of Biomarkers

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, data collection, processing, manuscript writing – Tillyashaykhov M.; study concept and design, editing, data processing, manuscript writing – Rakhimov N.; study concept and design, editing, data collection, manuscript writing – Shakhanova Sh.

Submitted: 21.08.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: shaxnoza.medic@gmail.com

Abstract

Introduction. Sarcopenia is a frequent complication in cancer patients, associated with systemic inflammation, nutritional deficiency, and muscle catabolism. It reduces treatment efficacy and worsens prognosis.

Purpose. To standardize a comprehensive approach to sarcopenia diagnosis in oncology patients using inflammatory biomarkers.

Materials and methods. A total of 188 patients with various malignancies (2022–2025) were examined. Laboratory assessment included myoglobin, interleukin-6 (IL-6), troponin I, C-reactive protein (CRP), albumin, prealbumin, creatinine, and urea. Statistical analysis comprised mean and median values and Pearson's correlation.

Results. The highest catabolic and inflammatory marker levels were observed in pancreatic, hepatic, pulmonary, and advanced colorectal cancers, along with hypoalbuminemia and reduced prealbumin. Correlation analysis revealed positive associations between IL-6 and CRP ($r=0.53$; $p<0.001$), myoglobin and troponin I ($r=0.42$; $p<0.001$), and inverse correlations with protein metabolism indicators.

Conclusion. Comprehensive biomarker assessment has high diagnostic value in sarcopenia among oncology patients and may be used for early risk identification and individualized nutritional strategies.

Keywords: sarcopenia, oncology patients, myoglobin, interleukin-6, troponin I, C-reactive protein, albumin, nutritional status

■ ВВЕДЕНИЕ

Саркопения, характеризующаяся прогрессирующей потерей мышечной массы и функции, является одним из наиболее значимых осложнений онкологических заболеваний, встречающимся у 15–50% пациентов в зависимости от локализации опухоли и стадии заболевания. Синдром саркопии у онкопациентов представляет собой важную область исследования с учетом его влияния на клинические результаты и общую выживаемость пациентов. В 2020 г. в статье Kałędkiewicz, Milewska, Panczyk

и Szostak-Węgierek обсуждается высокая распространенность саркопенического ожирения у женщин в постменопаузе с историей рака молочной железы.

Некоторые авторы провели систематический обзор и метаанализ, исследуя влияние саркопении на краткосрочные и долгосрочные исходы у пациентов с раком легкого. Они выявили, что саркопения, оцененная с помощью диагностических инструментов, значительно влияет на послеоперационные осложнения и общую выживаемость, что подтверждает необходимость ранней диагностики и интервенций для улучшения клинических исходов (Kawaguchi et al., 2021). Недавнее исследование в 2023 г. также подчеркивает важность саркопении в контексте эзофагэктомии для пациентов с раком пищевода. Авторы отмечают, что саркопения может привести к ухудшению послеоперационных результатов из-за повышенного риска инфекций и физической инвалидности. Метаболические эффекты и хроническое воспаление, связанные с раком, способствуют кахексии и потере веса, что еще больше усложняет клиническую картину (Park et al., 2023).

Саркопения – это прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, характеризующееся снижением мышечной массы, силы и функциональности. В онкологической практике саркопения становится одной из наиболее значимых проблем, особенно среди пациентов с распространенными и агрессивными формами рака.

По данным современных исследований, саркопения увеличивает риск летального исхода у онкологических пациентов на 40–70%, существенно снижая выживаемость независимо от стадии заболевания. Кроме того, у пациентов с саркопенией наблюдается снижение эффективности противоопухолевой терапии на 25–30%, что связано с повышенной токсичностью лечения и сниженной переносимостью химио- и лучевой терапии.

Несмотря на высокую клиническую значимость саркопении у онкологических пациентов, до настоящего времени отсутствуют единые стандарты ее диагностики и ведения в онкологической практике, что затрудняет своевременное выявление и адекватное лечение данного состояния. Это подчеркивает необходимость разработки и внедрения эффективных алгоритмов скрининга, а также интеграции оценки мышечной массы и функции в рутинное обследование онкологических пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартизация комплексного подхода к диагностике саркопении при онкологических заболеваниях с использованием современных инструментальных методов и биомаркеров.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 188 пациентов с различными онкологическими заболеваниями, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении на базе Самаркандского областного межрегионального хосписа и Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии с марта 2022 по март 2025 г. Включение пациентов осуществлялось на основе наличия клинических признаков потери мышечной массы, жалоб на слабость, утомляемость, а также в рамках рутинного скрининга саркопении при постановке диагноза злокачественного новообразования.

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз злокачественного новообразования;
- возраст ≥ 18 лет.

Критерии исключения:

- наличие прогрессирующих неврологических заболеваний;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность;
- пациенты в терминальной стадии ($\text{ECOG} \geq 4$).

Методы лабораторной оценки биомаркеров при саркопении у онкологических пациентов

Материал для исследования: для комплексной оценки биомаркеров саркопении у онкологических пациентов осуществлялся забор венозной крови натощак в утренние часы (между 7:00 и 9:00) после ночного отдыха. Забор проводился в условиях процедурного кабинета с соблюдением стандартных правил асептики и антисептики. Для исследования применяли вакуумные системы с гелем и ЭДТА, а также специальные пробирки для биохимических и иммунологических анализов.

Обработка биологического материала: после взятия кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10–15 мин для получения сыворотки или плазмы. Полученные образцы немедленно анализировали или замораживали при $-20 \dots -80$ °C для последующего исследования, чтобы предотвратить деградацию белков и цитокинов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Миоглобин – это кислородсвязывающий белок, содержащийся преимущественно в скелетных и сердечных мышцах, участвующий в транспорте и депонировании кислорода в мышечных волокнах. Его высвобождение в системный кровоток происходит при повреждении или деструкции мышечной ткани. Клиническая значимость в онкологии: у онкологических пациентов саркопения часто развивается на фоне прогрессирующей потери мышечной массы, хронического воспаления, метаболических нарушений и токсических эффектов противоопухолевой терапии (например, антрациклины, цисплатин). Миоглобин при этом становится маркером интенсивности катаболизма и разрушения мышечной ткани. Миоглобин определяли с помощью флуоресцентного иммуноанализатора (FIA METER PLUS (FS-113)) с использованием сертифицированных наборов (Finecare Wondfo (Rapid Quantitative Test)).

Анализ проводили в соответствии с инструкцией производителя, регистрацию оптической плотности осуществляли на микропланшетном фотометре ($\lambda=450$ нм).

Норма: мужчины – 25–72 нг/мл, женщины – 25–58 нг/мл.

Повышение в 1,5–3 раза более ассоциировано с выраженной мышечной деструкцией и высоким риском саркопении (уровень >150 нг/мл – неблагоприятный прогноз).

Миоглобин – не полностью специфичен для саркопении, поэтому его интерпретацию всегда проводят в комплексе с другими биомаркерами (ИЛ-6, СРБ, альбумин и др.) и клинико-инструментальными данными.

В табл. 1 представлены показатели уровня миоглобина у 188 пациентов с различной локализацией злокачественных новообразований. Анализ включал определение средних значений, стандартного отклонения (SD), медианы, максимальных

Таблица 1
Показатели миоглобина у пациентов с различной локализацией опухолей (n=188)
Table 1
Myoglobin levels in patients with different tumor locations (n=188)

Локализация опухоли	n	Средний миоглобин (нг/мл)	SD	Медиана	% выше нормы	Max (нг/мл)
Рак поджелудочной железы	15	139,2	54,6	132	7 (46,7%)	258
Рак легкого	18	122,5	42,1	118	8 (44,4%)	205
Рак желудка	32	112,7	36,9	110	12 (37,5%)	184
Гепатоцеллюлярная карцинома	10	128,9	47,8	122	5 (50,0%)	211
Распространенный колоректальный рак	17	119,8	40,6	114	7 (41,2%)	188
Рак молочной железы	22	81,3	27,5	78	3 (13,6%)	142
Колоректальный рак (ограниченные стадии)	14	74,9	19,1	74	2 (14,3%)	103
Рак шейки матки	12	79,5	21,2	75	2 (16,7%)	118
Рак простаты	10	73,2	16,3	71	1 (10,0%)	97
Лимфомы	13	94,8	28,5	92	3 (23,1%)	138
Рак щитовидной железы	6	60,1	10,5	62	0 (0%)	72
Рак почки (локализованный)	9	68,4	14,9	66	0 (0%)	89
Ранние стадии солидных опухолей	20	65,7	12,8	64	1 (5,0%)	89
Всего	188	98,6	39,5	94	51 (27,1%)	258

Примечания: SD – стандартное отклонение; медиана – медианное значение миоглобина; Max – максимальное зарегистрированное значение.

зарегистрированных уровней миоглобина, а также частоты превышения пороговых значений в зависимости от пола (для мужчин >72 нг/мл, для женщин >58 нг/мл). Наивысшие средние концентрации миоглобина отмечены у пациентов с раком поджелудочной железы (139,2±54,6 нг/мл), гепатоцеллюлярной карциномой (128,9±47,8 нг/мл), раком легкого (122,5±42,1 нг/мл) и распространенным колоректальным раком (119,8±40,6 нг/мл). В этих группах частота выявления значимого повышения миоглобина составляла от 41,2 до 50,0%, что может отражать выраженный катаболизм скелетной мускулатуры и высокую активность опухолевого процесса. Наименьшие значения миоглобина определялись у пациентов с раком щитовидной железы (60,1±10,5 нг/мл), локализованным раком почки (68,4±14,9 нг/мл) и при ранних стадиях солидных опухолей (65,7±12,8 нг/мл), где часто превышение нормы было минимальным или отсутствовало. Средние значения миоглобина для всей группы пациентов составили 98,6±39,5 нг/мл, медиана – 94 нг/мл, максимальный зарегистрированный уровень – 258 нг/мл. В целом увеличение концентрации миоглобина выше установленного порога наблюдалось у 27,1% всех обследованных.

Полученные результаты демонстрируют, что частота и выраженность повышения миоглобина тесно связаны с типом опухоли и степенью ее агрессивности. Повышенный уровень миоглобина может рассматриваться как дополнительный маркер мышечного катаболизма и риска развития саркопии у онкологических пациентов, особенно при опухолях с выраженным системным воспалением и прогрессирующим течением.



Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – это цитокин, играющий ключевую роль в системном воспалительном ответе, иммунорегуляции, активации острофазовых белков и регуляции метаболизма мышечной и жировой ткани. В контексте саркопении ИЛ-6 выступает мощным стимулятором протеолиза и ингибитором синтеза мышечного белка, способствуя развитию и прогрессированию мышечной атрофии. Повышение ИЛ-6 типично для пациентов с активным опухолевым процессом, кахексией и саркопенией. ИЛ-6 способствует катаболизму скелетной мускулатуры, снижению мышечной массы и силы, подавлению анаболических процессов. Высокие уровни ИЛ-6 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, ускоренным прогрессированием саркопении и ухудшением общей выживаемости. ИЛ-6 считается одним из важнейших биомаркеров кахексии, системного воспаления и мышечной деструкции у онкологических пациентов.

Оценку проводили с помощью флуоресцентного иммуноанализатора (FIA METER PLUS (FS-113)) с использованием сертифицированных наборов (Fineware Wondfo (Rapid Quantitative Test)).

Измерения осуществляли в микропланшетном формате с последующим расчетом концентрации по калибровочной кривой: норма <3,4 пг/мл; умеренное повышение 3,4–10 пг/мл; выраженное повышение >10 пг/мл.

В табл. 2 представлены показатели концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) у 188 пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей. Приведены средние значения, стандартное отклонение (SD), медиана, максимальные

Таблица 2
Уровень ИЛ-6 и частота саркопении у пациентов с различными злокачественными опухолями (n=188)

Table 2
IL-6 levels and sarcopenia incidence in patients with various malignant tumors (n=188)

Локализация опухоли	n	Средний ИЛ-6 (пг/мл)	SD	Медиана	% выше нормы*	Max (пг/мл)
Рак поджелудочной железы	15	24,1	11,2	23	13 (86,7%)	52
Рак легкого	18	19,8	10,2	18	14 (77,8%)	45
Рак желудка	32	16,5	8,3	15	20 (62,5%)	37
Гепатоцеллюлярная карцинома	10	22,1	12,1	20	8 (80,0%)	44
Распространенный колоректальный рак	17	18,0	7,6	16	12 (70,6%)	33
Рак молочной железы	22	10,4	5,1	10	7 (31,8%)	22
Колоректальный рак (ограниченные стадии)	14	8,7	3,4	8	4 (28,6%)	15
Рак шейки матки	12	9,5	4,1	9	4 (33,3%)	18
Рак простаты	10	8,2	3,7	8	3 (30,0%)	16
Лимфомы	13	13,9	7,4	12	7 (53,8%)	26
Рак щитовидной железы	6	6,2	2,5	6	1 (16,7%)	10
Рак почки	9	8,5	3,4	8	2 (22,2%)	13
Ранние стадии солидных опухолей	20	7,4	3,1	7	3 (15,0%)	12
Всего	188	14,3	9,1	12	80 (42,6%)	52

Примечания: * порог нормы ИЛ-6 <3,4 пг/мл; % выше нормы – число пациентов с ИЛ-6 выше порога; SD – стандартное отклонение.

зарегистрированные значения и частота превышения диагностического порога ($>3,4$ пг/мл) в каждой клинической группе.

Средний уровень IL-6 в общей когорте составил $11,5 \pm 7,8$ пг/мл (медиана – 10 пг/мл, максимальное значение – 46 пг/мл). Повышение концентрации IL-6 выше нормы отмечено у 68 пациентов (36,2%).

Наибольшие средние значения IL-6, медианные и максимальные уровни, а также максимальная частота превышения порога выявлены у пациентов с опухолями поджелудочной железы ($19,6 \pm 9,3$ пг/мл, 86,7%; max 46 пг/мл), гепатоцеллюлярной карциномой ($17,8 \pm 10,1$ пг/мл, 80,0%; max 41 пг/мл), раком легкого ($16,2 \pm 8,7$ пг/мл, 72,2%; max 42 пг/мл), а также при распространенном колоректальном раке ($14,9 \pm 6,2$ пг/мл, 64,7%; max 31 пг/мл).

В то же время у пациентов с опухолями молочной железы, шейки матки, простаты, щитовидной железы, почки, а также на ранних стадиях солидных новообразований средний уровень IL-6 был минимальным ($5,2$ – $8,6$ пг/мл) и частота превышения порога составляла менее 30%. Наименьшие показатели отмечены при раке щитовидной железы ($5,2 \pm 2,1$ пг/мл, 16,7%) и на ранних стадиях солидных опухолей ($6,1 \pm 2,6$ пг/мл, 15,0%).

Статистический анализ показал, что уровень IL-6 у пациентов с опухолями поджелудочной железы, печени, легких и распространенным колоректальным раком был достоверно выше, чем у пациентов с менее агрессивными опухолями и ранними стадиями ($p < 0,01$ по критерию Манна – Уитни). Наиболее высокая вариабельность концентрации IL-6 ($SD > 9$) также наблюдалась в группах с агрессивным и распространенным опухолевым процессом.

Полученные данные подчеркивают важность определения IL-6 как маркера воспаления и иммунного ответа, отражающего тяжесть опухолевого процесса и ассоциированного с более неблагоприятным прогнозом у ряда онкологических пациентов.

Тропонин I – это специфический белок, входящий в тропониновый комплекс поперечно-полосатой (скелетной и сердечной) мускулатуры. Его основная функция – регуляция процесса мышечного сокращения. В плазме крови тропонин I появляется при повреждении мышечных клеток, преимущественно кардиомиоцитов, но также при генерализованном повреждении скелетных мышц. Клиническое значение при саркопии у онкопациентов: у пациентов с онкологическими заболеваниями тропонин I становится важным биомаркером в ряде клинических ситуаций – маркер системного мышечного повреждения на фоне прогрессирующей саркопии, выраженной кахексии и протекающего катаболизма. Индикатор кардиотоксичности противоопухолевой терапии, например антрациклинов и других кардиотоксичных препаратов (доксорубин, трастузумаб). Повышенный уровень тропонина I может указывать на вовлечение как скелетных, так и сердечных мышц в патологический процесс, что усугубляет прогноз выживаемости.

Количественное определение выполнялось с помощью флуоресцентного иммуноанализатора (FIA METER PLUS (FS-113)) с использованием сертифицированных наборов (Finecare Wondfo (Rapid Quantitative Test)).

Результаты выражались в нг/мл: уровень $>0,04$ нг/мл рассматривался как патологический; норма $<0,04$ нг/мл; пограничные значения: $0,04$ – $0,12$ нг/мл – субклиническое повреждение, $0,12$ нг/мл – клинически значимое повреждение мышц (и/или кардиотоксичность).



Таблица 3
Показатели тропонина I у пациентов с различной локализацией опухолей (n=188)
Table 3
Troponin I levels in patients with different tumor locations (n=188)

Локализация опухоли	n	Средний тропонин I (нг/мл)	SD	Медиана	% выше нормы*	Max (нг/мл)
Рак поджелудочной железы	15	0,15	0,11	0,13	11 (73,3%)	0,49
Рак легкого	18	0,13	0,09	0,12	13 (72,2%)	0,38
Рак желудка	32	0,12	0,08	0,10	22 (68,8%)	0,35
Гепатоцеллюлярная карцинома	10	0,18	0,13	0,15	8 (80,0%)	0,49
Распространенный колоректальный рак	17	0,12	0,09	0,11	12 (70,6%)	0,34
Рак молочной железы	22	0,08	0,06	0,07	8 (36,4%)	0,25
Колоректальный рак (ограниченные стадии)	14	0,06	0,04	0,06	5 (35,7%)	0,16
Рак шейки матки	12	0,08	0,06	0,08	5 (41,7%)	0,19
Рак простаты	10	0,07	0,04	0,06	3 (30,0%)	0,16
Лимфомы	13	0,10	0,07	0,09	6 (46,2%)	0,23
Рак щитовидной железы	6	0,06	0,04	0,06	2 (33,3%)	0,12
Рак почки	9	0,07	0,04	0,07	2 (22,2%)	0,12
Ранние стадии солидных опухолей	20	0,06	0,04	0,06	2 (10,0%)	0,11
Всего	188	0,10	0,08	0,09	92 (48,9%)	0,49

Примечания: * порог нормы тропонина I <0,04 нг/мл; % выше нормы – количество пациентов с тропонином I выше этого порога; SD – стандартное отклонение.

В табл. 3 представлены показатели концентрации тропонина I у 188 пациентов с различной локализацией злокачественных опухолей. Для каждой клинической подгруппы приведены среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиана, максимальное зарегистрированное значение и доля пациентов с уровнем тропонина I, превышающим диагностический порог (>0,04 нг/мл).

В общей когорте средний уровень тропонина I составил 0,10±0,08 нг/мл (медиана – 0,09 нг/мл, максимальное значение – 0,49 нг/мл). Повышение концентрации тропонина I выше нормы зафиксировано у 92 пациентов (48,9%).

Наибольшие средние, медианные и максимальные значения тропонина I, а также наибольшая частота превышения порогового уровня выявлены у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (0,18±0,13 нг/мл, 80,0%; max 0,49 нг/мл), раком поджелудочной железы (0,15±0,11 нг/мл, 73,3%; max 0,49 нг/мл), раком легкого (0,13±0,09 нг/мл, 72,2%; max 0,38 нг/мл), а также при распространенном колоректальном раке (0,12±0,09 нг/мл, 70,6%; max 0,34 нг/мл).

В подгруппах пациентов с опухолями молочной железы, шейки матки, простаты, щитовидной железы, почки и при ранних стадиях солидных опухолей значения тропонина I оставались на минимальном уровне (0,06–0,08 нг/мл), а частота превышения нормы не превосходила 40%.

Статистический анализ показал, что средний уровень тропонина I в группах с опухолями печени, поджелудочной железы, легких и распространенным колоректальным раком был достоверно выше, чем в группах с менее агрессивными и локализованными опухолями ($p < 0,01$, критерий Манна – Уитни). Кроме того, максимальная вариабельность уровня тропонина I ($SD > 0,10$) отмечалась у пациентов с наиболее агрессивным и распространенным опухолевым процессом.

Выявленная частота повышения тропонина I у онкологических пациентов свидетельствует о частом вовлечении кардиального компонента и выраженности системного воспаления, что может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак и дополнительный критерий стратификации риска осложнений при проведении противоопухолевой терапии.

C-реактивный белок (СРБ) – это белок острой фазы воспаления, синтезируемый печенью в ответ на стимуляцию интерлейкином-6 (ИЛ-6) и другими провоспалительными цитокинами. СРБ является маркером системного воспаления и широко используется в клинической практике для оценки активности опухолевого процесса, инфекции и аутоиммунных состояний. Клиническое значение при саркопении у онкопациентов: повышение уровня СРБ отражает наличие активного воспалительного процесса, характерного для прогрессирующего опухолевого роста, кахексии и саркопении. Высокий уровень СРБ способствует ускоренному катаболизму мышечных белков, потере мышечной массы и ухудшению функционального состояния пациентов. СРБ считается одним из ключевых биомаркеров системного воспаления, тесно ассоциирован с риском развития и тяжестью саркопении.

Определяли методом флуоресцентного иммуноанализатора (FIA METER PLUS (FS-113)) с использованием сертифицированных наборов (Fineware Wondfo (Rapid Quantitative Test)).

Концентрация выражалась в мг/л: норма < 3 мг/л; умеренное воспаление $3-10$ мг/л; выраженное воспаление > 10 мг/л; критический уровень > 50 мг/л; значимость: СРБ > 10 мг/л – риск саркопении в 2,5 раза выше.

В табл. 4 представлены показатели уровня C-реактивного белка (СРБ) у 188 онкологических пациентов с различной локализацией опухолей. Для каждой клинической подгруппы приведены среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиана, максимальное зарегистрированное значение и частота превышения диагностического порога (> 5 мг/л).

В общей когорте средний уровень СРБ составил $10,3 \pm 6,8$ мг/л (медиана – 9 мг/л, максимальное значение – 42 мг/л). Повышение концентрации СРБ выше нормы отмечено у 99 пациентов (52,7%).

Наибольшие средние значения, медианы и максимальные уровни СРБ, а также максимальная частота превышения нормы выявлены у пациентов с опухолями поджелудочной железы ($19,2 \pm 8,7$ мг/л, 86,7%; max 42 мг/л), гепатоцеллюлярной карциномой ($18,8 \pm 9,1$ мг/л, 90,0%; max 41 мг/л), раком легкого ($17,5 \pm 7,9$ мг/л, 83,3%; max 38 мг/л), а также при распространенном колоректальном раке ($15,4 \pm 6,5$ мг/л, 76,5%; max 29 мг/л). Минимальные значения СРБ и частота превышения диагностического порога зафиксированы у пациентов с опухолями щитовидной железы ($4,1 \pm 1,8$ мг/л, 16,7%), локализованным раком почки ($4,9 \pm 1,9$ мг/л, 11,1%) и на ранних стадиях солидных опухолей ($4,5 \pm 2,0$ мг/л, 10,0%).



Таблица 4
Показатели С-реактивного белка у пациентов с различной локализацией опухолей
Table 4
C-reactive protein levels in patients with different tumor locations

Локализация опухоли	n	Средний СРБ (мг/л)	SD	Медиана	% выше нормы*	Max (мг/л)
Рак поджелудочной железы	15	19,2	8,7	18	13 (86,7%)	42
Рак легкого	18	17,5	7,9	16	15 (83,3%)	38
Рак желудка	32	13,6	6,2	12	24 (75,0%)	30
Гепатоцеллюлярная карцинома	10	18,8	9,1	18	9 (90,0%)	41
Распространенный колоректальный рак	17	15,4	6,5	14	13 (76,5%)	29
Рак молочной железы	22	8,5	4,1	8	8 (36,4%)	17
Колоректальный рак (ограниченные стадии)	14	6,2	3,2	6	4 (28,6%)	11
Рак шейки матки	12	7,1	3,7	7	4 (33,3%)	12
Рак простаты	10	6,0	2,5	6	3 (30,0%)	9
Лимфомы	13	10,7	4,6	10	6 (46,2%)	19
Рак щитовидной железы	6	4,1	1,8	4	1 (16,7%)	7
Рак почки	9	4,9	1,9	5	1 (11,1%)	7
Ранние стадии солидных опухолей	20	4,5	2,0	4	2 (10,0%)	6
Всего	188	10,3	6,8	9	99 (52,7%)	42

Примечания: * порог нормы СРБ <5 мг/л; % выше нормы – число пациентов с СРБ >5 мг/л; SD – стандартное отклонение.

Статистический анализ продемонстрировал, что уровень СРБ у пациентов с опухолями гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы, легкого и распространенным колоректальным раком был достоверно выше, чем в группах с менее агрессивными и локализованными опухолями ($p < 0,01$, критерий Манна – Уитни). Наибольшая вариабельность уровня СРБ ($SD > 8$) также наблюдалась в группах с агрессивным и распространенным опухолевым процессом.

Повышение концентрации СРБ отражает выраженный системный воспалительный ответ, который часто сопровождает прогрессирование опухолевого процесса, а также ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, снижением функционального статуса и увеличением риска осложнений у онкологических пациентов.

Альбумин, преальбумин, креатинин, мочевины являются важными лабораторными показателями для оценки нутритивного и белково-энергетического статуса, диагностики и мониторинга саркопении у онкологических пациентов. Их комплексная интерпретация в динамике позволяет выявлять пациентов с риском кахексии, своевременно корректировать нутритивную поддержку.

Биохимические показатели определяли на автоматических анализаторах колориметрическим методом (бромкрезоловый зеленый – для альбумина (норма 35–50 г/л, показатели <35 г/л указывают на белково-энергетическую недостаточность и риск саркопении), иммунотурбидиметрия – для преальбумина (норма 0,2–0,4 г/л (200–400 мг/л), снижение указывает на выраженную нутритивную недостаточность), ферментативный метод – для креатинина (норма: мужчины – 62–115 мкмоль/л,

женщины – 53–97 мкмоль/л; понижение возможно при выраженной мышечной дистрофии) и мочевины (норма 2,5–8,3 ммоль/л; изменения при саркопении связаны с белковым катаболизмом и состоянием почек)).

Стандартизация и контроль качества: все лабораторные исследования выполнялись с помощью флуоресцентного иммуноанализатора (FIA METER PLUS (FS-113)) с использованием сертифицированных наборов (Fineware Wondfo (Rapid Quantitative Test)). Калибровка оборудования и контрольные образцы проводились ежедневно, внутренняя и внешняя валидация результатов осуществлялась по стандартным протоколам. Все анализы выполнялись в течение 1 рабочего дня после взятия крови либо из замороженных образцов (при необходимости).

В табл. 5 представлены показатели белкового и азотистого обмена (альбумин, преальбумин, креатинин, мочевина) у 188 пациентов с различной локализацией злокачественных опухолей. Для каждой подгруппы указаны средние значения и стандартное отклонение (SD), а также частота отклонения показателей от референсных порогов.

Средний уровень альбумина в общей когорте составил $34,9 \pm 4,5$ г/л; снижение альбумина ниже 35 г/л отмечено у 71 пациента (37,8%). Наиболее выраженная гипоальбуминемия наблюдалась у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой ($31,8 \pm 5,1$ г/л, 80,0%), раком поджелудочной железы ($32,6 \pm 4,2$ г/л, 66,7%), легкого ($33,2 \pm 3,7$ г/л, 61,1%) и распространенным колоректальным раком ($33,9 \pm 3,9$ г/л, 58,8%). Минимальная частота сниженного альбумина выявлена у пациентов с раком щитовидной железы, почки и на ранних стадиях солидных опухолей (0%).

Преальбумин в среднем составлял 200 ± 46 мг/л; значения ниже 200 мг/л зарегистрированы у 63 (33,5%) пациентов, чаще всего при гепатоцеллюлярной карциноме (176 ± 32 мг/л, 70,0%), раке поджелудочной железы (183 ± 38 мг/л, 60,0%), легкого (189 ± 35 мг/л, 55,6%) и распространенном колоректальном раке (191 ± 39 мг/л, 52,9%).

Креатинин в целом по когорте – 93 ± 19 мкмоль/л; повышение более 100 мкмоль/л зафиксировано у 33 пациентов (17,6%), в основном при гепатоцеллюлярной карциноме (105 ± 24 мкмоль/л, 30,0%), раке легкого (98 ± 23 мкмоль/л, 27,8%), поджелудочной железы (94 ± 21 мкмоль/л, 26,7%) и распространенном колоректальном раке (97 ± 22 мкмоль/л, 23,5%).

Мочевина в общей группе – $7,8 \pm 2,0$ ммоль/л; повышение ($>8,0$ ммоль/л) отмечено у 43 пациентов (22,9%), наиболее часто у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой ($9,3 \pm 2,5$ ммоль/л, 50,0%), раком поджелудочной железы ($8,9 \pm 2,2$ ммоль/л, 46,7%), распространенным колоректальным раком ($8,5 \pm 2,1$ ммоль/л, 41,2%) и раком легкого ($8,2 \pm 1,9$ ммоль/л, 33,3%).

Статистический анализ показал, что у пациентов с опухолями гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы, легкого и распространенным колоректальным раком наиболее выражены нарушения белкового и азотистого обмена ($p < 0,01$ по критерию Манна – Уитни относительно локализованных опухолей и ранних стадий). Наиболее низкие значения альбумина и преальбумина и высокие значения креатинина и мочевины достоверно ассоциированы с более тяжелым течением, высокой степенью системного воспаления и низким нутритивным статусом.

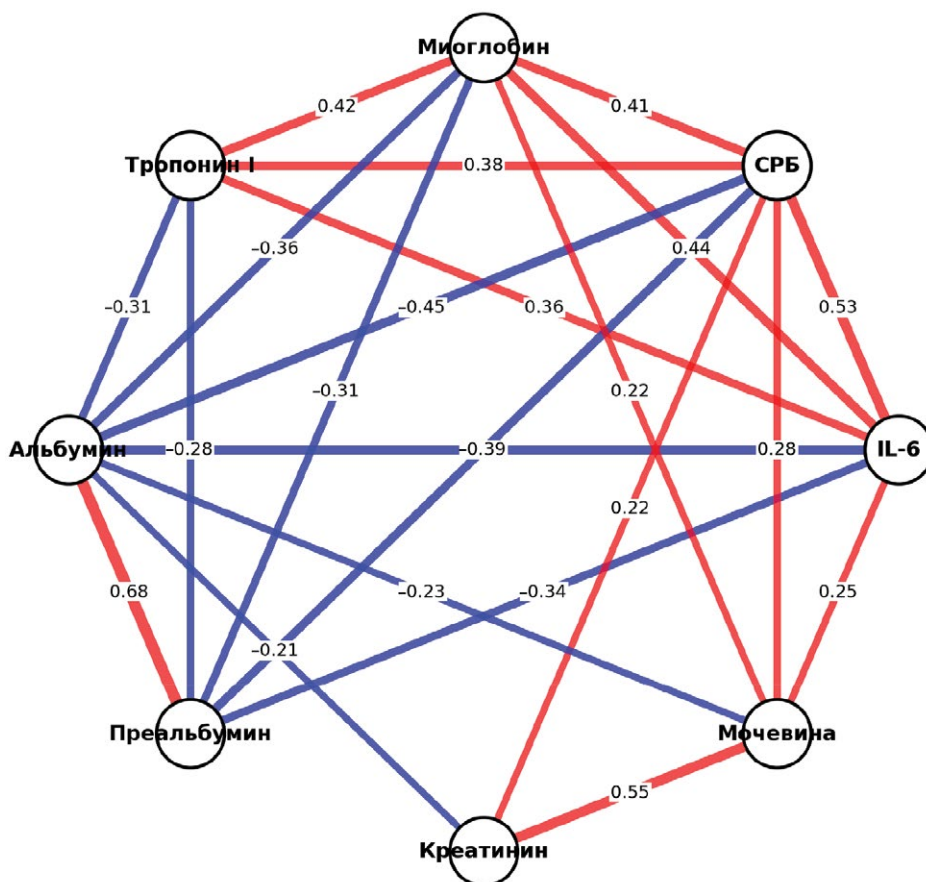
Выполнен корреляционный анализ между основными биохимическими маркерами (IL-6, С-реактивный белок, миоглобин, тропонин I, альбумин, преальбумин, креатинин, мочевина) у 188 пациентов с различными локализациями злокачественных



Таблица 5
Показатели альбумина, преальбумина, креатинина и мочевины у пациентов с различной локализацией опухолей (n=188)
Table 5
Albumin, prealbumin, creatinine, and urea levels in patients with different tumor locations (n=188)

Локализация опухоли	n	Альбумин, г/л Среднее±SD	% <35 г/л	Преальбумин, мг/л Среднее ±SD	% <200	Креатинин, мкмоль/л Среднее±SD	% >100	Мочевина, ммоль/л Среднее±SD	% >8,0
Рак поджелудочной железы	15	32,6±4,2	10 (66,7%)	183±38	9 (60,0%)	94±21	4 (26,7%)	8,9±2,2	7 (46,7%)
Рак легкого	18	33,2±3,7	11 (61,1%)	189±35	10 (55,6%)	98±23	5 (27,8%)	8,2±1,9	6 (33,3%)
Рак желудка	32	34,1±4,5	18 (56,3%)	194±41	15 (46,9%)	99±20	7 (21,9%)	8,1±2,0	9 (28,1%)
Гепатоцеллюлярная карцинома	10	31,8±5,1	8 (80,0%)	176±32	7 (70,0%)	105±24	3 (30,0%)	9,3±2,5	5 (50,0%)
Распространенный колоректальный рак	17	33,9±3,9	10 (58,8%)	191±39	9 (52,9%)	97±22	4 (23,5%)	8,5±2,1	7 (41,2%)
Рак молочной железы	22	36,1±4,2	5 (22,7%)	204±46	4 (18,2%)	90±18	2 (9,1%)	7,5±1,5	2 (9,1%)
Колоректальный рак (ограниченные стадии)	14	37,0±3,7	2 (14,3%)	212±49	2 (14,3%)	88±16	1 (7,1%)	7,2±1,3	1 (7,1%)
Рак шейки матки	12	35,8±3,5	2 (16,7%)	207±40	2 (16,7%)	85±15	1 (8,3%)	7,0±1,2	1 (8,3%)
Рак простаты	10	36,8±3,4	1 (10,0%)	215±43	1 (10,0%)	90±14	1 (10,0%)	7,1±1,4	1 (10,0%)
Лимфомы	13	34,9±3,8	4 (30,8%)	198±37	4 (30,8%)	92±15	2 (15,4%)	7,8±1,6	2 (15,4%)
Рак щитовидной железы	6	38,2±2,9	0 (0%)	222±52	0 (0%)	84±11	0 (0%)	6,8±1,0	0 (0%)
Рак почки (локализованный)	9	37,5±3,1	0 (0%)	225±48	0 (0%)	87±12	0 (0%)	7,0±1,1	0 (0%)
Ранние стадии солидных опухолей	20	37,9±3,0	0 (0%)	229±55	0 (0%)	86±13	0 (0%)	6,9±1,2	0 (0%)
Всего	188	34,9±4,5	71 (37,8%)	200±46	63 (33,5%)	93±19	33 (17,6%)	7,8±2,0	43 (22,9%)

Примечания: * альбумин <35 г/л – недостаточность питания; преальбумин <200 мг/л – белковый дефицит; креатинин >100 мкмоль/л – снижение почечной фильтрации; мочевины >8,0 ммоль/л – нарушение азотистого обмена / почечная дисфункция; SD – стандартное отклонение.



Корреляционный анализ биохимических маркеров у онкологических пациентов
Correlation analysis of biochemical markers in cancer patients

опухолей (см. рисунок). Расчет коэффициентов корреляции проводился с использованием критерия Пирсона (r). Статистическую значимость оценивали по двустороннему p -значению, критический уровень – $p < 0,05$.

По результатам анализа установлены следующие закономерности:

- Максимальные прямые корреляционные связи выявлены между альбумином и преальбумином ($r=0,68$; $p < 0,001$), креатинином и мочевиной ($r=0,55$; $p < 0,001$), ИЛ-6 и С-реактивным белком ($r=0,53$; $p < 0,001$), а также между миоглобином и тропонином I ($r=0,42$; $p < 0,001$).
- Значимые обратные корреляции установлены между С-реактивным белком и альбумином ($r=-0,45$; $p < 0,001$), ИЛ-6 и альбумином ($r=-0,39$; $p < 0,001$), С-реактивным белком и преальбумином ($r=-0,39$; $p < 0,001$), миоглобином и альбумином ($r=-0,36$; $p < 0,001$).

Для большинства пар коррелируемых показателей, отмеченных выше, статистическая значимость превышает установленный порог ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии тесных ассоциаций между воспалительными,

нутритивными и катаболическими маркерами у онкологических пациентов. В частности, выраженные положительные корреляции между IL-6 и С-реактивным белком, а также между миоглобином и тропонином I отражают сопряженность процессов воспаления и мышечного катаболизма. В то же время отрицательные корреляции между воспалительными маркерами и белковыми показателями указывают на роль системного воспаления в развитии нутритивной недостаточности.

Таким образом, выявленная структура взаимосвязей подтверждает патогенетическую значимость комплекса воспалительных и обменных нарушений при злокачественных новообразованиях, а также подчеркивает целесообразность комплексной лабораторной оценки для стратификации риска и индивидуализации терапии у данной категории пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное исследование биомаркеров саркопении у онкологических пациентов (n=188) показало, что сочетанное определение миоглобина, интерлейкина-6 (IL-6), тропонина I, С-реактивного белка, альбумина, преальбумина, креатинина и мочевины позволяет объективно оценивать степень мышечного катаболизма, выраженность системного воспаления и нутритивный статус пациентов.

Наиболее неблагоприятные профили выявлены у пациентов с агрессивными опухолями поджелудочной железы, печени, легкого и распространенным колоректальным раком, где фиксировались максимальные уровни воспалительных и катаболических маркеров (IL-6, СРБ, миоглобин, тропонин I) при одновременном снижении белково-энергетических показателей (альбумин, преальбумин). В этих же группах частота выявления лабораторных признаков саркопении и нутритивной недостаточности была наибольшей.

Корреляционный анализ подтвердил тесную взаимосвязь между воспалительными и катаболическими процессами: IL-6 положительно коррелировал с СРБ, миоглобин – с тропонином I, тогда как показатели белкового обмена (альбумин, преальбумин) имели обратные связи с воспалительными и катаболическими маркерами. Это указывает на единый патогенетический каскад, включающий системное воспаление, деструкцию мышечной ткани и снижение нутритивного статуса.

Таким образом, определение панели биомаркеров позволяет не только выявлять саркопению на ранних стадиях, но и прогнозировать ее влияние на течение онкологического заболевания, эффективность противоопухолевой терапии и общую выживаемость. Полученные данные подтверждают необходимость внедрения комплексного лабораторного скрининга саркопении в рутинную практику онкологических учреждений для своевременной стратификации риска и разработки персонализированных лечебно-профилактических стратегий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abe T., Loenneke J.P., Thibaud R.S., Loftin M., Ogawa M., Mitsuoka N. Ultrasound-derived thickness of muscle in older adults: age and sex differences. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(10):1369–1374. doi: 10.1038/s41430-018-0209-0
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
3. Fearon K., Strasser F., Anker S.D., Bosaeus I., Bruera E., Fainsinger R.L., et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7

4. Baracos V.E., Martin L., Korc M., Guttridge D.C., Fearon K.C.H. Sarcopenia in oncology: review and update. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 2):ii40–ii47. doi: 10.1093/annonc/mdy228
5. Muscaritoli M., Anker S.D., Argilés J., Aversa Z., Bauer J.M., Biolo G., et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document by several scientific societies. *Clin Nutr.* 2010;29(2):154–159. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004
6. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis (EWGSOP2). *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
7. Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Arai H., Kritchevsky S.B., Guralnik J., et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1148–1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9
8. Selivanova V.A., Yakovlev N.V., Moroz V.V., Marchenkov Yu.V., Alekseev V.G. Changes in hormonal and metabolic parameters in patients in critical condition. *Anesthesiology and Reanimatology.* 2012;(4):50–54. (in Russian)
9. Kopchak M.V., Pererva O.L., Khomyak I.V., Duvalko V.N., Shevchenko G.N., Davydenko N.G., Kopchak K.V. Sarcopenia as a predictor of postoperative complications in patients with subglottic adenocarcinoma. *Surgery of Ukraine.* 2018;(1):50–54. (in Ukrainian)
10. Matoković T. Pharmacoeconomic analysis of therapeutic options in cancer-induced cachexia. 2018.
11. Gameeva V.E., Khoronenko E.V., Shemetova M.M. Nutritional deficiency and therapy of cancer patients: a modern view of the problem. *Bulletin of New Medical Technologies.* 2020;27(3):184–191. doi: 10.24412/2075-4094-2020-3-184-191. (in Russian)
12. Kałędkiewicz E., Milewska M., Panczyk M., Szostak-Węgierek D. The prevalence of sarcopenic obesity in postmenopausal women with a history of breast cancer depending on adopted methodology: a case–control study. *Nutrients.* 2020;12(3):785. doi: 10.3390/nu12030785
13. Shakhanova S., Rakhimov N. Survival rate of patients with melanoma of the skin depending on the duration of pregnancy, stage of the disease and termination of pregnancy. *Eurasian J Oncol.* 2024;12(2):23. doi: 10.34883/P1.2024.12.2.023
14. Rakhmatova M., Shakhanova S., Nazarova J., Azizova F., Astanakulov D., Akramov G., Mirametova N. Brain tumor information retrieval system for brain tumor diagnosis. *Health Leadership and Quality of Life.* 2024 Dec 30; [epub ahead of print]. doi: 10.56294/hl2024.179



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.017>



Багирова Ш.Г.✉, Сафарова С.И., Абдиева С.В., Керимова Г.И., Гиблалиева Н.Г.,
Джафарова И.У.

Онкологическая клиника Азербайджанского медицинского университета,
Баку, Азербайджан

Полипы шейки матки и методы их комплексного лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор литературы – Багирова Ш.Г., Сафарова С.И.; сбор материала – Абдиева С.В., Керимова Г.И.; обработка результатов, редактирование текста – Багирова Ш.Г., Гиблалиева Н.Г.; подготовка текста к публикации – Сафарова С.И., Джафарова И.У.

Подана: 30.06.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: Shalala.bagirova78@mail.ru, ssafarova@amu.edu.az, abdiyevasevinc625@gmail.com, kerimovagunew@gmail.com, nurasg1981@gmail.com, q-Dr.caforova@gmail.com

Резюме

Введение. Фоновые процессы составляют 80–85% патологий шейки матки. К ним относятся эрозии, псевдоэрозии, лейкоплакия и полипы. Диагностика и лечение этих заболеваний широко используются в практическом здравоохранении.

Цель. Изучение фоновых состояний у женщин с полипами шейки матки и оценка результатов комплексного диагностического подхода в лечении данного контингента.

Материалы и методы. Исследование основано на результатах наблюдения за 87 пациентками, обратившимися в отделение онкогинекологии Онкологической клиники Азербайджанского медицинского университета с различной гинекологической патологией в период с 2015 по 2016 г. Средний возраст составил $41,9 \pm 0,7$ года. Всем пациенткам проведено клинично-лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза, кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с шейки матки, бактериологическое и бактериоскопическое исследования, а также гистологическое исследование удаленного материала.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показали, что полипы шейки матки не только выступают как доброкачественные образования, но и часто являются индикаторами различных видов фоновых изменений эпителия шейки матки. Частота выявления диспластических изменений варьировала в зависимости от выраженности кольпоскопических признаков и результатов цитологических исследований. После удаления полипов в послеоперационном периоде у 91,9% пациенток наблюдалось выздоровление без каких-либо осложнений. Только у 8,1% имели место незначительные серозные или серозно-геморрагические выделения, которые самостоятельно разрешались в течение 5–7 дней. Повторные гинекологические осмотры проводились через 3, 6 и 12 месяцев. Рецидив полипообразования наблюдался только у 4,6% пациенток, что было связано с неполным удалением полипа или сохраняющимися фоновыми и диспластическими изменениями эпителия. В этих случаях проводились повторные кольпоскопические и цитологические исследования, при необходимости – расширенная биопсия или выскабливание эндоцервикса.

Заключение. Результаты исследования показали, что комплексный диагностический подход к выявлению полипов шейки матки и изучение их морфологических характеристик – сочетанное проведение клинко-лабораторных обследований, кольпоскопии, цитологического и гистологического исследований – обеспечивают высокую диагностическую информативность. Гистологическое исследование необходимо проводить всем женщинам с полипами шейки матки.

Ключевые слова: шейка матки, полип, кольпоскопия, цитология

Bagirova Sh.✉, Safarova S., Abdiyeva S., Kerimova G., Giblaliyeva N., Jafarova I.
Oncology Clinic of Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Cervical Polyps and their Complex Treatment Methods

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, literature collection – Bagirova Sh., Safarova S.; material collection – Abdiyeva S., Kerimova G.; results processing, text editing – Bagirova Sh., Giblaliyeva N.; preparation of text for publication – Safarova S., Jafarova I.

Submitted: 30.06.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: Shalala.bagirova78@mail.ru, ssafarova@amu.edu.az, abdiyevasevinc625@gmail.com, kerimovagunew@gmail.com, nurasg1981@gmail.com, q-Dr.cafarova@gmail.com

Abstract

Introduction. Background processes account for 80–85% of cervical pathologies. These include erosions, pseudo-erosions, leukoplakia and polyps. Diagnosis and treatment of these diseases are widely used in practical healthcare.

Purpose. Examine background conditions in women with cervical polyps and to evaluate the results of a comprehensive diagnostic approach to the treatment of this group.

Materials and methods. The study is based on the results of observation of 87 patients who applied to the oncogynecology department of the Oncology Clinic of the Azerbaijan Medical University with various gynecological pathologies in the period from 2015 to 2016. The average age was 41.9 ± 0.7 years. All patients underwent clinical and laboratory examination, ultrasound of the pelvic organs, colposcopy, cytological examination of smears from the cervix, bacteriological and bacterioscopic studies, as well as histological examination of the removed material. The aim of the study was to examine background conditions in women with cervical polyps and to evaluate the results of a comprehensive diagnostic approach to treating this group.

Results and discussion. The data obtained showed that cervical polyps are not only benign formations, but are also often indicators of various types of background changes in the cervical epithelium. The frequency of detection of dysplastic changes varied depending on the severity of colposcopic signs and the results of cytological studies. After removal of polyps in the postoperative period, 91.9% of patients recovered without any complications. Only 8.1% had minor serous or serous-hemorrhagic discharge, which resolved on its own within 5–7 days. Repeated gynecological examinations were performed after 3, 6 and 12 months. Relapse of polyp formation was observed

only in 4.6% of patients, which was associated with incomplete removal of the polyp or persistent background and dysplastic changes in the epithelium. In these cases, repeated colposcopic and cytological examinations were performed, if necessary – extended biopsy or curettage of the endocervix.

Conclusion. The results of the study showed that a comprehensive diagnostic approach to identifying cervical polyps and studying their morphological characteristics – a combination of clinical and laboratory examinations, colposcopy, cytological and histological studies – provides high diagnostic information content. Histological examination should be performed on all women with cervical polyps.

Keywords: cervix, polyp, colposcopy, cytology

■ ВВЕДЕНИЕ

Эндоцервикальные полипы являются наиболее распространенными неопластическими новообразованиями шейки матки. Их этиология неясна [1]. Хотя цервикальные полипы, как правило, доброкачественные, злокачественная трансформация может происходить с частотой 1000:1. Злокачественные опухоли чаще всего наблюдаются у женщин, находящихся в перименопаузе и постменопаузе [2]. В связи с этим возможность злокачественности следует учитывать при симптоматических цервикальных полипах в этой возрастной группе [3]. Плоскоклеточный рак и, реже, аденокарцинома, как правило, развиваются из основания цервикальных полипов [4]. При этом цервикальные полипы, которые рецидивируют после удаления, могут быть диагностированы как мюллерова аденосаркома [5].

Подобные образования чаще всего наблюдаются у женщин старше 50 лет и имеют частоту 2–5% в репродуктивном возрасте [6]. Хотя механизмы развития полипов шейки матки, которые чаще всего возникают из эндоцервикального канала, окончательно не установлены, местные реакции, вызванные хроническим воспалением или гормональным раздражением, обструкцией цервикальных желез и генетическими факторами, считаются значимыми [1, 7, 8].

Первичные злокачественные новообразования в полипах шейки матки встречаются крайне редко и обычно протекают бессимптомно [7, 9, 10]. Менструальные, посткоитальные или постменопаузальные кровотечения являются наиболее распространенными симптомами симптоматических полипов шейки матки [1, 7]. Поскольку патологические изменения, обнаруженные в полипах шейки матки, часто имеют эндометриальное происхождение, а вероятность первичной злокачественности низкая, до сих пор нет единого мнения о клиническом лечении полипов шейки матки [11].

Помимо исследований, рекомендующих удаление полипов шейки матки только в случае наличия симптомов, существуют также публикации, предлагающие полипэктомию при цервикальных полипах независимо от симптоматики [10, 12, 13].

В нашем исследовании мы стремились внести вклад в литературу по диагностике, наблюдению и лечению полипов шейки матки, изучив все цервикальные полипэктомии, выполненные в нашей клинике.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение фоновых состояний у женщин с полипами шейки матки и оценка результатов комплексного диагностического подхода в лечении данного контингента.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах наблюдения за 87 пациентками, обратившимися в отделение онкогинекологии Онкологической клиники Азербайджанского медицинского университета с различной гинекологической патологией в период с 2015 по 2016 г. Возраст обследованных женщин находился в интервале от 20 до 50 лет, средний возраст составил $41,9 \pm 0,7$ года. Среди обследованных городскими жительницами были 42 (48,3%) пациентки, жительницами села и районов – 45 (51,7%).

Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза, кольпоскопия, цитологическое исследование мазков с шейки матки, бактериологическое и бактериоскопическое исследования, а также гистологическое исследование удаленного материала.

При простой кольпоскопии оценивали характер и количество выделений, цвет и рельеф слизистой оболочки, наружного зева матки, границы многослойного плоского эпителия (МПЭ) и цилиндрического эпителия (ЦЭ). Расширенная кольпоскопия включала осмотр слизистой оболочки шейки матки и влагалища после дополнительной обработки 3% уксусной кислотой и раствором Люголя. Результаты исследования оценивали по Л.И. Василевской и Международной классификации кольпоскопических терминов (1990). Цитологический анализ проводили методом окраски гематоксилин-эозином, оценку результатов проводили по классификации Папаниколау (Pap-smear). Гистологическую картину описывали по классификации И.А. Яковлевой или Ю.В. Бехмана. Основная сложность классификации состояния шейки матки – ее рубрикация, то есть отнесение к определенной группе по соответствующей тактике. Полученные результаты анализировались с помощью программы Statistica 6.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ жалоб 87 пациенток с полипами шейки матки показал, что в большинстве случаев клинические признаки минимальны или неспецифичны. Так, только 23,0% пациенток предъявляли жалобы на слизистые или серозные выделения, а 20,7% – на контактные кровотечения после полового акта или в неспецифическое время. У 14,9% отмечались тянущие боли внизу живота. У 41,4% пациенток клинических симптомов не зафиксировано, а полипы были обнаружены случайно при профилактическом гинекологическом осмотре.

При гинекологическом осмотре в цервикальном канале обнаруживалось темно-розовое гладкое или слегка узловатое образование, соединенное с цервикальным каналом от основания тонкой нитью. В некоторых случаях полип имел диаметр до 1 см и выступал через наружное отверстие матки.

При кольпоскопическом исследовании более точно оценивалось состояние шейки матки, изучались фоновые изменения и признаки дисплазии. У 32,2% пациенток слизистая оболочка шейки матки при простой кольпоскопии имела нормальный вид, а у 67,8% регистрировались кольпоскопические изменения различной степени выраженности (лейкоплакия, мозаичность, пунктация, атипичная сосудистая сеть и т. д.).

При расширенной кольпоскопии реакция эпителия на уксусную кислоту и раствор Люголя была нормальной у 58,6% пациенток, атипичная зона наблюдалась у 29,9%. В этих случаях требовалось дополнительное цитологическое и гистологическое исследование.

По результатам цитологического исследования (мазок по Папаниколау) были выявлены нормальные результаты у 71,3% из 87 пациенток, легкие диспластические изменения (ASC-US, LSIL) – у 18,3%, более серьезные изменения (HSIL) – у 10,4%.

Согласно данным гистологического анализа, большинство полипов (62,1%) представляли собой простые эндоцервикальные полипы с фиброзно-железистым строением. У 26,4% полипов выявлены фоновые изменения эндоцервикса (эрозия, лейкоплакия), а у 11,5% – диспластические изменения.

Полученные данные показали, что полипы шейки матки не только выступают как доброкачественные образования, но и часто являются индикаторами различных видов фоновых изменений эпителия шейки матки, а также предвестниками более серьезной патологии. Частота выявления диспластических изменений варьировала в зависимости от выраженности кольпоскопических признаков и результатов цитологических исследований.

Удаление полипов шейки матки в основном проводилось амбулаторно. Использовался метод петлевого иссечения полипа с последующей электрокоагуляцией. После операции основание полипа отправлялось на гистологическое исследование.

В послеоперационном периоде у 91,9% пациенток наблюдалось выздоровление без каких-либо осложнений. Только у 8,1% имели место незначительные серозные или серозно-геморрагические выделения, которые самостоятельно разрешались в течение 5–7 дней. Повторные гинекологические осмотры проводились через 3, 6 и 12 месяцев. Рецидив полипообразования наблюдался только у 4,6% пациенток, что было связано с неполным удалением полипа или сохраняющимися фоновыми и диспластическими изменениями эпителия. В этих случаях проводились повторные кольпоскопические и цитологические исследования, при необходимости – расширенная биопсия или выскабливание эндоцервикса.

Лечение полипов шейки матки во многом зависит от их клинических характеристик. Недавние исследования подчеркивают важность проведения полипэктомии для всех случайно обнаруженных полипов шейки матки, поскольку гистопатологическая оценка необходима для окончательной диагностики каждого поражения [14]. Подобные выводы были получены и в нашем исследовании, что является прогностически более безопасным с учетом фоновых состояний.

Согласно рекомендациям, после удаления полипа основание может быть прижжено или обработано нитратом серебра для предотвращения кровотечения и снижения риска рецидива. Электрохирургия или лазерная абляция могут использоваться для лечения, если основание очень широкое. Все удаленные полипы следует направить на гистологическое исследование для исключения злокачественности [15]. В нашей работе использовалось петлевое удаление, что обычно применяется для полипов с тонкими ножками. Тем не менее наличие рецидивов, хотя и небольшого процента (4,6%), требует более тщательного диагностического и лечебного подхода.

Считается, что у лиц с рецидивирующими полипами или у женщин в постменопаузе необходимо провести дальнейшее обследование цервикального канала

и полости матки с помощью гистероскопии, чтобы исключить любые патологии эндометрия, такие как полипы или злокачественные новообразования. До 25% пациенток с цервикальными полипами имеют сопутствующие полипы эндометрия. Цервикальные полипы присутствуют у 10,9% женщин в постменопаузе и у 7,8% женщин в пременопаузе с любой патологией эндометрия, т. е., как уже отмечалось выше, являются достаточно частой находкой в этой возрастной группе [2, 16].

Некоторые из ранее упомянутых подходов являются слепыми процедурами, что ограничивает их способность точно определять происхождение, количество, местоположение или размер полипов. В результате остаточные фрагменты полипа могут оставаться в цервикальном канале, что может привести к рецидиву, если их не удалить должным образом.

Однако и в отношении диагностики много неоднозначных моментов. Так, наиболее часто применяемый метод – это трансвагинальное ультразвуковое исследование при случайном обнаружении во время осмотра в зеркале. При визуализации в оттенках серого полипы могут выглядеть как гиперэхогенными, так и гипоехогенными. Обычно они выглядят слегка гиперэхогенными по сравнению с нормальной слизистой оболочкой и могут проявлять подвижность во время динамической визуализации в ответ на давление датчика [16].

Несмотря на наличие различных диагностических методов, многие клиницисты настаивают, что окончательная диагностика полипов шейки матки требует гистологического исследования. Поэтому рекомендуется комплексный подход для исключения сопутствующих патологий, включая тройной мазок или вагинально-цервикально-эндоцервикальный (ВЦЭ) мазок, трансвагинальное УЗИ, которое оценивает сопутствующие патологии эндометрия. При наличии показаний врач должен выполнить забор эндометрия [10, 17]. Выявление полипов шейки матки в пери- или постменопаузальном возрасте, у симптоматических или бессимптомных пациенток требует тщательного гистероскопического обследования, а полипэктомия является обязательной. Также рекомендуется выскабливание эндометрия для исключения субклинической гиперплазии эндометрия или рака [17].

Zhang L, и соавт. (2024) изучали удаление полипов с помощью техники вагиноскопии у беременных женщин и пришли к выводу, что выполнение цервикальной полипэктомии с помощью вагиноскопии без анестезии является осуществимым и оптимальным способом ведения этой группы [18]. Однако в нашей работе мы акцентировали внимание на женщинах перименопаузального возраста (средний возраст $41,9 \pm 0,7$ года), когда основной упор делается не на сохранении беременности и минимальном вреде для плода, а на своевременной диагностике фоновых состояний.

Наиболее близкой к нашему исследованию является работа Pegu B. и соавт. (2020), которые поставили целью определить частоту предраковых и злокачественных поражений в цервикальных полипах, чтобы изучить, нужно ли удалять цервикальные полипы в плановом порядке, а также оценить их связь с цитологией цервикальных мазков и патологиями эндометрия. Авторы пришли к выводу, что, поскольку предраковые и злокачественные поражения в результатах гистопатологии эндометрия в их исследовании составили 1,33 и 0,66% соответственно, а также была установлена статистически значимая связь между менопаузальным статусом пациентки и цитологией цервикального мазка, необходимо настоятельно рекомендовать удаление всех цервикальных полипов с последующим гистологическим исследованием [19].



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что комплексный диагностический подход к выявлению полипов шейки матки и изучение их морфологических характеристик – сочетанное проведение клинико-лабораторных обследований, кольпоскопии, цитологического и гистологического исследований – обеспечивают высокую диагностическую информативность. Большинство полипов возникают при условии фоновых процессов и часто сопровождаются диспластическими изменениями шейки матки. Поэтому гистологическое исследование необходимо проводить всем женщинам с полипами шейки матки. Кроме того, следует выбирать индивидуальный лечебно-тактический подход в зависимости от морфологической структуры полипа, его локализации, возраста пациентки и сопутствующей патологии. Основным методом лечения являются хирургические или термохирургические методы. При этом следует проводить дополнительные лечебные мероприятия с учетом наблюдаемых в половых органах воспалительных процессов и выявленных инфекционных факторов. Благодаря такому подходу возможны ранняя диагностика, правильное лечение и профилактика рецидивов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Levy RA, Kumarapeli AR, Spencer HJ, Quick CM. Cervical polyps: Is histologic evaluation necessary? *Pathol Res Pract*. 2016 Sep;212(9):800–3. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27465834. doi: 10.1016/j.prp.2016.06.010
2. Schnatz PF, Ricci S, O'Sullivan DM. Cervical polyps in postmenopausal women: is there a difference in risk? *Menopause*. 2009 May-Jun;16(3):524–8. PMID: 19179926. doi: 10.1097/gme.0b013e3181927286
3. Baker E, MacDonald A, Tennant S. Approach to cervical polyps in primary care. *Can Fam Physician*. 2025 Jan;71(1):26–30. PMID: 39843194; PMCID: PMC11753288. doi: 10.46747/cfp.710126
4. Yousofzai BS, Walizada K, Ahmadi M, Ansari M, Latoui RB, Fatima M, Mehmood R, Subhan M, Bibi R, Mensah SO. Prevalence, Clinical Features, and Management of Cervical Polyps: A One-Year Study at Rabia Balkhi Hospital in Afghanistan. *Cureus*. 2024 Sep 14;16(9):e69417. PMID: 39411598; PMCID: PMC11473207. doi: 10.7759/cureus.69417
5. Mandato VD, Torricelli F, Mastrofilippo V, et al. Primary extra-uterine and extra-ovarian mullerian adenocarcinoma: case report and literature review. *BMC Cancer*. 2018;18(134). doi: 10.1186/s12885-018-4037-y
6. Bucella D, Frédéric B, Noël J-C. Giant cervical polyp: a case report and review of a rare entity. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(3):295–8.
7. Park SM, Seo JW. Benign Endocervical Polyp with Coexisting Nabothian Cysts and Endocervical Hyperplasia Mimicking Malignancy: A Case Report. *J Korean Soc Radiol*. 2024 Jul;85(4):820–824. Epub 2024 Jan 22. PMID: 39130796; PMCID: 11310426. doi: 10.3348/jksr.2023.0123
8. Sidera A, Matalliotakis M, Tsakiridis I, Matalliotaki C, Krithinakis K, Dagklis T, Mamopoulos AM, Kalogiannidis IA. Coexistence of Gynecological Pathologies in Women With Cervical and Endometrial Polyps. *Cureus*. 2025 Jan 6;17(1):e77015. PMID: 39912020; PMCID: 11798536. doi: 10.7759/cureus.77015
9. Budak A, Kanmaz AG. Role of endometrial sampling in cases with asymptomatic cervical polyps. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Mar;48(3):207–211. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30660657. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.01.005
10. Goldschmid O, Schejter E, Kugler D, Menczer J. Is removal of asymptomatic cervical polyps necessary?: histologic findings in asymptomatic Israeli Jewish women. *J Low Genit Tract Dis*. 2011 Oct;15(4):259–62. PMID: 21817919. doi: 10.1097/LGT.0b013e318225e8bb
11. Hasegawa-Nakajima R, Kiseki H, Ikeda SI. Villoglandular Papillary Adenocarcinoma With Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 of the Cervix in a Woman With a Misdiagnosis of a Cervical Polyp. *J Med Cases*. 2020 Dec;11(12):407–410. Epub 2020 Oct 21. PMID: 34434353; PMCID: 8383556. doi: 10.14740/jmc3589
12. Younis MT, Iram S, Anwar B, Ewies AA. Women with asymptomatic cervical polyps may not need to see a gynaecologist or have them removed: an observational retrospective study of 1126 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Jun;150(2):190–4. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20206432. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.020
13. Long ME, Dwarica DS, Kastner TM, Gallenberg MM, Chantigian PDM, Marnach ML, et al. Comparison of Dysplastic and Benign Endocervical Polyps. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(2):142.
14. Pegu B, Srinivas BH, Saranya TS, Murugesan R, Priyadarshini Thippeswamy S, Gaur BPS. Cervical polyp: evaluating the need of routine surgical intervention and its correlation with cervical smear cytology and endometrial pathology: a retrospective study. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 Nov;63(6):735–742.
15. Uçar MG, İlhan TT, Uçar RM, Karabağlı P, Çelik Ç. Diagnostic Value of Visual Examination of Cervical Polypoid Lesions and Predictors of Misdiagnosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2016 Oct;20(4):356–9.
16. Alkilani YG, Gomez Lopez LF, Apodaca-Ramos I. Cervical Polyps. [Updated 2025 May 29]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562185>.
17. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, Campo R, Gordts S. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017 Jul;43:7–16. Epub 2017 May 5. PMID: 28483662. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.05.012
18. Zhang L, Wang M, Zhang S, Han D, Guo L, Feng L. The efficacy and safety of cervical polypectomy with vaginocopy in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Oct;310(4):1945–1950. Epub 2024 Aug 5. PMID: 39103619. doi: 10.1007/s00404-024-07583-2
19. Pegu B, Srinivas BH, Saranya TS, Murugesan R, Priyadarshini Thippeswamy S, Gaur BPS. Cervical polyp: evaluating the need of routine surgical intervention and its correlation with cervical smear cytology and endometrial pathology: a retrospective study. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 Nov;63(6):735–742. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33059397; PMCID: 7677067. doi: 10.5468/ogs.20177



Нарзиева Д.Ф., Давлатов С.С.✉

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино,
Бухара, Узбекистан

Влияние иммунного микроокружения на молекулярно-биологические подтипы опухоли рака молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Нарзиева Д.Ф. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор, участие в анализе материалов и результатов, написание статьи; Давлатов С.С. – анализ материалов и результатов, написание и редактирование статьи.

Финансирование: исследование не имеет спонсорской поддержки.

Подана: 09.09.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: sammi-xirurgiya@yandex.com

Резюме

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой значительную причину смертности от онкологических заболеваний среди женщин по всему миру. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты были продемонстрированы как прогностический и предсказательный маркер отклика на лечение у пациентов с тройным негативным раком молочной железы и HER2-положительным раком молочной железы. В многочисленных неoadъювантных клинических испытаниях ОИЛ были идентифицированы как предиктор полного патологического ответа после химиотерапии.

Цель. Изучить взаимосвязь между статусами и инфильтрацией лимфоцитов CD4 и молекулярно-биологическими подтипами опухоли рака молочной железы и проанализировать влияние иммунного микроокружения опухоли и его связь с клиническими исходами.

Материалы и методы. Исследование проводилось с участием 102 пациенток с диагнозом «рак молочной железы», которые находились на диспансерном учете и проходили лечение в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в период с 2018 по 2021 г. Пациенты были разделены на 2 прогностические группы на основании клинических исходов. Группа I характеризуется неблагоприятным исходом, включающим развитие метастазов, рецидивов и смертельных исходов в течение 5 лет после лечения. В эту группу вошли 57 пациентов, что составляет 55,9% от общей выборки. Группа II включает пациентов с благоприятным исходом, которые демонстрировали отсутствие метастазов, рецидивов и смертельных исходов в течение 5 лет после лечения. В эту группу вошли 45 пациентов, что составляет 44,1% от общей выборки.

Результаты. Наши результаты подтверждают, что иммунный профиль опухоли, включающий статусы и типы инфильтрации CD4-лимфоцитами, может служить важным маркером для прогнозирования исходов заболевания. Активный иммунный ответ,

характеризуемый положительными статусами и инфильтрацией CD4-лимфоцитами, ассоциируется с благоприятным исходом, тогда как низкий уровень положительных статусов и инфильтрации CD4-лимфоцитами – с неблагоприятным исходом.

Выводы. Результаты открывают новые перспективы для дальнейших исследований в области онкологии и могут помочь улучшить результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроокружение опухоли, ОИЛ, CD4-клетки, прогноз

Narziyeva D., Davlatov S.✉

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

The Effect of the Immune Microenvironment on the Molecular Biological Subtypes of Breast Cancer Tumors

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Narziyeva D. – research concept and design, conducting research, collecting, participating in the analysis of materials and results, writing an article; Davlatov S. – analysis of materials and results, writing and editing an article.

Funding: the study has no sponsorship.

Submitted: 09.09.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: sammi-xirurgiya@yandex.com

Abstract

Introduction. Breast cancer (BC) is a significant cause of cancer-related deaths among women worldwide. Tumor-filtering lymphocytes have been demonstrated as a prognostic and predictive marker of treatment response in patients with triple negative breast cancer and HER2-positive breast cancer. In numerous neoadjuvant clinical trials, TILs has been identified as a predictor of a complete pathological response after chemotherapy.

Purpose. To study the relationship between CD4 lymphocyte statuses and infiltration and the molecular biological subtypes of breast cancer tumors and to analyze the effect of the tumor's immune microenvironment and its relationship to clinical outcomes.

Materials and methods. The study was conducted with the participation of 102 patients diagnosed with breast cancer who were registered at a dispensary and were treated at the Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology and in the period from 2018 to 2021. The patients were divided into two prognostic groups based on clinical outcomes. Group I is characterized by an unfavorable outcome, including the development of metastases, relapses and deaths within 5 years after treatment. This group included 57 patients, which is 55.9% of the total sample. Group II includes patients with a favorable outcome who demonstrated the absence of metastases, relapses and deaths for 5 years after treatment. This group included 45 patients, which is 44.1% of the total sample.

Results. Our results confirm that the immune profile of a tumor, including the statuses and types of CD4 lymphocyte infiltration, can serve as an important marker for predicting disease outcomes. An active immune response characterized by positive statuses

and infiltration by CD4 lymphocytes is associated with a favorable outcome, while a low level of positive statuses by CD4 lymphocytes is associated with an unfavorable outcome.

Conclusions. The results open up new perspectives for further research in the field of oncology and may help improve treatment outcomes for patients with malignant neoplasms.

Keywords: breast cancer, tumor microenvironment, TILs, CD4 cells, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы представляет собой значительную причину смертности от онкологических заболеваний среди женщин по всему миру. В 2020 г. это заболевание унесло более половины миллиона жизней, при этом скорректированный по возрасту показатель смертности составил 13,6 на 100 000. Несмотря на то что наибольшая заболеваемость раком молочной железы фиксируется в развитых регионах, на долю стран Азии и Африки приходится более 60% всех летальных исходов. В странах с высоким уровнем дохода большая часть женщин с диагнозом «рак молочной железы» выживает, в то время как в странах с низким и средним уровнем дохода ситуация значительно хуже [1–5].

Согласно исследованию Тилляшайхова М.Н. и соавторов, в 2022 г. в Республике Узбекистан было выявлено 4407 новых случаев рака молочной железы с показателем заболеваемости 12,2 на 100 000 населения и 24,6 на 100 000 женщин. 63% диагнозов ставились на I–II стадиях, 24,1% – на III стадии и 10,3% – на IV стадии. В 2022 г. было зарегистрировано 1796 смертных случаев от рака молочной железы с показателем смертности 5,0 на 100 000 населения. На диспансерном учете к концу 2022 г. оставались 23 651 пациентка, а 5-летняя выживаемость составила 45,1%. Наибольшая заболеваемость отмечалась среди женщин города Ташкента и областей Джизак и Ташкента, а самая низкая – в Сурхандарьинской, Кашкадарьинской и Наманганской областях [6].

Микроокружение опухоли (tumor microenvironment – MO) представляет собой сложную биологическую нишу, играющую важнейшую роль в прогрессии и терапии рака. MO включает различные клетки иммунной системы, такие как опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs) с фенотипом M2, опухоль-ассоциированные нейтрофилы (TANs) с фенотипом N2, миелоидные супрессорные клетки (MDSCs), естественные киллеры (NK-клетки) [7–11].

MO является сложной и гетерогенной структурой, которая динамично модулирует активность опухоли и влияет на эффективность терапевтических агентов. Оно включает различные типы иммунных клеток, стромальные клетки, сосудистую сеть и внеклеточный матрикс (ВКМ). Разные типы клеток (например, дендритные клетки, NK-клетки, Т-клетки, TAM и другие) играют роли в модуляции реакции иммунной системы на опухоль [12–14].

Эти клетки выделяют множество факторов, включая хемокины, цитокины и ферменты, которые могут как способствовать ангиогенезу, так и подавлять противоопухолевый иммунный ответ.

Исследования показали, что сочетание локорегиональной терапии и ICIs может

значительно улучшить противоопухолевый ответ. Например, криоабляция в сочетании с блокадой CTLA-4 увеличивает инфильтрацию CD4+ и CD8+ Т-клеток в опухолях, что увеличивает соотношение Teff/Tregs и предотвращает рост вторичных опухолей. Похожий эффект наблюдается и в комбинации RFA с ингибиторами PD-1, где отмечено усиление активности опухоль-специфических Т-клеток и увеличение соотношения Teff/Tregs в отдаленных опухолях [15–17]. TILs представляют собой белые кровяные клетки, мигрировавшие из кровеносного русла в опухоль. Они включают различные субпопуляции, такие как CD8+ цитотоксические Т-клетки, CD4+ хелперы, В-клетки и NK-клетки. Исследования показывают, что высокая плотность TILs ассоциируется с улучшенными клиническими исходами, особенно в ER-опухолях. Однако влияние TILs на ER+ опухоли остается противоречивым [18, 19].

Опухолеинфильтрирующие лимфоциты были продемонстрированы как прогностический и предсказательный маркер отклика на лечение у пациентов с тройным негативным раком молочной железы и HER2-положительным раком молочной железы. В многочисленных неoadъювантных клинических испытаниях ОИЛ были идентифицированы как предиктор полного патологического ответа после химиотерапии [20, 21]. МО включает в себя множество клеточных и молекулярных элементов, таких как опухолевые клетки, кровеносные сосуды, иммунные клетки и различные сигнальные молекулы. Рассмотрим основные компоненты и их функции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь между статусами и инфильтрацией лимфоцитов CD4 и молекулярно-биологическими подтипами опухоли рака молочной железы и проанализировать влияние иммунного микроокружения опухоли и его связь с клиническими исходами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с участием 102 пациенток с диагнозом «рак молочной железы» (РМЖ) (рис. 1–3), которые находились на диспансерном учете и проходили лечение в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТГФ РСНПМЦОиР) в период с 2018 по 2021 г. Возраст пациентов варьировал от 24 до 79 лет (медиана возраста составила 56,5 года, интерквартильный размах – 45,25–61 год).

В данном исследовании пациенты были разделены на 2 прогностические группы на основании клинических исходов. Группа I характеризуется неблагоприятным исходом, включающим развитие метастазов, рецидивов и смертельных исходов в течение 5 лет после лечения. В эту группу вошли 57 пациентов, что составляет 55,9% от общей выборки.

Группа II включает пациентов с благоприятным исходом, которые демонстрировали отсутствие метастазов, рецидивов и смертельных исходов в течение 5 лет после лечения. В эту группу вошли 45 пациентов, что составляет 44,1% от общей выборки.

Гистологическое исследование является важной частью диагностики рака молочной железы (РМЖ) и включает изучение тканевых образцов с целью определения наличия злокачественных клеток, их типа и стадии заболевания. Этот метод позволяет не только подтвердить диагноз, но и оценить прогноз, а также выбрать оптимальные

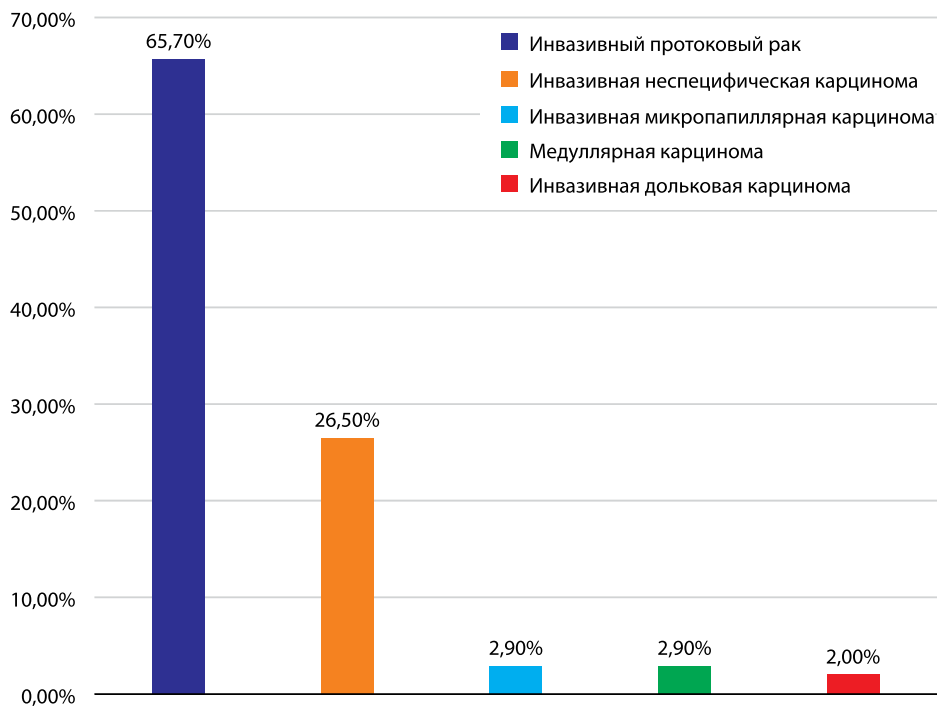


Рис. 1. Характеристика выборки в зависимости от гистологического типа опухоли
Fig. 1. Characteristics of the sample depending on the histological type of the tumor

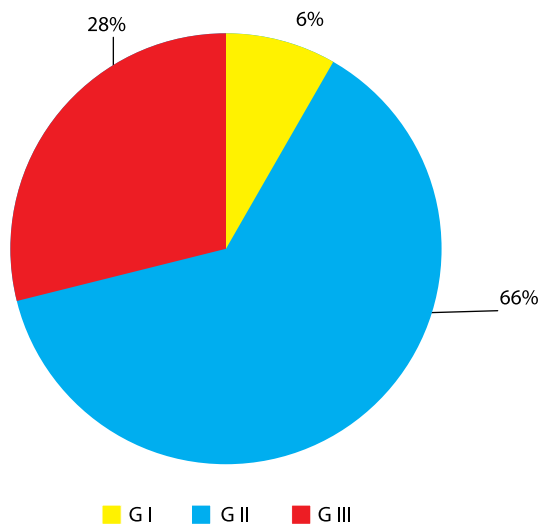


Рис. 2. Характеристика выборки в зависимости от степени дифференцировки опухоли
Fig. 2. Characteristics of the sample depending on the degree of tumor differentiation

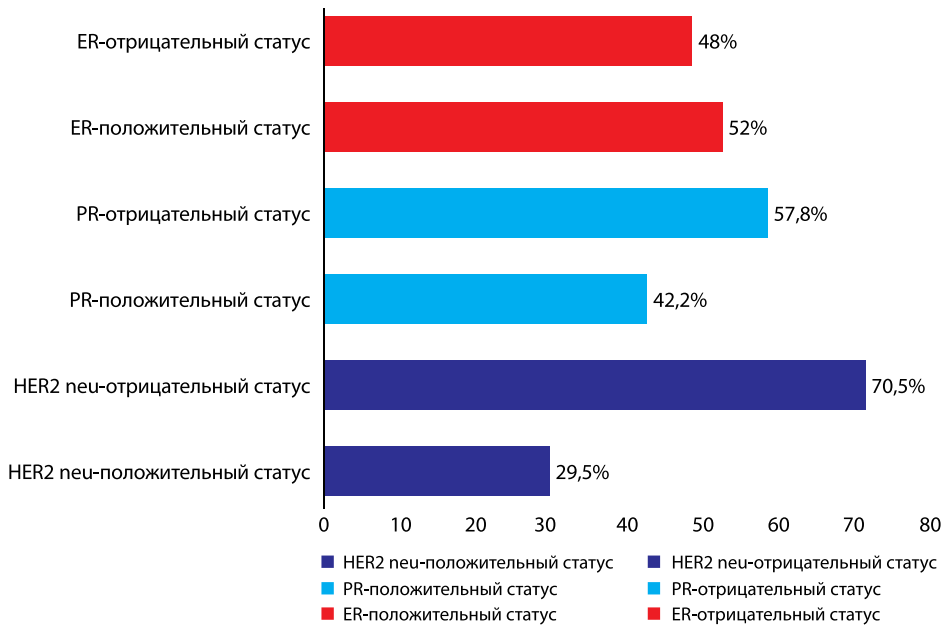


Рис. 3. Характеристика выборки в зависимости от результатов ИГХ-исследования
Fig. 3. Characteristics of the sample depending on the results of the IHC study

тактики лечения. Иммуногистохимическое окрашивание состояло из нескольких этапов: сначала из тканевой матрицы были изготовлены срезы толщиной 4 микрона, после чего проводились процедуры депарафинизации и регидратации. Далее осуществлялись демаскировка антигена, иммуноокрашивание, дегидратация и стабилизация в среде для заливки, а также последующий анализ и оценка полученных препаратов.

Нами была проведена количественная и качественная оценка ОИЛ. Для первичной оценки инфильтрации лимфоцитов использовалась стандартная окраска гематоксилин-эозином (H&E). Под световым микроскопом описывалась общая морфология опухоли и лимфоцитарная инфильтрация. Для определения субпопуляции ОИЛ применялись первичные антитела (CD4). Инкубация проводилась в соответствии с инструкциями производителя антител.

Далее осуществляли количественную оценку ОИЛ, которая включала:

1. Подсчет ОИЛ: количество ОИЛ подсчитывалось с использованием программного обеспечения Vidar Dicom Viewer для цифрового анализа изображений.
2. Зоны интереса: подсчет проводился как в центральной части опухоли (интратуморальные ОИЛ), так и в строме опухоли (интрастромальные ОИЛ).

Кроме того, осуществлялась качественная оценка ОИЛ:

1. Субтипирование ОИЛ: качественная оценка включала определение состава субпопуляций лимфоцитов (например, CD8+ цитотоксические Т-клетки, CD4+ Т-хелперы, CD20).
2. Степень инфильтрации с учетом плотности и распределения ОИЛ в опухолевой ткани.

Для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии использовались шкала RECIST и оценка степени лечебного патоморфоза по Г.А. Лавниковой.

Шкала RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) применяется для объективной оценки изменения размеров опухолей у пациентов с раком молочной железы в ответ на проводимое лечение. Эта шкала позволяет стандартизировать методы оценки и улучшить интерпретацию результатов лечения.

Шкала RECIST основывается на измерении изменений размеров опухоли по данным визуализационных методов.

Для оценки патологического ответа опухоли на лечение использовалась классификация лечебного патоморфоза по Лавниковой. Классификация Лавниковой выделяет 4 степени лечебного патоморфоза (ОО), основанные на процентном отношении сохраненной опухолевой паренхимы. Для объективной оценки лечебного патоморфоза по методике Лавниковой был применен количественный критерий – индекс повреждения (ИП), который вычисляется по формуле $ИП = (Пк - Пл) / Пк \times 100$. Этот индекс отражает количественные изменения в жизнеспособной опухолевой паренхиме после лечения и предоставляет возможность объективно сравнивать эффективность различных лечебных режимов. Процедура оценки лечебного патоморфоза заключалась в заборе образцов: опухолевая ткань забиралась после операции.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании был выполнен анализ иммунного микроокружения опухоли в зависимости от молекулярно-биологического подтипа. Согласно данным, представленным на рис. 4 и 5, при сравнении статуса CD4, типа инфильтрации опухоли лимфоцитами CD4, статуса CD8, типа инфильтрации опухоли лимфоцитами CD8, статуса CD20 и типа инфильтрации опухоли лимфоцитами CD20 в зависимости от молекулярно-биологического подтипа были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$ для всех параметров).

Результаты исследования показывают, что статусы ER, PR и HER2 незначительно влияют на иммунный профиль опухоли, что находит отражение в статистически значимых различиях в статусах CD4, а также в их инфильтрации.

Наличие отрицательных статусов ER и PR связано с интратуморальной инфильтрацией CD4-лимфоцитами, что указывает на сложное взаимодействие между гормональными рецепторами и иммунной реакцией. Данные выводы обладают важным значением для дальнейших исследований и разработки методов лечения, основанных на гормональной и иммунной характеристике опухолей.

Результаты анализа указывают на то, что иммунный профиль опухоли, включая статус CD4, а также типы их инфильтрации, значительно различается в зависимости от молекулярно-биологического подтипа. Это может свидетельствовать о том, что разные молекулярно-биологические подтипы опухолей могут вызывать различные иммунные реакции, что имеет важное значение для понимания механизма взаимодействия опухолевых клеток с иммунной системой и разработки таргетной терапии.

В нашем исследовании был проведен анализ иммунного микроокружения опухоли в зависимости от радиологического ответа на химиотерапию по категории RECIST (рис. 6).

Согласно данным, в зависимости от ответа опухоли на химиотерапию мы выявили статистически значимые различия только для типа инфильтрации опухоли

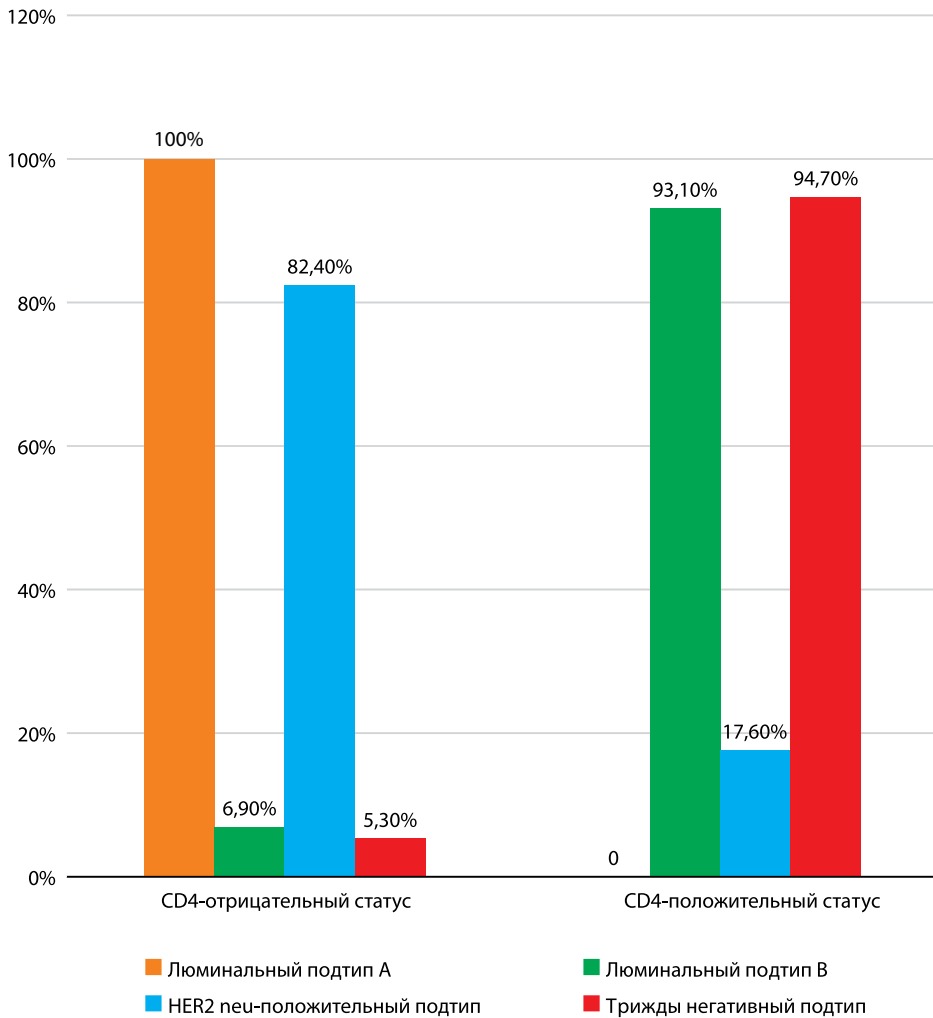


Рис. 4. Анализ статуса CD4 в зависимости от молекулярно-биологического подтипа
Fig. 4. Analysis of CD4 status depending on the molecular biological subtype

лимфоцитами CD4. Наличие интратуморальной инфильтрации лимфоцитами CD4 может указывать на более активную иммунную реакцию, что потенциально связано с лучшим ответом на лечение, а также более высокий шанс на положительный ответ к химиотерапии.

Дальнейшие исследования могут помочь уточнить механизмы, через которые инфильтрация CD4-лимфоцитами влияет на терапевтический ответ, что откроет новые перспективы для иммунотерапии и комбинированных подходов к лечению.

Мы также провели анализ иммунного микроокружения опухоли в зависимости от степени лечебного патоморфоза (рис. 7).

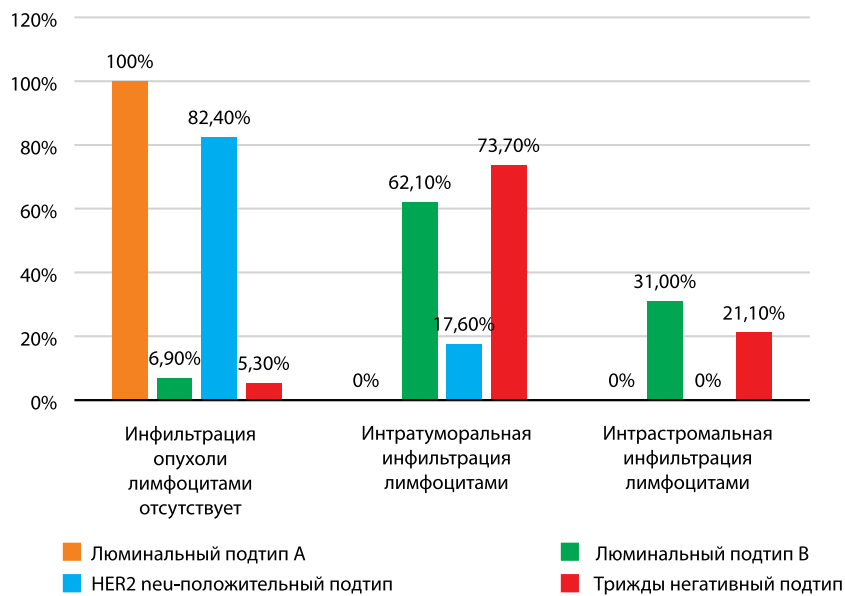
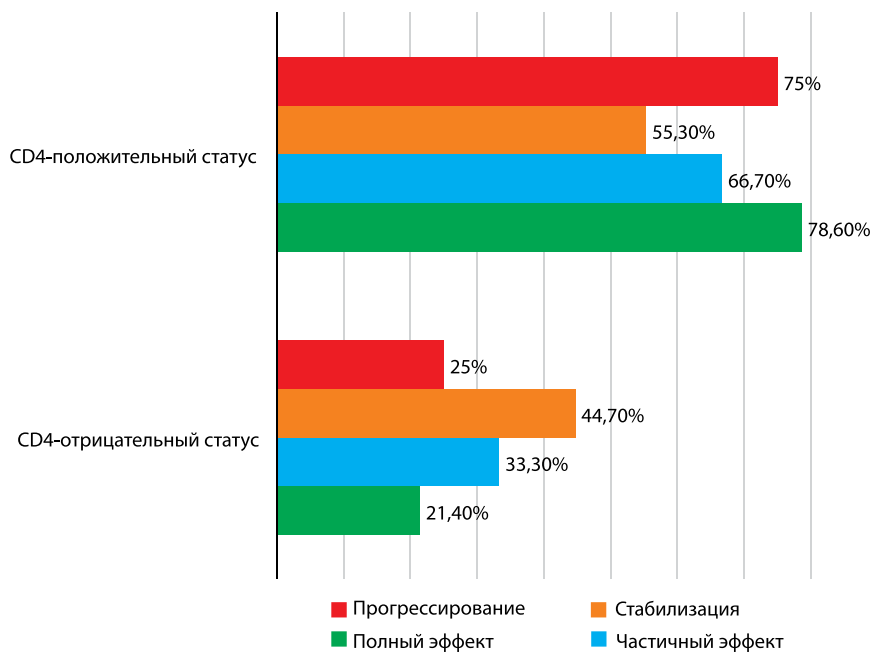
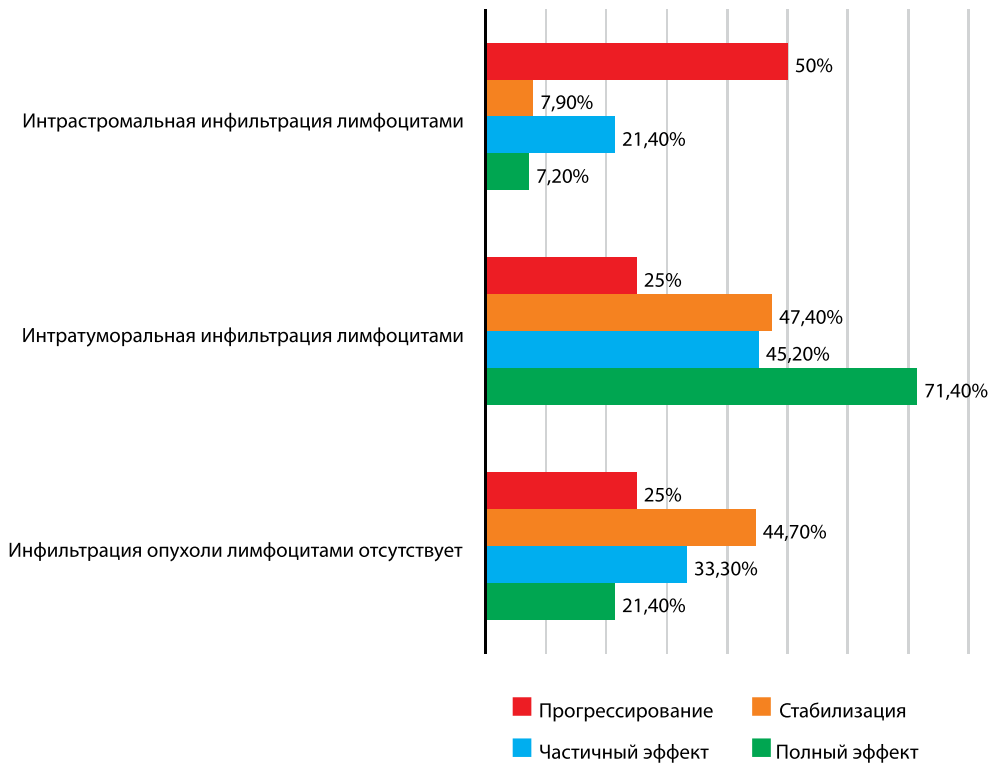


Рис. 5. Анализ типа инфильтрации CD4-лимфоцитами в зависимости от молекулярно-биологического подтипа
Fig. 5. Analysis of the type of CD4 infiltration by lymphocytes depending on the molecular biological subtype



A



В

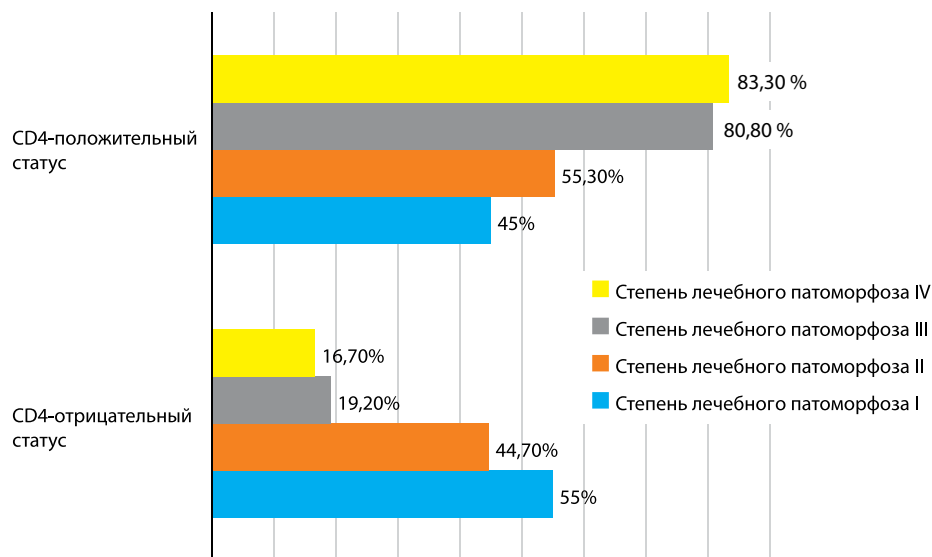
Рис. 6. Анализ иммунного микроокружения опухоли в зависимости от радиологического ответа опухоли на химиотерапию согласно категории RECIST: А – CD4-статус; В – тип инфильтрации опухоли CD4-лимфоцитами

Fig 6. Analysis of the immune microenvironment of the tumor depending on the radiological response of the tumor to chemotherapy according to the RECIST category: A – CD4 status; B – type of tumor infiltration by CD4-lymphocytes

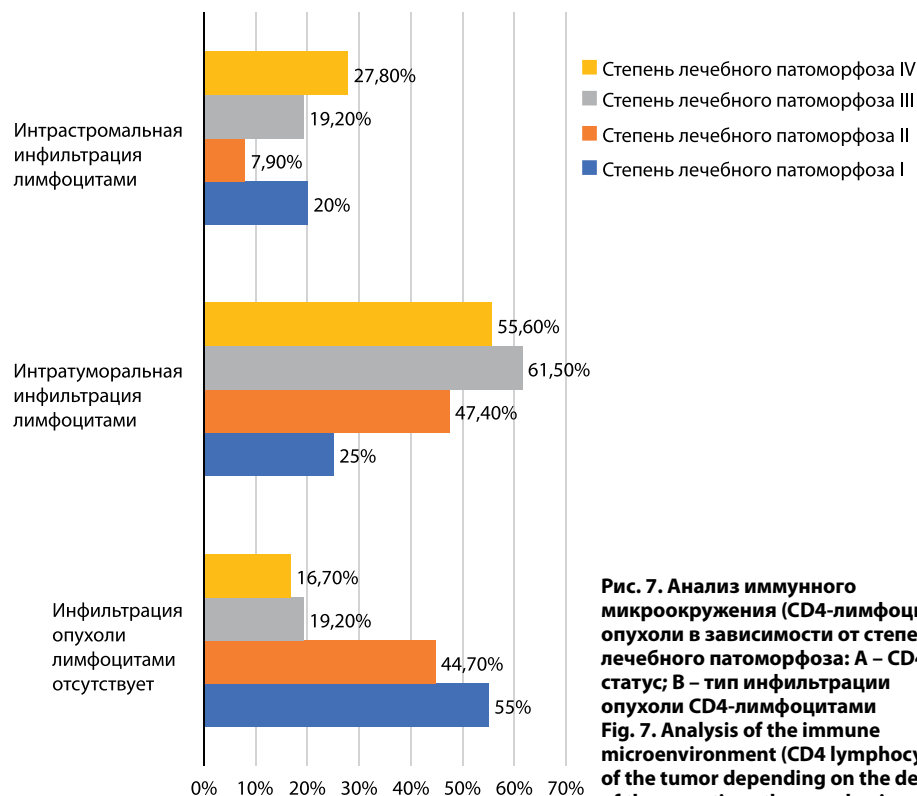
Результаты анализа демонстрируют, что показатели иммунного микроокружения, включающие статусы и интратуморальную инфильтрацию CD4-лимфоцитами, имеют значимую связь с III–IV степенью лечебного патоморфоза. Это может означать, что с увеличением степени лечебного патоморфоза наблюдается изменение в иммунной активности, представленное повышением статуса CD4, а также изменениями в инфильтрации лимфоцитами. Таким образом, с увеличением степени лечебного патоморфоза присутствует изменение иммунной активности опухоли.

Анализ безрецидивной общей 5-летней выживаемости показывает существенные различия в иммунном профиле опухоли между группами I и II, где группа II характеризуется благоприятным исходом. В частности, статус CD4, а также типы их инфильтрации в опухолевую ткань различаются в зависимости от прогностической группы (рис. 8–10).

В группе II (группа благоприятного исхода) была обнаружена значительно более высокая частота встречаемости положительных статусов CD4-лимфоцитов, а также



A



B

Рис. 7. Анализ иммунного микроокружения (CD4-лимфоцитов) опухоли в зависимости от степени лечебного патоморфоза: А – CD4-статус; В – тип инфильтрации опухоли CD4-лимфоцитами
Fig. 7. Analysis of the immune microenvironment (CD4 lymphocytes) of the tumor depending on the degree of therapeutic pathomorphosis: A – CD4 status; B – type of tumor infiltration by CD4-lymphocytes

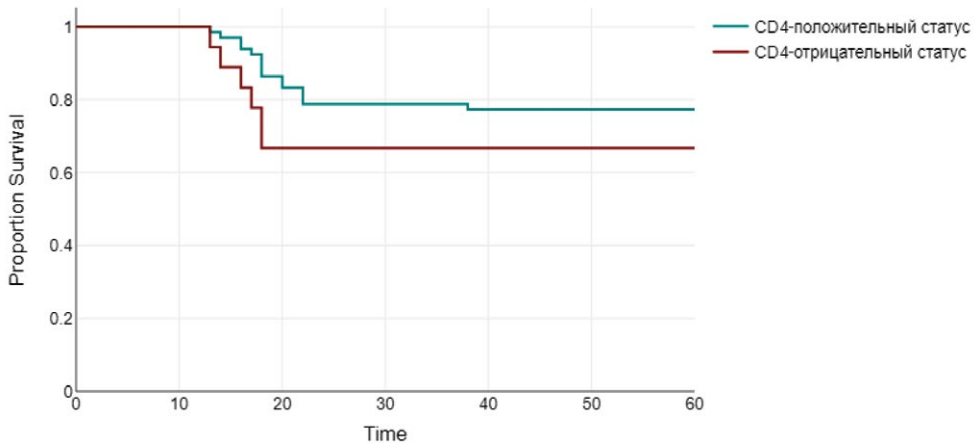


Рис. 8. Кривая безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса CD4
Fig. 8. Recurrence-free survival curve depending on CD4 status

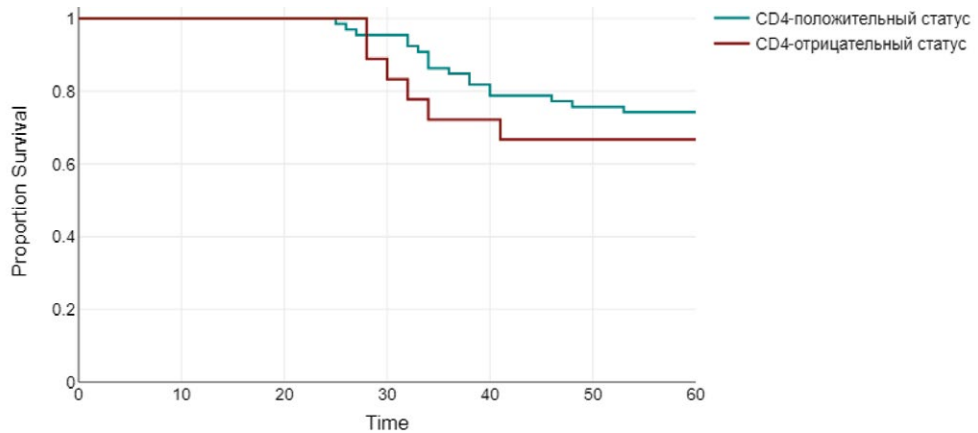


Рис. 9. Кривая общей выживаемости в зависимости от статуса CD4
Fig. 9. The overall survival curve depends on CD4 status

более выраженная интратуморальная инфильтрация CD4-лимфоцитами. Эти находки указывают на более активный иммунный ответ в данной группе, что может быть связано с лучшим контролем над опухолевым процессом и, как следствие, более благоприятными исходами лечения.

Кроме того, выраженная инфильтрация лимфоцитами в группе II может свидетельствовать о более эффективной иммунологической реакции, что способствует подавлению роста опухоли и предотвращению ее распространения. Эти данные подчеркивают важность иммунного микроокружения в прогнозировании и подтверждают, что активный иммунный ответ является важным фактором благоприятного исхода.

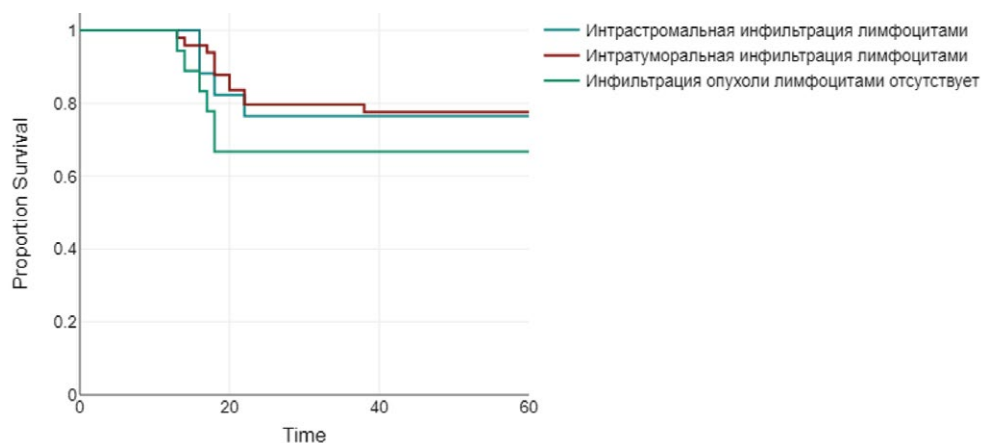


Рис. 10. Кривая выживаемости в зависимости от инфильтрации CD4
Fig. 10. The survival curve depends on CD4 infiltration

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данного исследования был проведен анализ иммунного микроокружения опухоли с целью оценки как радиологического ответа на химиотерапию, так и степени лечебного патоморфоза, который отражает действительный эффект терапии. Полученные результаты продемонстрировали, что радиологический ответ не всегда соответствует лечебному патоморфозу, что вызывает необходимость в более глубоких научных объяснениях и интерпретациях. Радиологический ответ на химиотерапию, основанный на уменьшении размеров опухоли, не всегда точно отражает степень лечебного патоморфоза, который оценивает изменения на клеточном уровне. Это может быть связано с неоднородной природой опухолевой ткани, где активные злокачественные клетки могут сохраняться даже при визуально заметном уменьшении размера опухоли. Такой эффект временного уменьшения опухоли может привести к ложному ощущению успеха лечения, несмотря на возможное сохранение жизнеспособных опухолевых клеток. Кроме того, иммунные реакции, вызванные химиотерапией, могут давать положительный радиологический ответ, но не приводить к значительным изменениям в патоморфозе. Обратная реакция опухоли, когда она временно реагирует на лечение, а затем прогрессирует, также может затруднять интерпретацию радиологических данных.

Таким образом, учитывая все эти факторы, параллельное изучение как радиологического ответа, так и степени лечебного патоморфоза является критически важным для точной оценки эффективности химиотерапии.

Клиническое значение этих находок заключается в том, что увеличение иммунного ответа может быть связано с лучшим лечебным эффектом, что указывает на необходимость дальнейшего изучения связи между иммунным статусом и патоморфозом в процессе терапевтических вмешательств. Эти результаты подчеркивают важность комплексного подхода к анализу иммунного ответа опухоли в контексте терапии и прогноза.

Таким образом, наши результаты подтверждают, что иммунный профиль опухоли, включающий статусы и типы инфильтрации CD4-лимфоцитами, может служить важным маркером для прогнозирования исходов заболевания. Активный иммунный ответ, характеризующийся положительными статусами и инфильтрацией CD4-лимфоцитами, ассоциируется с благоприятным исходом, тогда как низкий уровень положительных статусов и инфильтрации CD4-лимфоцитами – с неблагоприятным исходом. Это может указывать на то, что опухоли в группе II обладают более активным иммунным микроокружением, что может быть связано с лучшим прогнозом или более эффективной реакцией на лечение. Данные результаты подчеркивают важность оценки иммунного профиля опухоли для прогностической стратификации и последующего индивидуализированного подхода к терапии.

■ ВЫВОДЫ

1. Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность комплексного подхода к анализу иммунного ответа опухоли в сочетании с оценкой эффекта лечения. Параллельный анализ как радиологического ответа, так и степени терапевтического патоморфоза имеет решающее значение для более адекватной оценки эффективности химиотерапии и может иметь значительные клинические последствия для разработки индивидуальных терапевтических подходов. Эти результаты открывают новые перспективы для дальнейших исследований в области онкологии и могут помочь улучшить результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.
2. Исследование показало, что иммунный профиль опухоли, в частности статус и инфильтрация CD4-лимфоцитами, значительно варьирует в зависимости от прогностической группы. Группа II, характеризовавшаяся благоприятным исходом, имела значительно более высокую частоту положительных CD4-статусов, что указывает на более активный иммунный ответ и лучший контроль над опухолевым процессом. Кроме того, результаты подчеркивают необходимость комплексного подхода к анализу иммунного ответа опухоли при планировании терапевтических стратегий. Полученные результаты могут быть полезны для будущих исследований, направленных на лучшее понимание взаимодействия между иммунной средой и характеристиками опухоли, что может привести к улучшению клинических исходов и качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aslam I, Salim D, Dilnavoz Y, Elmurod E, Nafisa S, Zilolakhon A, G'olib K, Jamshid K, Gulhayo A, Xursanoy B, Difuza N, Doston H. Synergistic Effects of Silica Nanoparticles with Cisplatin in Ovarian Cancer Management: A Review. *Journal of Nanostructures*. 2025 Jan 1;15(1):255–65. doi: 10.22052/JNS.2025.01.025
2. Chekhun V, Martynyuk O, Lukianova Y, Mushii O, Zadvornyi T, Lukianova N. Features of breast cancer in patients of young age: search for diagnosis optimization and personalized treatment. *Experimental Oncology*. 2023 Oct 11;45(2):139–50. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.02.139
3. Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Risk factors for breast cancer in patients with benign breast diseases: a 10-year observational study. *Tumors of Female Reproductive System*. 2024;20(1):31–8. doi: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-38. (in Russian)
4. Pavlova NP, Dyomin SS, Churnosov MI, Ponomarenko IV. Modern understanding of risk factors and mechanisms of breast cancer development. *Advances in Molecular Oncology*. 2023;10(3):15–23. doi: 10.17650 / 2313-805X-2023-10-3-15-23. (in Russian)
5. Zhukova LG, Andreeva lulu, Zavalishina LE, Zakiriakhodzhaev AD, Koroleva IA, Nazarenko AV, Pal'tuev RM, Parokon naia AA, Petrovskii AV, Portnoi SM, Semiglazov VF, Semiglazova Tlu, Stenina MB, Stepanova AM, Trofimova OP, Tyulyandin SA, Frank GA, Frolova MA, Shatova luS, Nevo'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZhV, Gevorkian TG. Breast cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1). doi: 10.26442/18151434.2021.1.200823. (in Russian)

6. Kahharov AJ, Narzieva DF. Features of the immune microenvironment in various molecular biological subtypes of breast cancer. *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. 2024(7–8):41–5. doi: 10.29013/AJT-24-7-8-41-45
7. Li J, Wu J, Han J. Analysis of tumor microenvironment heterogeneity among breast cancer subtypes to identify subtype-specific signatures. *Genes*. 2022 Dec 23;14(1):44. doi: 10.3390/genes14010044
8. Xu Q, Chen S, Hu Y, Huang W. Landscape of immune microenvironment under immune cell infiltration pattern in breast cancer. *Frontiers in immunology*. 2021 Aug 27;12:711433. doi: 10.3389/fimmu.2021.711433
9. Lim B, Woodward WA, Wang X, Reuben JM, Ueno NT. Inflammatory breast cancer biology: the tumour microenvironment is key. *Nature Reviews Cancer*. 2018 Aug;18(8):485–99. doi: 10.1038/s41568-018-0010-y
10. Harris MA, Savas P, Virassamy B, O'Malley MM, Kay J, Mueller SN, Mackay LK, Salgado R, Loi S. Towards targeting the breast cancer immune microenvironment. *Nature Reviews Cancer*. 2024 Aug;24(8):554–77. doi: 10.1038/s41568-024-00714-6
11. Sadeghalvad M, Mohammadi-Motlagh HR, Rezaei N. Immune microenvironment in different molecular subtypes of ductal breast carcinoma. *Breast cancer research and treatment*. 2021 Jan;185(2):261–79. doi: 10.1007/s10549-020-05954-2
12. Lukianova Y, Mushii O, Krotevych M, Zadvorniy T. PD-L1 Expression in receptor-negative breast cancer tissue. *Experimental Oncology*. 2024 Dec 12;46(4):324–32. doi: 10.15407/exp-oncology.2024.04.324
13. Smolanka II, Bagmut IY, Movchan OV, Sheremet MI, Bilyi OM, Lyashenko AO, Dosenko IV, Loboda AD, Ivankova OM, Kolisnyk IL. Features of VEGF and IL-6 expression in patients with inflammatory breast cancer considering molecular-biological characteristics. *Journal of medicine and life*. 2023 Jan;16(1):153. PMID: 36873124; PMCID: 9979174. doi: 10.25122/jml-2022-0172
14. Autenshlyus A, Davletova K, Varaksin N, Marinkin I, Lyakhovich V. Cytokines in various molecular subtypes of breast cancer. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2021 Aug 10;35:20587384211034089. doi: 10.1177/20587384211034089
15. Sidorova EA, Zhernov YV, Antsupova MA, Khadzhieva KR, Izmailova AA, Kraskevich DA, Belova EV, Simanovsky AA, Shcherbakov DV, Zabroda NN, Mitrokhin OV. The role of different types of microRNA in the pathogenesis of breast and prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jan 19;24(3):1980. doi: 10.3390/ijms24031980
16. Kashyap D, Bal A, Irinike S, Khare S, Bhattacharya S, Das A, Singh G. Heterogeneity of the tumor microenvironment across molecular subtypes of breast cancer. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*. 2023 Sep 1;31(8):533–43. doi: 10.1097/PAI.0000000000001139
17. Tekpli X, Lien T, Røseveld AH, Nebdal D, Borgen E, Ohnstad HO, Kyte JA, Vallon-Christersson J, Fonggaard M, Due EU, Svartdal LG. An independent poor-prognosis subtype of breast cancer defined by a distinct tumor immune microenvironment. *Nature communications*. 2019 Dec 3;10(1):5499. doi: 10.1038/s41467-019-13329-5
18. Gerashchenko T, Frolova A, Patysheva M, Fedorov A, Stakheyeva M, Denisov E, Cherdyntseva N. Breast cancer immune landscape: interplay between systemic and local immunity. *Advanced Biology*. 2024 Jul;8(7):2400140. doi: 10.1002/adbi.202400140
19. Kudelova E, Smolar M, Holubekova V, Hornakova A, Dvorska D, Lucansky V, Koklesova L, Kudela E, Kubatka P. Genetic heterogeneity, tumor microenvironment and immunotherapy in triple-negative breast cancer. *International journal of molecular sciences*. 2022 Nov 29;23(23):14937. doi: 10.3390/ijms232314937
20. Segovia-Mendoza M, Morales-Montor J. Immune tumor microenvironment in breast cancer and the participation of estrogen and its receptors in cancer physiopathology. *Frontiers in immunology*. 2019 Mar 1;10:348. doi: 10.3389/fimmu.2019.00348
21. Glajcar A, Szpor J, Pacek A, Tyrak KE, Chan F, Streb J, Hodorowicz-Zaniewska D, Okoń K. The relationship between breast cancer molecular subtypes and mast cell populations in tumor microenvironment. *Virchows Archiv*. 2017 May;470(5):505–15. doi: 10.1007/s00428-017-2103-5



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.019>



Amal Awad Kareem✉, Satar Majeed Kadam
College of Medicine, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Review of Concurrent Chemotherapy Protocols in Head and Neck Radiotherapy: Adherence to Treatment and Side Effects

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Amal Kareem – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing – original draft and writing – review & editing; Satar Kadam – conceptualization, supervisor, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, writing – original draft and writing – review & editing.
The article is published in author's edition.

Submitted: 16.06.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: Amallo89p@gmail.com

Abstract

Introduction. Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) using weekly cisplatin is a standard treatment for locally advanced head and neck cancers. Despite its efficacy, the regimen is associated with considerable toxicity, which may impact adherence and treatment outcomes.

Purpose. To assess treatment adherence, cisplatin dose modifications, and the incidence and timing of treatment-related side effects in patients undergoing CCRT for head and neck cancers.

Materials and methods. This prospective observational study included 30 patients diagnosed with stage III or IV head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated at Baghdad Radiation Oncology Center between November 2024 and March 2025. All patients received external beam radiotherapy (70 Gy in 35 fractions) with concurrent weekly cisplatin (mean dose: 62.3 ± 9.8 mg). Data collected included demographic characteristics, tumor type and stage, cisplatin dosing, treatment interruptions, hospitalizations, and side effect onset.

Results. The mean patient age was 50.4 ± 13.8 years; 60% were female. Nasopharyngeal cancer was the most common tumor type (60%), and 96.7% of patients were stage III. Most patients (66.6%) received 4 or 5 CCRT cycles. Dose reduction occurred in 20% of patients, significantly associated with older age ($p=0.01$) and well/poorly differentiated tumors ($p=0.037$). Treatment postponement occurred in 83.3% of patients, predominantly due to leukopenia (56.7%) and anemia (33.3%). Hospital admission was required in 46.7% of cases, mostly for hematologic complications and dehydration. All patients developed early-onset mucocutaneous toxicities: hyposalivation (week 1.4), taste loss and dysphagia (week 2.6–2.7), mucositis (96.7%), and skin desquamation (week 3.9).

Conclusion. CCRT with weekly cisplatin remains feasible but is associated with a high incidence of early and severe side effects, especially in older patients. Dose reductions and treatment postponements were common and significantly influenced by age and tumor differentiation.

Keywords: CCRT, cisplatin, treatment adherence, toxicity, HNSCC

Амаль Авад Карим✉, Сатар Маджид Кадам
Медицинский колледж, Багдадский университет, Багдад, Ирак

Обзор протоколов одновременной химиотерапии и лучевой терапии головы и шеи: приверженность лечению и побочные эффекты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Амаль Карим – концептуализация, кураторство данных, исследование, методология, администрирование проекта, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Сатар Кадам – концептуализация, руководитель, кураторство данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 16.06.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: Amallo89p@gmail.com

Резюме

Введение. Одновременная химиолучевая терапия (CCRT) с использованием еженедельного цисплатина является стандартным методом лечения местнораспространенного рака головы и шеи. Несмотря на эффективность, эта схема связана со значительной токсичностью, что может повлиять на приверженность и результаты лечения.

Цель. Оценить приверженность лечению, изменение дозы цисплатина, а также частоту и время возникновения побочных эффектов, связанных с лечением, у пациентов, проходящих CCRT по поводу рака головы и шеи.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное исследование включено 30 пациентов с диагнозом плоскоклеточной карциномы головы и шеи III или IV стадии, проходивших лечение в Багдадском центре радиационной онкологии в период с ноября 2024 г. по март 2025 г. Все пациенты получали внешнюю лучевую терапию (70 Гр в 35 фракциях) с одновременным еженедельным приемом цисплатина (средняя доза $62,3 \pm 9,8$ мг). Собранные данные включали демографические характеристики, тип и стадию опухоли, дозировку цисплатина, перерывы в лечении, госпитализации и возникновение побочных эффектов.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $50,4 \pm 13,8$ года; 60% женщин. Наиболее распространенным типом опухоли был рак носоглотки (60%), у 96,7% пациентов была III стадия. Большинство пациентов (66,6%) получили 4 или 5 циклов химиолучевой терапии. Снижение дозы было у 20% пациентов, что достоверно ассоциировалось с пожилым возрастом ($p=0,01$) и хорошо/плохо дифференцированными опухолями ($p=0,037$). Отсрочка лечения была у 83,3% пациентов, преимущественно из-за лейкопении (56,7%) и анемии (33,3%). Госпитализация потребовалась в 46,7% случаев, в основном из-за гематологических осложнений и обезвоживания. У всех пациентов рано развилась мукожная токсичность: гипосаливация (неделя 1,4), потеря вкуса и дисфагия (неделя 2,6–2,7), мукозит (96,7%) и десквамация кожи (неделя 3,9).

Выводы. Химиолучевая терапия с еженедельным цисплатином остается возможной, но связана с высокой частотой ранних и тяжелых побочных эффектов, особенно у пожилых пациентов. Снижение дозы и отсрочка лечения были распространены и в основном зависели от возраста и дифференцировки опухоли.

Ключевые слова: CCRT, цисплатин, приверженность лечению, токсичность, HNSCC

■ INTRODUCTION

Head and neck cancers (HNC) are heterogeneous group of cancers and as a whole, they are the fifth most common cancer worldwide with an estimated annual global incidence of over half a million. Treatment approaches vary depending upon the location of the tumor, staging, and individual patient's characteristics. Optimal treatment for locally advanced HNC remains a challenge and CCRT is the established standard of care for patients with inoperable disease or patients in whom surgery would be associated with unacceptable morbidity. In Iraq at 2022 there were more than 700 cases of HNC [1–3].

The main treatment modality is external beam radiotherapy with or without chemotherapy. The most commonly used chemotherapeutic agent is cisplatin. The additional absolute benefit in overall survival of adding platinum based chemotherapy has been best estimated as 6.5% at 5 years when compared with radiotherapy alone. The optimal regimen of cisplatin is yet to be defined. However, the most widely used concurrent chemoradiation schedule uses high-dose bolus cisplatin 100 mg/m² every three weeks, in combination with standard radiotherapy. The addition of concurrent chemotherapy to high dose external beam radiotherapy is often associated with increased toxicity and affects patient compliance with treatment completion. It also often involves an in-patient stay in the hospital for chemotherapy, which could potentially result in treatment delays. Weekly cisplatin 40 mg/m² has been the standard regimen for CCRT for HNC at our institution. This retrospective study attempts to review the experience of external beam radiotherapy (63 Gy in 30 daily fractions) with concurrent weekly cisplatin 40 mg/m [4].

The objective of this study is to assess the adherence to treatment and side effect of cisplatin as concurrent chemotherapy protocols in head and neck radiotherapy.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

This prospective observational study was conducted at the Baghdad Radiation Oncology Center, located within Baghdad Medical City. A total of 30 patients diagnosed with locally advanced HNSCC were enrolled. Patients received either definitive or postoperative conventionally fractionated CCRT between November 2024 – March 2025.

Inclusion and exclusion criteria

Patients eligible for the study were those aged over 18 years, of either sex, with no evidence of other primary tumors. Patients were excluded if they had any additional primary tumors, were in an unconscious state, or were unable to tolerate CCRT due to clinical or functional limitations.

Data collection

The following variables were systematically collected were patient age, sex, tumor type, histopathology, grade, stage, surgery or chemotherapy (CCRT). Details of the CCRT regimen were recorded, including the total radiotherapy dose and the administration of weekly cisplatin. Additionally, hospital admissions were documented, including the reasons for admission. Finally, the occurrence and onset timing of acute side effects – including mucositis, hyposalivation and dysphagia.

Concurrent chemotherapy protocols

All patients received CCRT, comprising external beam radiotherapy with total doses ranging from 60 to 70 Gy, delivered over 30 to 35 fractions. Weekly cisplatin was administered concurrently with radiotherapy. If a patient exhibited intolerance or toxicity, the subsequent doses were reduced accordingly, and treatment continuation was evaluated by the treating oncologist. In cases where toxicity persisted, further dose modification or temporary postponement of cisplatin was applied. Common criteria for postponement included hematologic parameters such as low white blood cell counts, anemia, and biochemical abnormalities. Patients requiring additional medical support were managed with appropriate interventions including hydration, transfusion, or hospital admission.

Ethical considerations

Ethical approval for this study was obtained from the Center of the College of Medicine – University of Baghdad.

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS version 23. Continuous variables were reported as means and standard deviations, categorical variables as frequencies and percentages. Group comparisons between responders and non-responders were made using the independent-samples t-test or Chi-square test or Exact Fisher's test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

■ RESULTS

Demographic data, tumor type and stage

A total of 30 patients were included in the study. The mean age was 50.4 ± 13.8 years. The majority of the participants were female, accounting for 60% ($n=18$), while males comprised 40% ($n=12$). The majority of patients (60%) were diagnosed with nasopharyngeal cancer. Histopathologically, non-keratinizing undifferentiated SCC was the most frequent subtype, observed in 43.3% of patients. Moderately differentiated SCC was identified in 16.6% of cases, while poorly and well-differentiated forms were less common. In terms of staging, the overwhelming majority of patients (96.7%) presented with stage III disease (Table 1).

Treatment modalities

Among the 30 patients, 70% received chemotherapy as the first-line treatment, while 30% underwent surgical intervention. All patients (100%) received CCRT. The mean weekly cisplatin dose was 62.3 ± 9.8 mg, with doses ranging from 40 to 80 mg. The number of CCRT cycles varied from 2 to 7, with an average of 5 cycles. Most patients received either 4 cycles or 5 cycles, followed by 6 cycles. Only a few patients received 2 cycles, 3 cycles, or 7 cycles (Table 2).

Dose Reduction assessment

Figure 1 illustrated the distribution of dose reduction. The majority of patients (80%, $n=24$) completed the planned cisplatin dose. However, 20% ($n=6$) required dose adjustments during treatment, most commonly in the final two cycles due to tolerance-related concerns.



Table 1
Demographic Data of studied patients

Variable	No. (%)
Age, years	
Mean±SD	50.4±13.8
Range	21–74 years
Sex	
Female	18 (60)
Male	12 (40)
Tumor type	
Nasopharyngeal cancer	18 (60)
Tangue cancer	2 (6.7)
Other*	10 (33.3)
Histopathological type	
Non-keratinizing undifferentiated squamous cell	13 (43.3)
Moderately differentiated squamous cell	5 (16.6)
Poorly differentiated squamous cell carcinoma	3 (10)
Well differentiated squamous cell carcinoma	2 (6.7)
Squamous cell carcinoma (unspecified)	2 (6.7)
Other**	5 (16.6)
Stage	
III	29 (96.7)
IV	1 (3.3)

Table 2
Treatment modalities

Variable	No. (%)
First line treatment	
Surgery	9 (30)
Chemotherapy	21 (70)
CCRT	
70 Gy – 35 fx + cisplatin weekly	30 (100)
Cisplatin dose (mg)	
Mean±SD	62.3±9.8
Range	40–80
CCRT cycles	
Average cycles	5 cycles
Range	2–7 cycles
≤4 cycles	12 (40)
5 cycles	10 (33.3)
>5 cycles	8 (26.7)

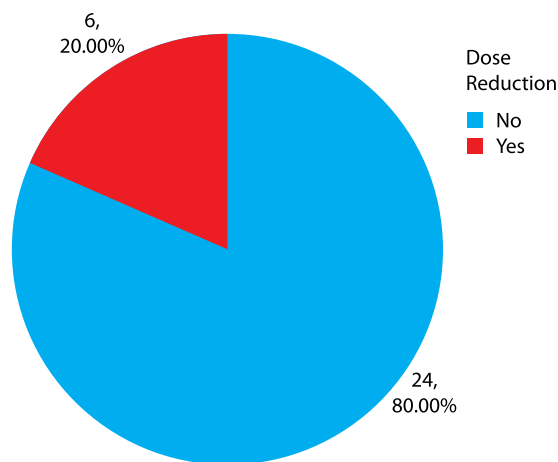


Fig. 1. Distribution of cisplatin dose reduction

Table 3
Factors associated with dose reduction

Variable	Dose reduction		P value
	Yes (N=6)	No (N=24)	
Age, mean±SD (Years)	58.6±7.8	48.3±14.4	0.01
Sex			
Female	4 (66.7)	14 (58.3)	0.54
Male	2 (33.3)	10 (41.7)	
Tumor type			
Nasopharyngeal cancer	3 (50)	15 (62.5)	0.45
Other	3 (50)	9 (37.5)	
Histopathology			
Well differentiation	2 (33.3)	2 (8.3)	0.037
Moderate differentiation	0	5 (20.8)	
Poor differentiation	2 (33.3)	1 (4.2)	
Un-differentiated	1 (33.3)	16 (66.7)	
Stage			
III	6 (100)	23 (95.8)	0.8
IV	0	1 (4.2)	
First line treatment			
Chemotherapy	4 (66.7)	18 (75)	0.52
Surgery	2 (33.3)	6 (25)	
Cisplatin Dose, mean±SD (mg)	69.1±5.8	60.6±10	0.018
CCRT cycles			
≤4 cycles	1 (16.7)	11 (45.8)	0.02
5 cycles	2 (33.3)	8 (33.3)	
>5 cycles	3 (50)	5 (20.8)	



Table 3 present the factors associated with the need for dose reduction. A statistically significant association was observed between older age and the requirement for dose reduction (mean age: 58.6 ± 7.8 years vs. 48.3 ± 14.4 years; $p=0.01$). Histopathological differentiation also demonstrated a significant relationship, where patients with well-differentiated or poorly differentiated tumors were more likely to experience dose reduction compared to those with undifferentiated tumors ($p=0.037$). Furthermore, patients who required dose reduction had a significantly higher mean cisplatin dose (69.1 ± 5.8 mg) compared to those who did not (60.6 ± 10 mg; $p=0.018$). Additionally, a lower number of completed CCRT cycles was significantly associated with dose reduction ($p=0.02$).

Postponed cisplatin treatment during CCRT

Figure 2 demonstrated the incidence of postponed cisplatin treatment. Out of the 30 patients, 83.3% ($n=25$) experienced at least one delay in their cisplatin administration, while only 16.7% ($n=5$) completed their planned cycles without interruption.

Among the 30 patients receiving CCRT, the most common reason for postponement of cisplatin treatment was leukopenia which was reported in 56.7% ($n=17$) of cases. Anemia accounted for 33.3% ($n=10$) of postponements. Less frequent causes include dehydration, thrombocytopenia, infection, and elevated serum creatinine (Figure 3).

Table 4 summarized the factors associated with postponed cisplatin treatment among patients undergoing CCRT. Postponement of cisplatin administration was significantly associated with older patient age (mean age: 52.4 ± 12.9 years vs. 40 ± 15.2 years; $p=0.014$). Additionally, male patients were significantly more likely to experience treatment postponement compared to female patients ($p=0.046$). A significant relationship was also found regarding the number of completed CCRT cycles; patients completing ≤ 4 cycles were more likely to have treatment postponement compared to those completing a greater number of cycles ($p=0.013$).

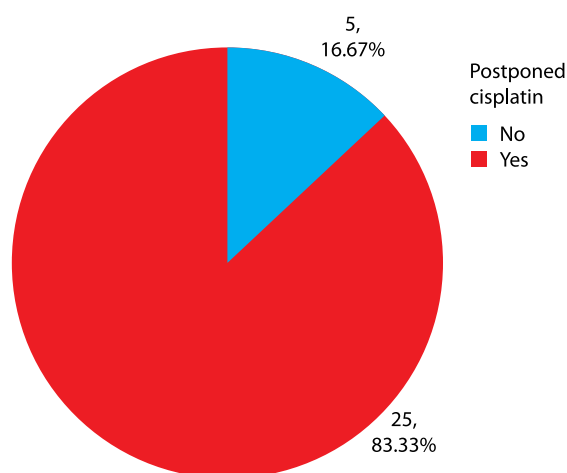


Fig. 2. Incidence of Postponed Cisplatin Treatment During CCRT

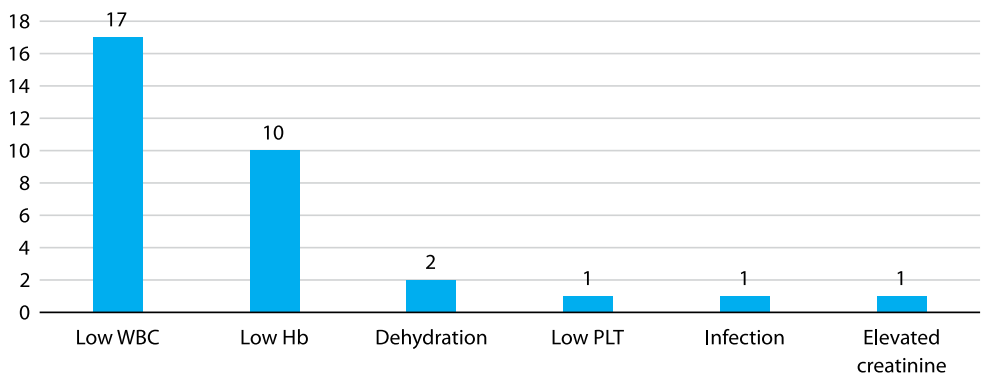


Fig. 3. Reason for cisplatin reduction

Table 4
Factors associated with Postponed Cisplatin Treatment

Variable	Postponed Cisplatin		P value
	Yes (N=25)	No (N=5)	
Age, mean±SD (Years)	52.4±12.9	40±15.2	0.014
Sex			
Female	13 (52)	5 (100)	0.046
Male	12 (48)	0	
Tumor type			
Nasopharyngeal cancer	15 (60)	3 (60)	0.68
Other	10 (40)	2 (40)	
Histopathology			
Well differentiation	4 (16)	0	0.69
Moderate differentiation	4 (16)	1 (20)	
Poor differentiation	2 (8)	1 (20)	
Un-differentiated	15 (60)	3 (60)	
Stage			
III	24 (96)	5 (100)	0.83
IV	1 (4)	0	
First line treatment			
Chemotherapy	18 (72)	4 (80)	0.59
Surgery	7 (28)	1 (20)	
Cisplatin Dose, mean±SD (mg)	62.8±10.1	60±10.6	0.57
CCRT cycles			
≤4 cycles	12 (48)	0	0.013
5 cycles	7 (28)	3 (60)	
>5 cycles	6 (24)	2 (40)	

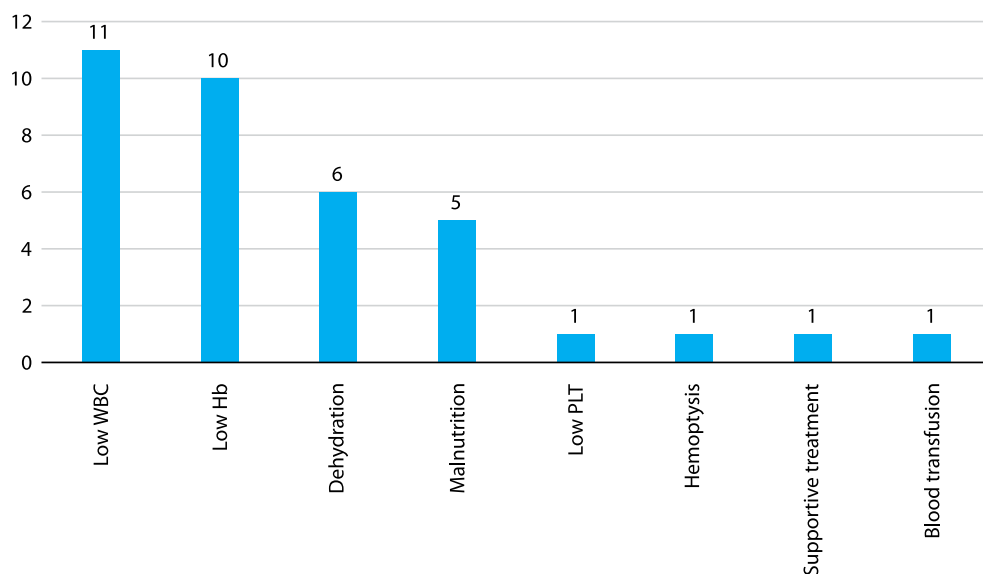


Fig. 4. Hospital admission causes

Hospital admission

Out of 30 patients, 46.7% (n=14) required hospital admission during the course of CCRT, while 53.3% (n=16) completed treatment without hospitalization. The most frequently documented cause for admission was leukopenia, reported in 36.7% (n=11) of the total cohort. This was closely followed by anemia in 33.3% (n=10) and dehydration in 20% (n=6) of patients. Malnutrition contributed to 16.7% (n=5) of admissions. Less common reasons included low platelet count (3.3%), hemoptysis (3.3%), supportive treatment (3.3%), and blood transfusion (3.3%) (Figure 4).

Table 5 outlined the factors associated with hospital admission among patients undergoing CCRT. A statistically significant association was observed between older age and the likelihood of hospital admission, with admitted patients having a higher mean age (54.8 ± 11.5 years) compared to those who were not admitted (46.5 ± 14.9 years; $p=0.017$).

Side effect

All patients (100%) experienced dry desquamation, with a mean onset at week 3.9, indicating it typically developed during the 4th week of treatment. Similarly, taste loss was observed in all patients, appearing on average at week 2.6, while hyposalivation was the earliest side effect, occurring as early as week 1.4. Difficulty in swallowing was also universally reported, with an average onset at week 2.7, aligning closely with the timing of swallowing difficulty and taste changes. Less commonly reported side effects included nausea, which was observed in 3.3% of patients with an early onset at week 1, and voice change, also noted in 3.3% of patients, emerging later at week 5 (Figure 5, 6).

Table 5
Factors associated with Hospital Admission

Variable	Postponed Cisplatin		P value
	Yes (N=14)	No (N=16)	
Age, mean±SD (Years)	54.8±11.5	46.5±14.9	0.017
Sex			
Female	7 (50)	11 (68.8)	0.25
Male	7 (50)	5 (31.3)	
Tumor type			
Nasopharyngeal cancer	9 (64.3)	9 (56.3)	0.47
Other	5 (35.7)	7 (43.8)	
Histopathology			
Well differentiation	2 (14.3)	2 (12.5)	0.72
Moderate differentiation	3 (21.4)	2 (12.5)	
Poor differentiation	2 (14.3)	1 (6.3)	
Un-differentiated	7 (50)	11 (68.8)	
Stage			
III	13 (92.9)	16 (100)	0.27
IV	1 (7.1)	0	
First line treatment			
Chemotherapy	11 (78.6)	11 (68.8)	0.54
Surgery	3 (21.4)	5 (31.3)	
Cisplatin dose, mean±SD (mg)	62.8±9.7	61.8±10.6	0.79
CCRT cycles			
≤4 cycles	5 (35.7)	7 (43.8)	0.57
5 cycles	4 (28.6)	6 (37.5)	
>5 cycles	5 (35.7)	3 (18.8)	

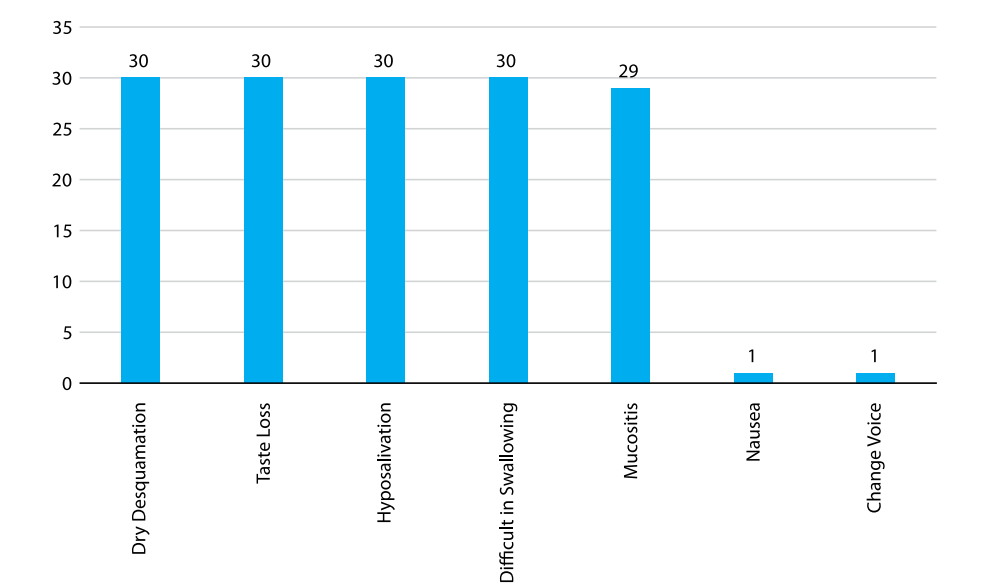


Fig. 5. Side effect frequency among studied group

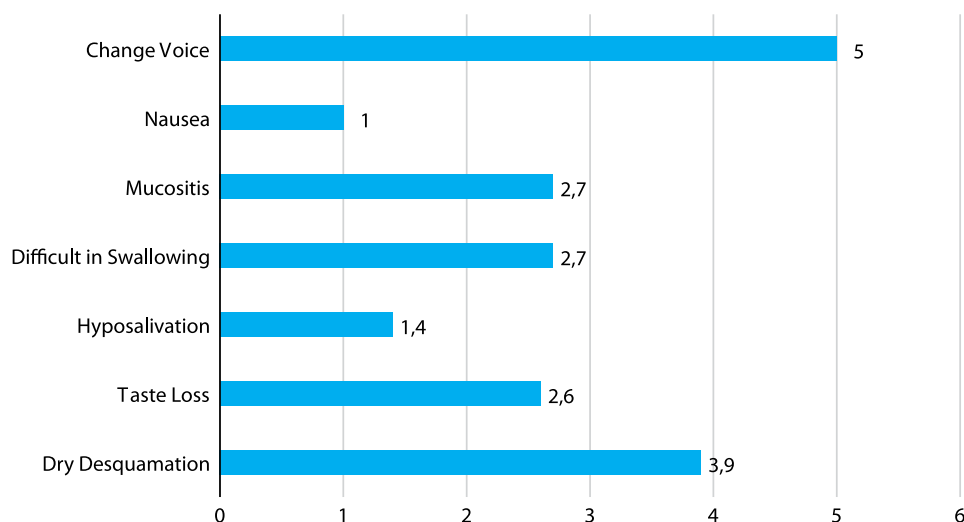


Fig. 6. Mean onset of time (in weeks) till development of side effects

■ DISCUSSION

The study population had a mean age of 50.4 years, with a considerable age range (21–74 years), reflecting the diversity of HNC demographics. Interestingly, our cohort was predominantly female (60%), which contrasts with established global trends. In most epidemiological datasets, HNC is more common among men, with a male-to-female incidence ratio ranging from approximately 2 : 1 to 3 : 1, particularly for subsites like laryngeal or oropharyngeal cancers as observed in Cohen et al., and Cantù studies [5, 6]. This discrepancy in our study may be attributable to localized environmental factors, referral patterns, or random variation due to the small sample size.

NPC was the dominant tumor type in our cohort, accounting for 60% of cases. This finding aligns with regional studies from endemic areas such as Southeast Asia and the Middle East, where NPC is disproportionately common due to genetic susceptibility and Epstein–Barr virus (EBV) exposure as observed in Pan et al., and Cantù studies [6, 7]. Histologically, non-keratinizing undifferentiated squamous cell carcinoma was the most prevalent subtype in our study (43.3%), further affirming the nasopharyngeal predominance, as this subtype is characteristic of EBV-associated NPC.

In broader HNC populations, squamous cell carcinoma remains the most prevalent histology, but the differentiation spectrum varies by subsite and etiology. For instance, moderately to poorly differentiated variants are more frequently observed in tobacco-associated cancers of the oral cavity and larynx as demonstrated by Stepan et al., study [8].

Nearly all patients (96.7%) in this study presented with stage III disease, a pattern that is unfortunately consistent with real-world observations in low-resource or high-burden regions where late diagnosis is common due to limited access to screening and specialist care. Data from Abdulmir et al. highlight similar staging trends in endemic NPC regions, reinforcing our findings [9]. This late-stage presentation necessitates aggressive multimodal therapy but also correlates with higher toxicity rates and treatment adherence challenges.

Our treatment protocol is broadly consistent with the findings of Iqbal et al., who assessed compliance with weekly cisplatin in a cohort of HNSCC patients. In their study, the median number of completed cycles was also five, and treatment adherence was high, with minimal interruptions. These similarities validate our approach and suggest that weekly cisplatin, when feasible, remains both tolerable and effective [4].

Moreover, the efficacy and tolerability of weekly cisplatin over high-dose three-weekly regimens were demonstrated in the randomized trial analyzed by Szturz et al., where the weekly schedule showed favorable toxicity profiles and comparable survival outcomes. Their data support our study's use of a weekly protocol, especially in patients with borderline renal function or those requiring closer dose modulation [10].

In contrast, Pan et al. reported that fewer than 50% of their NPC patients completed the full intended cisplatin cycles due to acute toxicities and performance status decline. Their findings suggest that even weekly dosing may require optimization, particularly in older or frailer patients, and reflect the complex interplay between disease burden, treatment intensity, and host resilience [7].

Similarly, Weykamp et al. emphasized the impact of age and organ function on chemoradiation completion. Their recommendation for individualized dosing strategies resonates with the range of cycles administered in our study and the observed need for dose modifications in some cases [11].

In our study, 20% of patients required cisplatin dose reduction during CCRT, primarily in the later cycles, suggesting cumulative toxicity as a limiting factor. The strongest predictor of dose reduction was advanced age; patients requiring dose adjustment had a significantly higher mean age (58.6 ± 7.8 years) compared to those who tolerated full doses (48.3 ± 14.4 years, $p=0.01$). This aligns with findings from Weykamp et al. who highlighted the impact of age-related hematologic and renal toxicity in patients undergoing cisplatin-based chemoradiotherapy. The study emphasized that older patients were more likely to develop leukopenia and nephrotoxicity, necessitating dose adjustments [11]. Similarly, Singh et al. conducted a subgroup analysis of older versus younger patients undergoing CCRT. Their findings showed that patients over 60 were significantly more prone to dose reduction, supporting our conclusion that age is a critical risk factor for treatment modification [12].

Another important association was observed between the average cisplatin dose and the need for reduction. Those who required adjustments had a higher mean dose (69.1 ± 5.8 mg vs. 60.6 ± 10 mg; $p=0.018$), reinforcing the dose-toxicity relationship and highlighting the importance of individualized dosing strategies. This finding resonates with observations by Fietkau et al., who demonstrated reduced toxicity with dose-modified cisplatin regimens in head and neck cancer patients [13].

A remarkably high proportion of patients (83.3%) in our study experienced at least one postponement of their cisplatin dose during CCRT. This high postponement rate aligns with the findings of Weykamp et al., who reported frequent hematologic toxicities, particularly leukopenia, in older patients receiving weekly cisplatin. They emphasized the age-dependent vulnerability to myelosuppression and the resulting need for dose delays or reductions. Our data corroborate this, showing a statistically significant association between older age (mean 52.4 years vs. 40 years; $p=0.014$) and treatment postponement [11].

Additionally, male patients were more likely to experience delays ($p=0.046$), a finding that may be partially explained by baseline differences in hematologic reserve,

renal clearance, or body mass-related dosing. Though this sex-specific trend is less frequently reported, it has emerged in similar cohorts, such as in Cohen et al., who noted gender-based differences in treatment response and toxicity in head and neck cancer populations [5].

A significant correlation was found between postponed treatment and lower CCRT cycle completion. These observations are consistent with the data from Szturz et al., who demonstrated that weekly cisplatin was better tolerated overall, but still subject to delays due to hematologic complications – especially in patients with lower baseline performance status [10]. Conversely, Iqbal et al. reported far fewer postponements in their study of weekly cisplatin CCRT. Their population had stricter monitoring protocols and possibly fewer comorbidities, which might explain their improved continuity. This discrepancy underlines the importance of real-world data like ours, which reflects the complexity and variability of treatment adherence in routine clinical settings [4].

Nearly half of the patients in our cohort (46.7%) required hospital admission during CCRT, highlighting the substantial treatment burden associated with cisplatin-based regimens. Our results are supported by the findings of Singh et al., who reported increased hospitalization among older patients receiving cisplatin-based CCRT, primarily due to hematologic and gastrointestinal side effects [12]. Similarly, Fietkau et al. noted that dose-intensity and patient age were major predictors of hospitalization, with supportive care frequently required to manage leukopenia, infections, and renal disturbances [13].

Age emerged as the only statistically significant factor associated with hospitalization in our study. Patients who required admission had a significantly higher mean age (54.8 ± 11.5 years) compared to those who did not (46.5 ± 14.9 years, $p=0.017$). This observation aligns with data from Weykamp et al., who demonstrated that older patients exhibited greater susceptibility to treatment-related toxicities, leading to higher rates of hospitalization, dose modification, and treatment delays [11].

In contrast, Iqbal et al. found lower hospitalization rates in their cohort, which may reflect differences in patient selection, pre-treatment optimization, or availability of outpatient supportive measures. Their patients were generally younger, and their study reported strict monitoring protocols that may have mitigated early toxicity escalation [4].

All patients (100%) experienced dry desquamation, taste loss, hyposalivation, and dysphagia. These toxicities appeared early in the treatment course, with hyposalivation starting as early as week 1.4, taste loss and dysphagia by weeks 2.6–2.7, and dry desquamation around week 3.9. This temporal clustering reflects the cumulative mucosal and epithelial injury from combined radiotherapy and systemic cisplatin exposure. The timing and prevalence of these toxicities are consistent with those reported in previous trials. Szturz et al. noted that mucositis, xerostomia, and dysgeusia were the most common acute side effects in patients undergoing weekly cisplatin-based CCRT. Their data confirm that mucosal inflammation and salivary dysfunction typically emerge by the second or third week, contributing significantly to patient discomfort and nutritional challenges [10].

Similarly, Pan et al. reported mucositis and dysphagia in over 90% of their NPC patients receiving CCRT, with onset typically between the second and fourth weeks, corroborating the patterns we observed. The near-universal presence of dry desquamation and mucositis in our cohort may be attributed to the radiation dose (70 Gy over 35 fractions), which is known to induce predictable epithelial damage [7].

Less frequent adverse effects such as nausea and voice change occurred in only 3.3% of patients. Nausea appeared early (week 1), likely reflecting acute cisplatin toxicity, whereas voice changes emerged later (week 5), possibly due to laryngeal edema or mucosal thickening secondary to radiation exposure. These findings are in line with the side effect timeline reported by Iqbal et al., where early nausea and late phonatory issues were occasional but not dominant features [4].

Moreover, these findings support the exploration of toxicity-reducing strategies such as IMRT and cytoprotective agents. As suggested by Fietkau et al., dose adjustments and personalized scheduling may reduce side effect intensity without compromising therapeutic efficacy [13].

■ CONCLUSION

CCRT with weekly cisplatin is effective but associated with significant toxicity. Dose reductions (20%) and treatment delays (83.3%) were common, especially in older patients and those with differentiated tumors. Nearly half required hospitalization, mainly for hematologic issues and dehydration. Acute side effects were universal, with mucositis and mucocutaneous toxicities appearing early, highlighting the need for close monitoring and supportive care.

■ REFERENCES

1. Gormley M, Creaney G, Schache A, et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022;233(9):780–6.
2. Cancer Registry of Iraq Annual Report [Internet]. 2022 [cited 2025 May 17]. Available from: https://storage.moh.gov.iq/2024/03/31/2024_03_31_11983087032_3940351786864953.pdf
3. Salih HH, Abd SY, Al-Kaseer E, Al-Diwan J. Cancer in Iraq, general view of annual report 2022. *J Contemp Med Sci* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 28];10(6). Available from: <https://www.jocms.org/index.php/jcms/article/view/1676>
4. Iqbal MS, Chaw C, Kovarik J, et al. Primary Concurrent Chemoradiation in Head and Neck Cancers with Weekly Cisplatin Chemotherapy: Analysis of Compliance, Toxicity and Survival. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017;21(2):171–7.
5. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2018;30(4):381–95.
6. Cantù G. Nasopharyngeal carcinoma. A "different" head and neck tumour. Part A: from histology to staging. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2023;43(2):85–98.
7. Pan XX, Liu YJ, Yang W, et al. Histological subtype remains a prognostic factor for survival in nasopharyngeal carcinoma patients. *The Laryngoscope*. 2020;130(3):E83–8.
8. Stepan KO, Mazul AL, Skillington SA, et al. The prognostic significance of race in nasopharyngeal carcinoma by histological subtype. *Head Neck*. 2021;43(6):1797–811.
9. Abdulmir A, Hafidh R, Abdulmuhamen N, et al. The distinctive profile of risk factors of nasopharyngeal carcinoma in comparison with other head and neck cancer types. *BMC Public Health*. 2008;8(1):400.
10. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, et al. Weekly Low-Dose Versus Three-Weekly High-Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non-Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data. *The Oncologist*. 2017;22(9):1056–66.
11. Weykamp F, Seidensaal K, Rieken S, et al. Age-dependent hemato- and nephrotoxicity in patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy with weekly cisplatin. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(6):515–21.
12. Singh GK, Noronha V, Patil VM, et al. Safety and efficacy of concurrent chemoradiotherapy for head-and-neck cancers in older versus younger patients: Post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Cancer Res Stat Treat*. 2020;3(3):482.
13. Fietkau R, Hecht M, Hofner B, et al. Randomized phase-III-trial of concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer comparing dose reduced radiotherapy with paclitaxel/cisplatin to standard radiotherapy with fluorouracil/cisplatin: The PacCis-trial. *Radiother Oncol*. 2020;144:209–17.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.020>



Mammadov A.
National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Risk Factors for Oral Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Gratitude: the authors express their gratitude to General Director of the National Center of Oncology of the Ministry of Health of Republic of Azerbaijan for creating the conditions for conducting the research.

The article is published in author's edition.

Submitted: 09.09.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: dr.mammadovanar@gmail.com

Abstract

Introduction. Oral cancer is a polyethological disease. A number of factors contributing to the development of this disease have been identified. These include alcohol abuse (especially dark drinks), smoking (the combined use of these two factors significantly increases the risk of developing OC), consumption of very-hot beverages and food, sharp-edged carious teeth, chronic injury to the oral mucosa caused by poor-quality rigid dentures, occupational hazards (the incidence is relatively higher among workers in heavy metal salts, as well as in the oil industry), inflammatory processes of the oral mucosa. In addition, a deficiency of vitamins A and B also contributes to the development of oral cancer.

Purpose. The purpose of research is to analyze the risk factors of OC.

Materials and methods. The research analyzed the incidence and mortality rates of OC and PC (pharyngeal cancer) depending on gender and age. In this research, smoking and alcohol use were evaluated as the main risk factors for OC. Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated to evaluate these factors. The collected data was tabulated and analyzed using SPSS version 16.

Results. The highest incidence of oral cancer was observed in the age groups 46–55 and 56–65 years.

79 of the 100 patients (79%) in the case group were current alcohol users or had used alcohol in the past. Of these, 54 (54%) were both alcohol and cigarette users. Of the 150 patients in the control group, 70 (46.7%) were alcoholics, and 35 (23.3%) of them were alcoholics and smokers. The other 80 patients (53.3%) had never consumed alcohol or consumed it extremely rarely. The odds ratio (OR) for alcohol users was 4.3, with a 95% CI of 2.411–7.666. The risk was statistically significant ($p < 0.01$).

People who currently drinking alcohol (OR=7.2, 95% CI 3.741–13.954) had a higher risk of developing OC than those who had ever consumed it (OR=2.2, 95% CI 1.112–4.474).

The risk of developing OC was significantly higher in patients who had consumed alcohol for more than twenty years (OR=7.1, 95% CI 3,227–15,670) compared to patients who had consumed alcohol for less than ten years (OR=2.8, 95% CI 1,299–5,966).

Smokers had a significantly higher risk of developing oral cancer than never smokers (OR=3.1; 95% CI 1.779–5.343; $p < 0.001$).

In the subgroup of lifetime smokers, the incidence of "regular daily smokers" was 36.5% in the case group (27 patients out of 74 smokers) and 27.8% in the control group (20 patients

out of 72 patients). In this subgroup, "non-daily smokers" accounted for 27% (20 patients) in the case group and 16.7% (12 patients) in the control group. In the former smokers subgroup, daily smokers was 16.2% (12 out of 74 patients) in the case group and 34.7% (25 out of 72 patients) in the control group.

In this subgroup, non-daily smokers constituted 20.3% (15 out of 74 patients) in the case group and 20.8% (15 out of 72 patients) in the control group. That is, lifetime daily smokers (OR=4.1, 95% CI 1.954–8.395; $p<0.01$) had a higher risk for OC than former smokers who were daily smokers (OR=2.043, 95% CI 1.292–6.964). Also, lifelong non-daily smokers (OR=3.1, 95% CI 2.154–9.607; $p<0.01$) had a higher risk for OC than former smokers who were non-daily smokers (OR=1.4, 95% CI 0.635–3.266; $p=0.001$).

Conclusion. In this research, smoking and alcohol use were evaluated as the main risk factors for OC. According to our analysis, alcohol use increases the risk of developing OC approximately 4.3-fold, while the risk is 3.2-fold higher in current alcohol users than in former users. Furthermore, a significant association was found between the duration of alcohol use and the risk of OC; the risk is higher in those who have consumed alcohol for more than 20 years compared to those who have consumed alcohol for a shorter period. Regularly for over 20 years, alcohol use (OR=7.111, 95% CI 3.227–15.670) and smoking (OR=4.154, 95% CI 2.121–8.133, $p<0.001$) are considered significant risk factors for the development of oral cancer. The risk of developing oral cancer also depends on the smoking period.

Keywords: oral cancer, pharyngeal cancer, incidence, smoking, alcohol use, odds ratio, confidence interval

Мамедов А.Н.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Факторы риска рака полости рта

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности: автор выражает благодарность генеральному директору Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики за создание условий для проведения исследования.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 09.09.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: dr.mammadovanar@gmail.com

Резюме

Введение. Рак полости рта (РПР) – это полиэтиологическое заболевание. Выявлен ряд факторов, способствующих развитию этого заболевания. К ним относятся злоупотребление алкоголем (особенно темными напитками), курение (сочетание этих двух факторов значительно увеличивает риск развития рака полости рта), употребление очень горячих напитков и пищи, острые кариозные зубы, хроническая травма слизистой оболочки полости рта, вызванная некачественными жесткими зубными протезами, профессиональные вредности (заболеваемость относительно выше у рабочих, работающих с солями тяжелых металлов, а также в нефтяной промышленности), воспалительные процессы слизистой оболочки полости рта. Кроме того, дефицит витаминов А и группы В также способствует развитию рака полости рта.

Цель. Анализ факторов риска развития РПР.

Материалы и методы. В исследовании анализировались заболеваемость и смертность от РПР и РГ (рака глотки) в зависимости от пола и возраста. В данном исследовании курение и употребление алкоголя рассматривались как основные факторы риска развития РПР. Для оценки этих факторов были рассчитаны отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом. Собранные данные были сведены в таблицу и проанализированы с использованием SPSS версии 16.

Результаты. Наибольшая заболеваемость раком полости рта наблюдалась в возрастных группах 46–55 и 56–65 лет. 79 из 100 пациентов (79%) основной группы употребляли алкоголь в настоящее время или употребляли его в прошлом. Из них 54 (54%) употребляли алкоголь и курили одновременно. Из 150 пациентов контрольной группы 70 (46,7%) страдали алкоголизмом, а 35 (23,3%) – алкоголизмом и курили. Остальные 80 пациентов (53,3%) никогда не употребляли алкоголь или употребляли его крайне редко. Отношение шансов (ОШ) для лиц, употребляющих алкоголь, составило 4,3 при 95% ДИ 2,411–7,666. Риск был статистически значимым ($p < 0,01$). У лиц, употребляющих алкоголь в настоящее время (ОШ=7,2; 95% ДИ 3,741–13,954), риск развития рака полости рта был выше, чем у тех, кто употреблял его когда-либо (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,112–4,474).

Риск развития рака полости рта был значительно выше у пациентов, употреблявших алкоголь более двадцати лет (ОШ=7,1; 95% ДИ 3227–15670), по сравнению с пациентами, употреблявшими алкоголь менее десяти лет (ОШ=2,8; 95% ДИ 1299–5966).

У курильщиков риск развития рака полости рта был значительно выше, чем у никогда не куривших (ОШ=3,1; 95% ДИ 1,779–5,343; $p < 0,001$).

В подгруппе курильщиков, курящих всю жизнь, частота «регулярных ежедневных курильщиков» составила 36,5% в группе наблюдения (27 пациентов из 74) и 27,8% в контрольной группе (20 пациентов из 72). В этой подгруппе «не ежедневные курильщики» составили 27% (20 пациентов) в группе наблюдения и 16,7% (12 пациентов) в контрольной группе. В подгруппе бывших курильщиков доля «ежедневных курильщиков» составила 16,2% (12 из 74 пациентов) в группе наблюдения и 34,7% (25 из 72 пациентов) в контрольной группе. В этой подгруппе «не ежедневные курильщики» составили 20,3% (15 из 74 пациентов) в группе наблюдения и 20,8% (15 из 72 пациентов) в контрольной группе. То есть у тех, кто всю жизнь курил ежедневно (ОШ=4,1; 95% ДИ 1,954–8,395; $p < 0,01$), риск развития рака полости рта был выше, чем у бывших курильщиков, курящих ежедневно (ОШ=2,043; 95% ДИ 1,292–6,964). Кроме того, у тех, кто всю жизнь курил не ежедневно (ОШ=3,1; 95% ДИ 2,154–9,607; $p < 0,01$), риск развития рака полости рта был выше, чем у бывших курильщиков, курящих не ежедневно (ОШ=1,4; 95% ДИ 0,635–3,266; $p = 0,001$).

Заключение. В данном исследовании курение и употребление алкоголя были оценены как основные факторы риска рака полости рта. Согласно нашему анализу, употребление алкоголя увеличивает риск развития рака полости рта примерно в 4,3 раза, при этом риск в 3,2 раза выше у нынешних потребителей алкоголя, чем у бывших. Кроме того, была обнаружена значимая связь между продолжительностью употребления алкоголя и риском рака полости рта; риск выше у тех, кто употребляет алкоголь более 20 лет, по сравнению с теми, кто употребляет алкоголь в течение более короткого периода. Регулярное употребление алкоголя в течение более 20 лет (ОР=7,111, 95% ДИ 3,227–15,670) и курение (ОР=4,154, 95% ДИ 2,12–8,133, $p < 0,001$)

считаются значимыми факторами риска развития рака полости рта. Риск развития рака полости рта также зависит от стажа курения.

Ключевые слова: рак полости рта, рак глотки, заболеваемость, курение, употребление алкоголя, отношение шансов, доверительный интервал

■ INTRODUCTION

Oral cancer is a polyethological disease. A number of factors contributing to the development of this disease have been identified. These include alcohol abuse (especially dark drinks), smoking (the combined use of these two factors significantly increases the risk of developing OC), consumption of very-hot beverages and food, sharp-edged carious teeth, chronic injury to the oral mucosa caused by poor-quality rigid dentures, occupational hazards (the incidence is relatively higher among workers in heavy metal salts, as well as in the oil industry), inflammatory processes of the oral mucosa. In addition, a deficiency of vitamins A and B also contributes to the development of oral cancer. [1, p. 1; 2, p. 507–520].

The risk of developing oral cancer is 4–10 times higher in those who use heavy cigarettes. It is stated that this risk increases more than 35 times in those who both drink alcohol and smoke heavily. According to some researchers, smoking causes 41% of oral and oropharyngeal cancers in men and 15% in women worldwide. In tobacco users, neoplasms often occur on the cheeks and in areas in contact with the gums. More attention should be given to such factors as poor oral hygiene, specific and inadequate nutrition, immunodeficiency, viral infections, especially human papillomavirus. It is believed that the development of oral cavity and pharyngeal cancer is possible even without any of the listed risk factors.

Another risk factor is the human papilloma virus (HPV). Currently, HPV types 16 and 18 have been proven to have the highest carcinogenicity. Their activity is closely linked to a mutation of the gene encoding the TP53 protein. Various studies have shown an overall prevalence of HPV infection in oral tumors ranging from 14% to 91%. HPV expression in oral squamous cell carcinoma tissues is 4 times higher than in normal mucosa. [3, p. 541–550; 2, p. 507–520].

Family history also plays a role in the development of oral and pharyngeal cancer (PC). This risk is 3 times higher in people with a family history of malignant neoplasms of the oral cavity and pharynx. [4, p. 62–72].

Precancerous pathologies play an important role in the development of OC and PC. Precancerous diseases include Bowen's disease (erythroplakia, erythroplasia), lupus erythematosus, lichen planus, leukoplakia, candidiasis (thrush) and Epstein-Barr virus, as well as vitamin A, E and C deficiencies in the body. The absence of disease complaints in the early stages of the disease in OC and PC patients, patients' failure to consult a doctor, their socioeconomic status, oncological negligence of physicians, medical history information and failure to evaluate patient complaints, lack of systematic preventive examinations of the oral cavity are the main reasons for the delay in the diagnosis of oral cavity and pharyngeal cancer [5, p. 431–465; 6, p. 541–550; 7, p. 4201–4212].



MATERIALS AND METHODS

The research analyzed the incidence and mortality rates of OC and PC depending on gender and age in various administrative-territorial regions of Azerbaijan during 2019–2023. In this research, smoking and alcohol use were evaluated as the main risk factors for OC. Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated to evaluate these factors. The collected data was tabulated and analyzed using SPSS version 16.

DISCUSSION

The study included 100 patients diagnosed with OC who underwent surgical treatment and radiotherapy at the National Oncology Center of the Republic of Azerbaijan in 2018–2022. The control group was formed from 150 patients who applied to the outpatient clinic of our center and did not have a malignant tumor diagnosis. Harmful habits such as drinking alcohol and smoking are not common among women in Azerbaijan, therefore women with OC diagnosis were not included in both the study and control groups in order to objectively assess the results of the study.

A questionnaire consisting of two sections, demographic characteristics and risk factor assessment, was distributed to the patients. The first section consists of a set of questions about the participant’s age, education level, and occupation, while the second section included questions about harmful habits such as alcohol and cigarettes. Thus, participants in both groups were classified primarily as smokers and never smokers. Smokers were divided into two subgroups: smokers who had smoked tobacco products all their lives and former smokers who had not smoked for the last 3–5 years. These two subgroups were also divided into daily smokers and non-daily non-smokers.

Alcohol consumers were divided into the following categories: regular drinkers, occasional drinkers, very rare drinkers, and never drinkers.

The study group included 100 men with a histopathologically confirmed diagnosis of oral cancer. Their age ranged from 35 to 80 years, with an average age of 61±5.5 years. The control group (n=150) consisted of men aged 40–82 years (mean age 63±3.8 years). As can be seen from Table 1, the highest incidence of oral cancer was observed in the age groups 46–55 and 56–65 years.

In the study, 79 of the 100 patients (79%) in the case group were current alcohol users or had used alcohol in the past. Of these, 54 (54%) were both alcohol and cigarette users. Of the 150 patients in the control group, 70 (46.7%) were alcoholics, and 35 (23.3%) of them were alcoholics and smokers. The other 80 patients (53.3%) had never consumed

Table 1
Age distribution of patients in the control and observation groups

Ages	Observation group Abs (%)		Control group Abs (%)	
35–45	15	15%	22	14,7%
46–55	25	25%	41	27,3%
56–65	30	30%	51	34%
66–75	17	17%	24	16%
>75	13	13%	12	8%
Σ	100	100%	150	100%

alcohol or consumed it extremely rarely. The odds ratio (OR) for alcohol users was 4.3, with a 95% CI of 2.411–7.666. The risk was statistically significant ($p < 0.01$).

Of the group of cases, 24 patients (24%) stated that they no longer drank alcohol, but were former alcohol users, while 60 patients (60%) currently drink alcohol. A significant correlation in the development of OC was found in both former and current alcohol users. At that time, those who were still currently drinking alcohol (OR=7.2, 95% CI 3.741–13.954) had a higher risk of developing OC than those who had ever consumed it (OR=2.2, 95% CI 1.112–4.474).

A linear association exists between the alcohol use period and oral cancer. In the case group, 28 patients (28%) consumed alcohol for more than 20 years, while in the control group this rate was 10% (15 patients). The risk of developing OC was significantly higher in patients who had consumed alcohol for more than twenty years (OR=7.1, 95% CI 3.227–15.670) compared to patients who had consumed alcohol for less than ten years (OR=2.8, 95% CI 1.299–5.966).

Of the total number of patients consuming alcohol in the study group, 44 (44%) consumed only vodka, 22 patients (22%) regularly consumed vodka, beer, and wine, and 11 patients (11%) consumed mainly beer and vodka.

Table 2
Association between alcohol use and the oral cancer

Alcohol consumption category	Case group (abs; %)		Control group (abs; %)		OD (CI 95%)	p
Alcohol consumers	79	79%	70	46,7%	4.3 (2.411–7.666)	<0.01
Those who have ever used it	24	24%	41	27,3%	2.2 (1.112–4.474)	<0.01
Those who currently use	60	55%	29	19,4%	7.2 (3.741–13.954)	<0.05
Never or rarely use	21	21%	80	53,3%	1	
Period of alcohol consumption						
Less than 10 years	19	19%	26	18,6%	2.8 (1.299–5.966)	<0.05
10–20 years	32	32%	29	20,7%	4.2 (2.097–8.426)	<0.05
Over 20 years	28	28%	15	10%	7.1 (3.227–15.670)	<0.01
Never or rarely	21	21%	80	53,3%	1	

Table 3
Association between smoking and oral cancer risk

Smoking category	Case group (abs; %)	Control group (abs; %)	OD (CI 95%)	p
Risk between smokers and non-smokers				
Smokers	74 (74%)	72 (48%)	3.1 (1.779–5.343)	<0.01
Never smokers	26 (26%)	78 (52%)	1	
Risk among smokers				
Lifelong ever-daily smokers	27 (36,5%)	20 (27,8%)	4.1 (1.954–8.395)	<0.01
Lifelong non-daily smokers	20 (27%)	12 (16,7%)	3.1 (2.154–9.607)	<0.01
Former smokers who were daily smokers	12 (16,2%)	25 (34,7%)	2.04 (1.292–6.964)	<0.05
Former smokers who were non-daily smokers	15 (20,3%)	15 (20,8%)	1.4 (0.635–3.266)	0.01
Σ	74 (100%)	72 (100%)		



Table 3 shows the association between smoking and oral cancer. In this study, 74% (74/100) of the patients in the case group and 48% (72 cases) of the control group were smokers. Smokers had a significantly higher risk of developing oral cancer than never smokers (OR=3.1; 95% CI 1.779–5.343; $p<0.001$). As mentioned above, the patients in the smoking group were divided into two subgroups: ever smokers – those who had smoked tobacco products throughout their lives (before the diagnosis of oral cancer) and former smokers – those who had not smoked tobacco products in the last 3–5 years. Patients in these two subgroups were also divided into daily smokers and non-smokers.

In the subgroup of lifetime smokers, the incidence of "regular daily smokers" was 36.5% in the case group (27 patients out of 74 smokers) and 27.8% in the control group (20 patients out of 72 patients). In this subgroup, "non-daily smokers" accounted for 27% (20 patients) in the case group and 16.7% (12 patients) in the control group. In the former smokers subgroup, daily smokers was 16.2% (12 out of 74 patients) in the case group and 34.7% (25 out of 72 patients) in the control group.

In this subgroup, non-daily smokers constituted 20.3% (15 out of 74 patients) in the case group and 20.8% (15 out of 72 patients) in the control group. That is, lifetime daily smokers (OR=4.1, 95% CI 1.954–8.395; $p<0.01$) had a higher risk for OC than former smokers who were daily smokers (OR=2.043, 95% CI 1.292–6.964). Also, lifelong non-daily smokers (OR=3.1, 95% CI 2.154–9.607; $p<0.01$) had a higher risk for OC than former smokers who were non-daily smokers (OR=1.4, 95% CI 0.635–3.266; $p=0.001$).

A significant association was observed between the amount of smoking and the risk of developing oral cancer. Thus, as can be seen from Table 4, those who smoked more than two packs of cigarettes had a significantly higher risk of developing OC (OR=5.5, 95% CI 2.662–11.366; $p<0.001$).

It is clear that the increased risk of developing oral cancer also depends on the smoking period. The risk of developing oral cancer is lowest in those who smoked for less than

Table 4
The relationship between the amount of smoking and oral cancer risk

Amount of cigarettes	Case group (abs; %)	Control group (abs; %)	OD (CI 95%)	p
Less than 1 pack per day	19 (19%)	30	1.9 (0.919–3.927)	<0.05
1–2 packs per day	22 (22%)	24	2.8 (1.326–5.702)	<0.05
More than 2 packs per day	33 (33%)	18	5.5 (2.662–11.366)	<0.05
Never smokers	26 (26%)	78 (52%)	1	
Σ	100 (100%)	150 (100%)		

Table 5
Significant association between smoking period and oral cancer risk

Smoking period	Case group (abs; %)	Control group (abs; %)	OD (CI 95%)	p
Smoker for less than 10 years	13 (13%)	26 (17,3%)	1.5 (0.674–3.339)	<0.05
Smokers for 10–20 years	25 (25%)	20 (13,4%)	3.8 (1.795–7.834)	<0.01
Smokers for more than 20 years	36 (36%)	26 (17,3%)	4.2 (2.121–8.133)	<0.05
Never smokers	26 (26%)	78 (52%)	1	
Σ	100 (100%)	150 (100%)		

10 years (OR=1.5, 95% CI 0.674–3.339), while the risk is highest in those who smoked for more than 20 years (OR=4.2, 95% CI 2.121–8.133; $p<0,001$).

■ RESULTS

In conclusion, the results of our case-control study indicate that risk factors such as smoking and alcohol use play a significant role in the development of oral cancer (OC) in Azerbaijan. According to our analysis, alcohol use increases the risk of developing OC approximately 4.3-fold, while the risk is 3.2-fold higher in current alcohol users than in former users. Furthermore, a significant association was found between the duration of alcohol use and the risk of OC; the risk is higher in those who have consumed alcohol for more than 20 years compared to those who have consumed alcohol for a shorter period.

Similarly, the results of our study confirm that smoking increases the risk of developing OC by 3.1-fold. A correlation was observed between the number of cigarettes smoked and the risk of OC; the risk was significantly higher in those who smoked more than two packs of cigarettes per day than in those who smoked less. Furthermore, a significant association was found between the duration of smoking and the risk of OC; the risk was highest in those who had smoked for more than 20 years. Regularly for over 20 years, alcohol use (OR=7.111, 95% CI 3.227–15.670) and smoking (OR=4.154, 95% CI 2.121–8.133, $p<0,001$) are considered significant risk factors for the development of oral cancer.

■ CONCLUSION

Overall, the results of our study indicate that smoking and alcohol use are significant risk factors for the development of OC among men in Azerbaijan. These results have important implications for shaping public health policies, strengthening measures to break these harmful habits, and educating the population. Future studies may further investigate the molecular mechanisms of these risk factors and the role of other potential risk factors.

■ REFERENCES

1. Saman D. A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update. *Head neck oncol.* 2012;4:1.
2. Hashibe M., Sturgis E. Epidemiology of oral-cavity and oropharyngeal carcinomas: controlling a tobacco epidemic while a human papillomavirus epidemic emerges. *Otolaryngol.Clin.North.Am.* 2013;46:507–520.
3. Curado M.P., Boyle P. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. *Curr Opin Oncol.* 2013;25:229–234.
4. Tshering Vogel D.W., Zbaeren P., Thoeny H.C. Cancer of the oral cavity and oropharynx. *Cancer imaging.* 2010;16:62–72.
5. Goldstein B.Y., Chang S.C., Hashibe M. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19:431–465.
6. Hashibe M., Brennan P., Chuang S. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18:541–550.
7. Hillbertz N., Hirsch J., Jalouli J. Viral and molecular aspects of oral cancer. *Anticancer Res.* 2012;32:4201–4212.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.026>



Abubaker Muwafaq Abdulhadi¹✉, Raad Hefdhil Abedtwfeq²

¹ Salahaldin Oncology Center, Salahaldin Health Directorate, Ministry of Health, Salahaldin, Iraq

² Iraqi Board for Medical Specialization (Radiology), Baghdad, Iraq

Comparative Study Between Short Course Radiation and Long Course Radiation in Locally Advanced Rectal Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Abubaker Abdulhadi – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, writing – original draft and writing – review & editing; Raad Abedtwfeq – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, writing – original draft.

The article is published in author's edition.

Submitted: 17.06.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: Bakrjuba@gmail.com

Abstract

Introduction. Rectal cancer is one of the most frequent human malignant neoplasms and is the second most prevalent cancer of the large intestine. As one of the main public health issues, colorectal cancer is the third most prevalent cancer in men and the second most common cancer in women worldwide.

Purpose. To compare the pathological response, dose delivered to organs at risk (bladder, femoral head, and bowel bag), and acute side effects of short-course RT versus long-course RT in locally advanced rectal cancer.

Materials and methods. A prospective observational comparative study was done, compared short-course and long-course RT in locally advanced rectal cancer. Forty patients underwent volumetric-modulated arc therapy. Short course (25 Gy in 5 fractions) and long course (50.4 Gy in 28 fractions) groups were assessed for pathological response, organ doses, and side effects.

Results. Most patients were in cancer stage 3(80%), with no metastasis. Pathological response after RT showed no significant association with RT course ($P=0.633$). Genitourinary toxicity of grade 2 was noticed among the majority of patients in both groups with higher percentages seen in the long-course group (80% vs. 70%), while Gastrointestinal tract toxicity of grade 2 was higher in the long-course group (75% vs. 65%). Dose-volume histogram constraints differed significantly for bladder and bowel. Long-course patients had a higher bladder Dose-volume histogram (69.85 vs. 60.1) and bowel (15.6 vs. 7.25).

Conclusion. Both courses show similar risks of genitourinary and GIT toxicity, but short-course course tends to be less toxic. The majority of the cases with both regimes reported grade 2 GIT and GUT toxicity. Additionally, DVH constraints are significantly higher in the long-course group for bladder, bowel, and femoral heads.

Keywords: rectal cancer, GIT toxicity, GUT toxicity, DVH, short-course RT, long-course RT

Абубакер Мувафак Абдулхади¹✉, Раад Хефди Абедтвек²

¹ Онкологический центр Салахальдина, Управление здравоохранения
Салахальдина, Министерство здравоохранения, Салахальдин, Ирак

² Иракский совет по медицинской специализации (радиология), Багдад, Ирак

Сравнительное исследование короткого и длительного курсов облучения при местнораспространенном раке прямой кишки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Абубакер Абдулхади – концептуализация, сбор данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Раад Абедтвек – концептуализация, сбор данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, написание первоначального проекта.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 17.06.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: Bakrjuba@gmail.com

Резюме

Введение. Рак прямой кишки является одним из наиболее частых злокачественных новообразований и вторым по распространенности видом рака толстой кишки. Являясь одной из основных проблем общественного здравоохранения, колоректальный рак занимает третье место по распространенности среди мужчин и второе место среди женщин во всем мире.

Цель. Сравнить патологический ответ, дозу облучения органов риска (мочевого пузыря, головки бедренной кости и кишечного мешка) и острые побочные эффекты короткого курса РТ по сравнению с длительным курсом РТ при местнораспространенном раке прямой кишки.

Материалы и методы. Проведено проспективное обсервационное сравнительное исследование, в котором сравнивались короткокурсовая и длиннокурсовая РТ при местнораспространенном раке прямой кишки. Сорока пациентам была проведена объемно-модулированная дуговая терапия. В группах короткого (25 Гр в 5 фракциях) и длинного (50,4 Гр в 28 фракциях) курсов оценивали патологический ответ, organные дозы и побочные эффекты.

Результаты. Большинство пациентов находились на 3-й стадии рака (80%), без метастазов. Патологический ответ после РТ не показал значительной связи с курсом РТ ($P=0,633$). Мочеполовая токсичность 2-го класса была отмечена у большинства пациентов в обеих группах, причем в группе с длительным курсом лечения она была выше (80% против 70%), а токсичность со стороны ЖКТ 2-го класса была выше в группе с длительным курсом лечения (75% против 6%). Гистограммы «доза – объем» значительно отличались для мочевого пузыря и кишечника. У пациентов с длительным курсом лечения гистограмма «доза – объем» была выше для мочевого пузыря (69,85 против 60,1) и кишечника (15,6 против 7,25).

Выводы. Оба курса имеют схожий риск токсичности со стороны мочеполовой системы и ЖКТ, но короткий курс, как правило, менее токсичен. В большинстве случаев при использовании обоих режимов отмечалась токсичность 2-го класса со стороны

ЖКТ и кишечника. Кроме того, в группе с длительным курсом значительно выше показатели ДВГ для мочевого пузыря, кишечника и головки бедренной кости.

Ключевые слова: рак прямой кишки, токсичность со стороны ЖКТ, токсичность со стороны кишечника, ДВГ, короткокурсовая РТ, длительная РТ

■ INTRODUCTION

Rectal cancer is one of the most frequent human malignant neoplasms and is the second most prevalent (28%) cancer of the large intestine, following proximal colon cancers (42%) [1]. As one of the main public health issues, colorectal cancer is the third most prevalent cancer in men and the second most common cancer in women worldwide, with an overall probability of 4.7% to 5% [2]. It is also the third-highest cause of cancer mortality among men and women in the USA [1].

CRCs appear to be more prevalent in developed countries around the world at present. Australia and New Zealand have the highest estimated rates (44,8 and 32,2 per 100,000 men and women, respectively), while Western Africa has the lowest (4,5 and 3.8 per 100,000) [2]. In the past decade, the overall incidence rate has decreased by roughly 3% per year due to greater accessibility to and utilisation of screening and standard treatment. Despite a significant decline in the incidence of rectal cancer among adults aged 65 and older (–1.5% for 50–64 years and 4.3% for ages above 65), this rate has increased by 1.8% annually among adults below the age of 50. In contrast to proximal and distal colon malignancies, the median age at diagnosis of rectal cancer is significantly younger (63 years for men and 65 years for women) [1].

Overall, rectal cancer has a 5-year survival rate of 66.5%. In addition, survival rates do not vary greatly by gender, with a mortality rate of about 30–40%, which is higher in men than women, although this disparity fluctuates at different ages. Race and ethnicity could impact the mortality rate; for example, recent reports from the US indicate that the death rate among blacks is more than double that of Asians and Pacific Islanders [3].

For resectable rectal tumours, surgery is the primary treatment option. Depending on the location and stage of the tumour, surgical resection may be conducted alone or in conjunction with other neoadjuvant and/or adjuvant therapies. Locally advanced rectal cancer can be defined in a variety of ways [4].

For locally advanced rectal cancer, preoperative CCRT is recommended because it can improve oncological outcomes [5]. The standard of care with locally advanced rectal cancer has been multidisciplinary treatment consisting of neoadjuvant CCRT (NACRT) followed by total mesorectal excision (TME) [6]. Neoadjuvant options include short course RT alone [7], short course RT with chemotherapy [8, 9], or long course CCRT prior to or after systemic therapy [10, 11]. Approximately 20% of patients accomplish pathological complete response (pCR) following NACRT [12]; however, with the recent PRODIGE and RAPIDO trials, this rate has increased to 28% [13]. In Europe, short-course RT is the treatment of choice [14], whereas long-course CCRT is favoured in the United States [15].

The study aimed to compare the pathological response, dose delivered to organs at risk (bladder, femoral head, and bowel bag), and acute side effects of short-course RT versus long-course RT in locally advanced rectal cancer using the VMAT technique.

■ MATERIALS AND METHODS

Study setting

This study was conducted at the Baghdad Center for RT. From 1st of Jan 2022 to 31th of Dec 2023. This was a prospective observational, comparative study, conducted to compare the pathological response, dose delivered to organs at risk (bladder, femoral head, and bowel bag), and acute side effects of short-course RT versus long-course RT in locally advanced rectal cancer using the VMAT technique.

Population

The studied population included 40 patients with a diagnosis of locally advanced rectal cancer who had undergone RT by using the Volumetric-modulated arc therapy (VMAT) planning technique.

Patients were allocated randomly into two groups:

- The group I (long course) (n=20) who treated with a prescribed dose of 50.4 Gy in 28 fractions.
- The group II (short course) (n=20) who treated with a dose of 25 Gy in 5 fractions.

Inclusion criteria

Histologically confirmed rectal carcinoma.

Locally advanced rectal carcinoma T3, T4, and any T with N positive.

Lower border within 15 cm from the anal verge.

Magnetic resonance imaging (MRI) confirmed clinical diagnosis.

Exclusion criteria

T1, T2, NO.

Evidence of distant metastases.

Recurrent rectal cancer.

Unknown clinical or pathological T and N category.

Missing follow-up data or patients' refusal to participate.

Eligible patients received either short-course RT or long-course CCRT as neoadjuvant therapy. Short Course was defined as five fraction RT to a total dose of 25 Gy over five days, (without CCRT as part of their treatment course), followed by 4 cycles of chemotherapy (capox/folfox) and then surgery (more than 4 weeks). Long Course comprised a total of 50–50.4 Gy in 25–28 fractions administered 5 days per week for the duration of RT concomitantly with capecitabine-based chemotherapy, followed by surgery 4–6 weeks later. Follow-up data were collected based on clinical examinations were done.

Procedure

Data was collected included age, sex, and residency. Clinical characteristics included the stage, the neoadjuvant therapy details, and the type of surgical method. The patients received the RT according to their groups using the VMAT is a form of external beam RT therapy used to treat cancer [16]. After RT, they were followed up to be assessed using the following parameters: Dose-volume histogram constraint for the organs at risk (bladder, femoral head, and bowel bag) [17].

Due to different protocols and different fractionated dose (hypofractionation and conventional fractionation), the mean dose of organ at risk in the two arms was converted



to BED (biological equivalent dose): is a measure of the true biological dose delivered by a particular combination of dose per fraction and total dose to a particular tissue characterized by a specific α/β ratio and is commonly used for effective dose calculations.

$$BED = \text{Total dose} \times (1 + (\text{Fraction dose} / \alpha\beta)),$$

α/β ratio – is the measure of tissue RT sensitivity, where the higher the ratio, the greater the tissue sensitivity.

Acute RT toxicity for the genitourinary system and GIT system was assessed according to the RTOG grading [18]. Pathological response assessment: pathological Complete Response represents the absence of malignant cells on the specimen of rectal resection in patients [19].

Ethical approval

All patients were given verbal and written consent, and they were asked permission to make them part of the study.

Statistical analysis

Data was entered using computerized statistical software; Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 26 was used. Quantitative data were presented as (mean±SD) while qualitative data were presented as frequencies and percentages. The appropriate statistical tests were performed, a Chi-square test was used for categorical variables and two samples independent t-tests for the continuous variable. The level of significance ($p\leq0.05$).

■ **RESULTS**

Socio-demographic characteristics

There are 40 patients included in this study. Twenty patients received the long course and 20 patients received the short course. The mean age of patients in group 1 was 56.25 years and the mean for group 2 was 49.95 years. The percentage of females in the long course (60%) was higher than males (40%). The residency was similar for both groups, the majority of patients lived in urban areas. The smoking status was also assessed, the highest percentage of participants were non-smokers (Table 1).

Table 1
The socio-demographic characteristics

Variables		Group 1, Long course (n=20)	Group 2, Short course (n=20)	P-value
Age	Mean ±SD	56.25±12.1	49.95±12.8	0.119
Sex	Male	8 (40)	13 (65)	0.113
	Female	12 (60)	7 (35)	
Residency	Rural	2 (10)	2 (10)	1.00
	Urban	18 (90)	18 (90)	
Smoking	Non-smoker	16 (80)	11 (55)	0.091
	Smoker	4 (20)	9 (45)	

Table 2
The cancer characters

Variables		Group 1 (n=20)	Group 2 (n=20)	P-value
T	2	1 (5)	0	0.565
	3	16 (80)	16 (80)	
	4	3 (15)	4 (20)	
N	0	3(15)	0	0.249
	1	11 (55)	12 (60)	
	2	6 (30)	7 (35)	
	3	0	1 (5)	
M	0	20 (100)	20 (100)	NA
Tumor distance	Mean±SD	8.3±3.4	9.3±3.7	0.379
Surgery	Yes	20 (100)	20 (100)	1.00
Type of surgery	Anterior resection	6 (30)	2 (10)	0.114
	Abdominoperineal resection	14 (70)	18 (90)	

Cancer characteristics

The cancer characters are presented in Table 2. There is no significant difference between the tumor stage, the node, tumor distance and anterior resection and abdominoperineal resection.

Pathological response after RT

The pathological response after RT is shown in Table 3. The complete response was achieved among 10% of the patients in the first group and 15% of patients in the second group.

Table 3
The pathological response after RT

Variables		Group 1 (n=20)	Group 2 (n=20)	P-value
Pathological response	Complete	2 (10)	3 (15)	0.633
	Partial	18 (90)	17 (85)	

Table 4
The genitourinary and GIT toxicity post-treatment

Variables		Group 1 (n=20)	Group 2 (n=20)	P-value
Genitourinary toxicity	No	0	3 (15)	Ref.
	Grade 1	4 (20)	3(15)	0.303
	Grade 2	16 (80)	14 (70)	0.287
GIT toxicity	No	0	3 (15)	Ref.
	Grade 1	5 (25)	4 (20)	0.370
	Grade 2	15(75)	13 (65)	0.284



Table 5
The mean of DVH constrain

Variables		Group 1, Long course (n=20)	Group 2, Short course (n=20)	P-value
DVH constrain	Bladder	69.85±11.83	60.1±16.48	0.037
	Bowel	15.6±9.9	7.25±4.42	0.001
	Right Femoral head	24.65±8.96	19.70±7.89	0.05
	Left femoral head	25.1±9.36	20.15±7.42	0.05

Genitourinary and GIT toxicity post-treatment

Table 4 show the genitourinary and GIT toxicity post-treatment. The genitourinary toxicity of grade 2 was noticed among the majority of patients in both groups. The GIT toxicity was mainly of grade 2 in both groups. However, a higher percentage was noticed for group 1 was 75% in comparison to 65% in group 2.

Mean of DVH constrain

The DVH constrains of three regions are presented in Table 5. There is a significant statistical difference in the DVH constrains of the bladder among both groups. Patients who received long courses had a higher DVH of 69.85 in comparison group 2 ($p=0.037$).

Regarding the Bowel DVH, a mean of 15.6 ± 9.9 in patients of the first group and 7.25 ± 4.42 for the second group. There is a significant statistical difference in the DVH constrains of bowel ($p=0.001$). There is a significant statistical difference in the DVH constrains of right and left femoral heads ($p=0.05$). Higher DVH levels were noticed among patients in group 1.

■ DISCUSSION

This study found that there was no significant difference in the rates of pathological response between the two different preoperative treatment methods. This aligns with the findings of Wang et al., who also reported similar rates of complete pathological response in both the short course and long course groups [20]. In a randomized study conducted by Bujko et al., found no significant difference in the rate of complete pathological response between the two groups [21].

The current research revealed that the short-course group had a superior pathological complete response rate (15%) compared to the long-course group (10%). This might be attributed to the fact that the short-course group was administered a higher dosage of preoperative chemotherapy. In a recent meta-analysis conducted by Yu et al., it was shown that the long course had a higher incidence of pathological full response compared to the short course without chemotherapy. This suggests that chemotherapy may improve the effectiveness of preoperative treatment [22]. In a study conducted by Bujko et al., revealed that the rates of full pathological response in the two groups were 16% and 12%, respectively ($P=0.17$) [23]. Nevertheless, these findings contradict the results of Chapman et al.'s research, which indicated that the long-course group exhibited a higher likelihood of achieving a pathological response (15% vs. 6%) compared to the short-course group (all $P<0.05$) [24]. In a separate phase III study conducted in China, known as the STELLAR

trial, Jin et al. compared the effectiveness of short-course RT with long-course CCRT. The findings revealed that the experimental group had a full pathological response rate of 18.6%, while the control group had a rate of 5.4% ($P=0.029$) [25]. These results were consistent with the findings of the present investigation.

We observed a larger proportion of toxicity in the long course group. This study aligns with the conclusions of previous studies conducted by Yeh et al., and Guckenberger et al. [26, 27].

According to our findings and DVH studies, individuals who had longer treatment durations exhibited a notably greater Dose to the bladder, intestine, and femoral heads compared to the group who got shorter courses. Based on the findings of Matsali et al., none of the RT techniques studied are anticipated to cause acute or late gastrointestinal toxicity resulting from intestine exposure, urinary toxicity resulting from bladder exposure, or problems in the femoral heads [28].

Regarding the bladder and long-course RT, there may be a higher risk of late toxicity due to the cumulative effect of RT over a more extended treatment period. The bladder may have time to repair and recover between fractions, potentially reducing the severity of acute toxicity. However, with short-course RT, acute toxicity might be more pronounced due to the higher dose per fraction, but the overall treatment duration is shorter. Late toxicity could be reduced compared to long-course RT because of the shorter overall treatment time [29]. Several articles published in Iraq about CRC [30–32], however no article discussed advance treatment.

■ CONCLUSIONS

A short course RT seems to be slightly more effective. Short-course therapy seems to be less toxic. The DVH constrain is significantly higher among the long-course group than the short-course group for bladder, bowel, and femoral heads.

■ REFERENCES

1. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(2):104–17.
2. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Global Cancer Observatory [Internet]. iarc.fr. [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Fazeli MS, Keramati MR. Rectal cancer: a review. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:171.
4. Lotfollahzadeh S, Kashyap S, Tisoris A, et al. Rectal Cancer. [Updated 2022 Dec 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493202/>
5. NCCN Guideline: Rectal cancer Version 1 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Accessed 8 May 2018.
6. Wang F, Tan BF, Poh SS, et al. Predicting outcomes for locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation with CT-based radiomics. *Sci Rep*. 2022;12(1):6167.
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):336–346.
8. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):4006–4006.
9. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5x5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1298–1303.
10. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(15_suppl):4008–4008.
11. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):4007–4007.
12. Bahadoer RR, Dijkstra EA, 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.
13. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):702–715.

14. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):501–513.
15. Mowery YM, Salama JK, Zafar SY, et al. Neoadjuvant long-course chemoradiation remains strongly favored over short-course radiotherapy by radiation oncologists in the United States. *Cancer*. 2017;123(8):1434–1441.
16. Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) [internet]. Cleveland Clinic. [cited Nov. 2023]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17626-volumetric-modulated-arc-therapy-vmat>
17. Panchal A, Zhang Y, Ruffer J. A dose volume histogram (DVH) constraint analysis system for clinical protocol treatment plan evaluation using DICOM RT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(3):S754.
18. Mallick S, Rath GK, Benson R. *Practical Radiation Oncology*. 1st Ed. Singapore: Springer; 2020.
19. Kokaine L, Gardovskis A, Gardovskis J. Evaluation and Predictive Factors of Complete Response in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1044.
20. Wang J, Long Y, Liu K. Comparing neoadjuvant long-course chemoradiotherapy with short-course radiotherapy in rectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:277.
21. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1215–23.
22. Yu Y, Li Y, Xu C, et al. Comparison of long course and short course preoperative radiotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;111:17–27.
23. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27:834–42.
24. Chapman BC, Goodman K, Hosokawa P, et al. Improved survival in rectal cancer patients who are treated with long-course versus short-course neoadjuvant radiotherapy: A propensity-matched analysis of the NCDB. *J Surg Oncol*. 2019;119:518–31.
25. Jin J, Liu S, Zhu Y, et al. The updated results for the Phase 3 study of 5×5 Gy followed by chemotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:E157.
26. Yeh CH, Chen MF, Lai CH, et al. Comparison of treatment results between surgery alone, preoperative short-course radiotherapy, or long-course concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:482–490.
27. Guckenberger M, Saur G, Wehner D, et al. Comparison of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2012;188:551–557.
28. Matsali E, Pappas EP, Lyraraki E, et al. Assessment of Radiation-Induced Bladder and Bowel Cancer Risks after Conventionally and Hypo-Fractionated Radiotherapy for the Preoperative Management of Rectal Carcinoma. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(9):1442.
29. Zuppone S, Bresolin A, Spinelli AE, et al. Pre-clinical Research on Bladder Toxicity After Radiotherapy for Pelvic Cancers: State-of-the Art and Challenges. *Front Oncol*. 2020;10:527121.
30. Alhilfi HSQ, Almohammadawi KOM, Alsaad RKA, et al. Colorectal cancer epidemiology and clinical study in Misan. *JColoproctol (RIO J)*. 2019;9:159–62.
31. Alshewered AS, Al-Naqqash MA. Rectal cancer and chemoradiation in Iraq: systematic review and meta-analysis. *J Coloproctol (Rio J)*. 2019;39:309–318.
32. Alrubaia AMM, Al-NaqqashMA, Alshewered AS. Epidemiological, and prognostic single-center study of anal carcinoma. *J Coloproctol (Rio J)*. 2020;40(03):202–208.



Noor Hasan Ali, Manwar Abdulelah Al-Naqqash✉
College of Medicine, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Role of Breath Holding Technique in Advanced Radiotherapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Noor Ali – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing – original draft and writing – review & editing; Manwar Al-Naqqash – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, writing – original draft and writing – review & editing.

The article is published in author's edition.

Submitted: 16.06.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: manwaralnaqqash@yahoo.com

Abstract

Introduction. Cancer incidence is rising globally, driven largely by environmental and lifestyle factors. Despite treatment advances, radiotherapy faces challenges from internal organ motion, causing targeting uncertainty, increased toxicity, and reduced precision. Effective motion management strategies are essential to enhance radiotherapy accuracy and minimize harm to surrounding healthy tissues.

Purpose. To calculate the actual radiation dose delivered to the target and organs at risk, and compare dosimetric outcomes between radiotherapy plans with and without the Active Breath Holding technique.

Materials and methods. A prospective dosimetry study at Al-Saeer Oncology Center was conducted for the period from 1st of December 2024 and till 1st of May 2025, evaluated the impact of Active Breathing Coordination (ABC) and abdominal compression with Volumetric Modulated Arc Therapy in 50 cancer patients. Thirty-seven breast cancer (BC) cases used ABC; lung and liver cancer patients underwent abdominal compression. CT simulations, patient training, and radiotherapy planning ensured precision. Dose-volume parameters for organs at risk were assessed with and without motion control techniques. Standardized radiotherapy dosing protocols were followed.

Results. The study included 37 left-BC patients (mean age 59.67), mostly with T2 tumors (32.4%) and N2 nodal involvement (40.5%). ABC significantly reduced mean heart and left lung doses ($p=0.05$, $p=0.017$) and increased lung volumes ($p=0.001$). Right lung volume and dose also improved significantly ($p=0.001$, $p=0.042$). Among 13 lung/liver cancer patients (mean age 65.7), 61.5% had lung tumors. Abdominal compression significantly increased internal target volume (ITV) compared to gross tumor volume (GTV), $p=0.012$. These results demonstrate the effectiveness of ABC and abdominal compression in enhancing radiotherapy precision and reducing exposure to organs at risk.

Conclusion. ABC reduced heart and lung radiation doses and increased lung volumes, improving dose distribution. Abdominal compression significantly increased ITV, enhancing respiratory motion control and treatment accuracy for lung and liver cancer patients.

Keywords: dosimetry, active breathing coordination, dose-volume histogram, abdominal compression, VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)



Нур Хасан Али, Манвар Абдулелах Аль-Наккаш✉
Медицинский колледж, Багдадский университет, Багдад, Ирак

Роль техники задержки дыхания в расширенной радиотерапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Нур Али – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, администрирование проекта, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Манвар Аль-Наккаш – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 16.06.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: manwaralnaqqash@yahoo.com

Резюме

Введение. Заболеваемость раком растет во всем мире. Это в значительной степени обусловлено экологическими факторами и образом жизни. Несмотря на достижения в области лечения, радиотерапия сталкивается с проблемами, связанными с перемещением внутренних органов, что приводит к неопределенности в выборе цели, повышению токсичности и снижению точности. Эффективные стратегии управления движением необходимы для повышения точности радиотерапии и минимизации вреда для окружающих здоровых тканей.

Цель. Рассчитать фактическую дозу облучения, доставленную к мишени и органам риска, и сравнить дозиметрические результаты между планами радиотерапии с применением и без применения техники активной задержки дыхания.

Материалы и методы. Проспективное дозиметрическое исследование в онкологическом центре Al-Safeer проводилось в период с 1 декабря 2024 г. по 1 мая 2025 г. Оценивали влияние активной координации дыхания (ABC) и абдоминальной компрессии при объемно-модулированной дуговой терапии у 50 онкологических пациентов. Тридцать семь пациентов с раком молочной железы (РМЖ) использовали ABC; пациенты с раком легких и печени подвергались абдоминальной компрессии. КТ-симуляция, обучение пациентов и планирование лучевой терапии обеспечили точность. Параметры «доза – объем» для органов риска оценивались с использованием методов контроля движения и без них. Использовались стандартизированные протоколы дозирования радиотерапии.

Результаты. В исследование были включены 37 пациентов с раком левого легкого (средний возраст – 59,67 года), в основном с опухолями T2 (32,4%) и поражением лимфатических узлов N2 (40,5%). ABC значительно снизила среднюю дозу облучения сердца и левого легкого ($p=0,05$, $p=0,017$) и увеличила объем легких ($p=0,001$). Объем и доза правого легкого также значительно улучшились ($p=0,001$, $p=0,042$). Из 13 пациентов с раком легких/печени (средний возраст – 65,7 года) у 61,5% были опухоли легких. Абдоминальная компрессия значительно увеличила внутренний целевой объем (ITV) по сравнению с общим объемом опухоли (GTV), $p=0,012$. Эти результаты демонстрируют эффективность ABC и абдоминальной компрессии в повышении точности лучевой терапии и снижении облучения органов риска.

Заключение. ABC снизила дозу облучения сердца и легких и увеличила объем легких, что улучшило распределение дозы. Абдоминальная компрессия значительно увеличивала ITV, улучшая контроль дыхательных движений и точность лечения пациентов с раком легких и печени.

Ключевые слова: дозиметрия, координация активного дыхания, гистограмма «доза – объем», абдоминальная компрессия, VMAT (объемно-модулированная дуговая терапия)

■ INTRODUCTION

There are almost 100 different kinds of cancer known to exist. Multiple organs are often affected by cancer because of uncontrolled cell invasion, migration, and division. Given the growing number of cases and the shortcomings of conventional treatment choices, which lead to low overall and disease-free survival rates for many patients, it is essential to comprehend its pathophysiology [1, 2].

Radiotherapy is a cornerstone in cancer treatment, used either as a primary modality or in combination with surgery, chemotherapy, or immunotherapy. It works by delivering high-energy radiation beams to target and destroy cancerous cells while sparing surrounding healthy tissues. Modern advancements in radiotherapy, such as IMRT and SBRT, have significantly improved treatment precision and outcomes. However, despite these advancements, certain anatomical and physiological challenges remain, particularly related to organ motion during treatment delivery [3].

According to recent data from the GLOBOCAN, there will be 28.4 million cancer cases worldwide by 2040, an almost 50% rise from 2020 [4]. The total number of new cases of cancer in Iraq during the year 2023 was 43,062 [5].

Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) and ABC are advanced respiratory management techniques employed to reduce radiation exposure to critical organs during radiotherapy [6].

The breath-holding method is notably used in the treatment of left-sided BC, where the heart is in close proximity to the radiation field [7]. It is advantageous in the treatment of abdominal and pelvic tumors, since organ movement caused by respiration and digestive processes might affect treatment precision [8–10].

Aims of the study to calculation of the actual dose received by the target and organ of risk (OAR) in breath holding technique plan and to dosimetric comparison between radiotherapy plan with the use of Active Breath Holding and without for both target and organ at risk.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design

A prospective dosimetry study was conducted at Al-Safeer Oncology Center for the period between the 1st of December 2024 and till 1st of May 2025.

Study population

Thirty-seven women with left-side BC, 13 patients with lung and liver cancer were enrolled. The densitometry was assessed for each patient with and without ABC

for patients with BC and with and without abdominal compression for patients with lung and liver cancer during radiotherapy.

Exclusion criteria

- Patients with a history of heart failure.
- Patients are diagnosed with asthma, COPD, and Severe pulmonary dysfunction.
- Abdominal pathology include ascites and recent abdominal surgery.
- Patients are unable to hold their breath as required for the procedure.
- Patients who refused to be part of the study.

Data collection

A specialized questionnaire was designed to gather data. The collected including age, TN stages, tumor grades, primary tumor site, histopathology, prior treatments, radiation doses, management protocols, hormonal receptor status, HER2 status, and surgical interventions. Then all patients underwent CT simulation scans during free breathing (FB) and ABC phases. A 132-slice CT scanner (Philips® 16 series, Germany) was used. DICOM images from the CT control console were transferred to the treatment planning system. For patients with lung or liver cancer, abdominal compression was utilized during CT simulation and radiotherapy sessions.

Active breathing coordination (ABC) device

The ABC device (Elekta, Sweden) was utilized at Al-Safeer Oncology Center for implementing breath-hold techniques during radiotherapy. It integrates seamlessly with various linear accelerators and CT systems. Procedure, patient training and scanning and treatment were done according protocol of management.

Abdominal compression and delineation

The stereotactic body frame (Elekta, Stockholm, Sweden) was utilized for patient positioning.

Dose and volume measurements

Key dose-volume parameters for the heart and lungs were assessed using dose-volume histograms (DVH). Measurements were performed with and without the use of an active breathing control (ABC) protocol to evaluate its impact on dose distribution. Heart Volume and Dose Metrics: Heart volume and mean dose were calculated and compared with and without ABC. Left and Right Lung Parameters: For each lung, the total volume, reference dose, and reference volume were measured. In patients with lung and liver masses, GTV and ITV were measured. Differences between GTV and ITV were assessed using paired statistical tests to determine the impact of tumor motion and abdominal compression.

Radiotherapy doses

- 4005 cGy in 15 fractions over 3 weeks has been adopted as standard practice in radiotherapy dosing for women undergoing mastectomy.
- 4005 cGy / 15 fractions / 3 weeks performed for patients undergoing BCS plus 1000 cGy / 5 fractions / 1 week as booster dosing.

- 3500 GY/ 5 fractions / 3 weeks for patients with right hypochondrial mass.
- 2700 GY/ 3 fractions / 1 week for lung nodule.

Ethical consideration

Approval of the study was obtained from the Ethical Committee of the Department of Surgery, College of Medicine (No. 24, dated 12 January 2025). Written informed consent was secured from all participants before their enrollment in the study.

Statistical analysis

All analyses were conducted by using SPSS version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Comparative analysis was performed using paired t-tests. For all analyses: The mean, SD, median, IQR, minimum, and maximum values were calculated. Statistical significance was defined as $p<0.05$.

■ **RESULTS**

Demographic and Clinical Characteristics of patients with breast

Thirty-seven women who presented with left BC are included. Their mean age was 59.67 years and ranged between 47–73 years. Tumor stage shows a higher proportion of T2 tumor (32.4%). The majority of patients (40.5%) had N2 nodal involvement. High rates of positive ER/PR (78.4%). Regarding the surgery types, most of the patients underwent the BCS (83.8%). All these data were presented in Table 1.

Table 1
Demographic and Clinical Characteristics of patients with BC

Variables		No.	%
Age	Mean±SD	59.67±7.48	
T	T0	21.6	8
	T1	18.9	7
	T2	32.4	12
	T3	18.9	7
	T4	8.2	3
N	N1	29.8	11
	N2	40.5	15
	N3	24.3	9
	N4	5.4	2
GRADE	G1	32.4	12
	G2	54.1	20
	G3	13.5	5
Treatment type	Neoadjuvant	32.4	12
	Adjuvant	67.6	25
ER/PR	Positive	78.4	29
	Negative	21.6	8
HER2	Positive	13.5	5
	Negative	86.5	32
Surgery type	BCS	83.8	31
	Radical mastectomy	16.2	6
Axillary	Axillary clearance	81.1	30
	Sentinel LN dissection	18.9	7



Comparison of heart volume and dosemetrics with and without ABC

Table 2 showed the comparison of heart volume and dosemetrics with and without ABC. The heart volume shows a reduction in median dose from 603.24 without ABC to 581.06 with ABC, but this difference is not statistically significant ($p=0.523$). On the other hand, the reduction in the median heart mean dose from 543.9 to 579.5 shows a significant statistical difference, $p=0.05$.

Left lung volume and dose parameters under ABC protocol

Table 3 showed the left lung volume and dose parameters under the ABC protocol. There is a significant increase in median left lung volume from 1201.19 to 1809.83 with a $p=0.01$. Regarding the median of reference dose shows a significant statistical reduction with ABC from 27.64 to 24.83, with $p=0.017$.

Right lung volume and dose parameters under ABC protocol

The right lung volume and dose parameters under the ABC protocol are presented in Table 4. The increase in right lung volume with ABC from 1425.01 to 2046.23 was of statistical significance, $p=0.001$. The median dose reduction from 0.25 to 0.55 was of statistical significance, $p=0.042$.

Table 2
Comparison of Heart Volume and Dosemetrics with and without ABC

Measurement	Heart volume		Heart mean dose	
	Without ABC	With ABC	Without ABC	With ABC
Mean	592.61	583.593	579.21	556.97
SD	91.17	107.23	138.7	71.76
Median	603.24	581.06	543.9	579.5
IQR (25 th –75 th)	508.1–659.9	519.2–666.5	483.3–669.1	486.1–611.0
Minimum	425.3	238.51	230.9	420.9
Maximum	823.13	795.55	873.7	677.0
p-value	0.523		0.05	

Table 3
Left Lung Volume and Dose Parameters under ABC Protocol

Measurements	Left lung volume		Left lung reference dose		Left lung reference volume	
	Without ABC	With ABC	Without ABC	With ABC	Without ABC	With ABC
Mean	1192.31	1845.94	26.51	24.96	2000	2000
SD	271.02	303.59	2.87	7.33	0.0	0.0
Median	1201.19	1809.83	27.64	24.83	2000	2000
IQR (25 th –75 th)	977.1–1310.1	1695.2–1991.6	20.9–29.9	24.5–28.5	2000–2000	2000–2000
Minimum	767.52	889.17	17.14	2.32	2000	2000
Maximum	1977.2	2400.5	29.97	38.23	2000	2000
p-value	0.001		0.017		NA	

Table 4
Right Lung Volume and Dose Parameters under ABC Protocol

Measurements	Right lung volume		Right lung reference dose		Right lung reference volume	
	Without ABC	With ABC	Without ABC	With ABC	Without ABC	With ABC
Mean	1455.73	2084.13	8.123	7.87	1765.75	1756.75
SD	260.77	410.28	3.01	2.78	560.52	560.52
Median	1425.01	2046.23	0.25	0.55	2000	2000
IQR (25 th –75 th)	1244.5–1657.6	1865.2–2324.6	0.04–1.24	0.19 –1.5	2000–2000	2000–2000
Minimum	1031.58	633.59	0.0	0.0	500	500
Maximum	2136.27	2930.6	57.38	53.5	2000	2000
p-value	0.001		0.042		NA	

Demographic and clinical data of patients with lung and liver mass

The second part of the study includes 13 patients with lung and liver cancer. Their mean age was 65.7 years and ranged from 34–78 years. 61.5% of them were females with lung masses. All these data were presented in Table 5.

GTV and ITV measurements with statistical analysis

GTV and ITV measurements with statistical analysis were presented in Table 6. The median GTV volume was 7.31 and increased to 9.94 ITV volume, and this increase is a statistically significant p=0.012.

Table 5
Demographic and Clinical Data of patients with lung and liver mass

Variables		No.	%
Age	Mean±SD	65.7±5.98	
Gender	Male	5	38.5
	Female	8	61.5
Site	Lung mass	8	61.5
	Liver mass	5	38.5

Table 6
GTV and ITV Measurements with Statistical Analysis

Measurement	GTV volume (cc)	ITV volume (cc)
Mean	10.98	14.68
SD	3.48	4.30
Median	7.31	9.94
IQR (25 th –75 th)	2.19–14.41	3.03–24.19
Minimum	0.89	1.14
Maximum	49.05	58.57
p-value	0.012	

■ DISCUSSION

The use of advanced motion management techniques in radiotherapy, such as ABC and abdominal compression, is becoming increasingly important in minimizing radiation exposure to OAR and improving the precision of dose delivery [11].

The demographic and clinical characteristics of the 37 women with left-sided BC enrolled in this study provide a representative cohort for examining radiation planning strategies. The mean age of patients was 59.7 years, with the majority falling within the T2 stage (32.4%) and N2 stage (40.5%) of disease. Most patients underwent adjuvant therapy (67.6%), breast-conserving surgery (83.8%), and axillary clearance (81.1%). These findings are consistent with regional epidemiological data, where early to moderately advanced disease at presentation is common, and breast-conserving approaches are increasingly adopted due to favorable outcomes and cosmetic preferences [12, 13].

The ABC protocol demonstrated notable dosimetric advantages for the heart. Although the heart volume did not change significantly between free breathing and ABC conditions ($p=0.523$), the heart mean dose decreased from 579.2 cGy to 556.9 cGy ($p=0.05$). This finding is particularly relevant, as cardiac toxicity is a known long-term complication of left-sided breast irradiation and these findings are in line with Eldredge et al. [14] who found that ABC was well tolerated and significantly reduced mean heart dose while preserving local control. Our study also is in line with Kunheri et al. [15] who found that use of ABC technique resulted in a significant reduction in cardiac dose and hence can be considered as a promising tool for cardiac sparing. Moreover, the reduction in heart dose with ABC aligns with the results reported by Hayden et al. [16], who found that deep inspiration breath hold (DIBH) reduced cardiac dose significantly during left breast radiotherapy. Similarly, a study by Swanson et al. [17] emphasized that even modest reductions in mean heart dose can have significant implications for long-term cardiac outcomes.

For the lungs, ABC was associated with a significant increase in left and right lung volumes and a corresponding decrease in radiation dose. Specifically, the left lung volume increased from 1192.3 cc to 1845.9 cc ($p=0.001$), while the mean dose decreased from 26.5 Gy to 24.9 Gy ($p=0.017$). These findings are consistent with prior studies by Fernandez et al. [18]; Kaza et al. [19]; Seror et al. [11], and Remouchamps et al [20] demonstrating that DIBH expands lung volume and displaced the heart inferiorly and posteriorly, reducing lung and heart dose simultaneously. In this work, the right lung, the volume increased from 1455.7 cc to 2084.1 cc ($p=0.001$), and the mean dose was slightly reduced (8.12 Gy to 7.87 Gy, $p=0.042$). Though the magnitude of dose reduction in the right lung was smaller, it reinforces the value of ABC in mitigating unnecessary radiation exposure.

In the cohort of 13 patients with lung and liver tumors, the demographic profile included both genders with a slight female predominance (61.5%) and a mean age of 65.7 years. Tumor location was primarily in the lung (61.5%), followed by liver (38.5%). The study focused on the dosimetric impact of abdominal compression in these patients. Table 6 shows that the ITV was significantly larger than the GTV, with mean volumes of 14.68 cc and 10.98 cc, respectively ($p=0.012$). This increase reflects respiratory motion margin, which is crucial for effective tumor coverage [21]. These findings support prior research by Grégoire et al. (2020) indicating that abdominal compression can stabilize diaphragmatic excursion and reduce target motion, thereby allowing for tighter margins and more conformal dose delivery [22].

Several studies have reported the benefit of abdominal compression in reducing tumor motion and enhancing stereotactic body radiotherapy (SBRT) precision [23]. Mampuya et al. [24] and Grégoire et al. [22] found that compression significantly minimized cranio-caudal tumor motion, leading to improved PTV definition and reduced OAR exposure. Our findings align with this, demonstrating that compression is an effective, non-invasive tool to improve radiotherapy precision in thoracic and abdominal malignancies.

Taken together, the results from both cohorts demonstrate that the use of respiratory control techniques (ABC and abdominal compression) offers substantial benefits in terms of target volume delineation and organ-at-risk sparing. These techniques are particularly critical for patients with left-sided BC, where even minor reductions in cardiac and lung doses translate into significant long-term benefits. Similarly, in patients with lung or liver tumors, abdominal compression improves the reproducibility of tumor positioning, which is essential for high-precision treatments like SBRT [25, 26].

Importantly, these findings contribute to the growing body of evidence that supports the routine incorporation of motion management strategies in radiotherapy planning. The dosimetric benefits observed in this study are consistent with established literature and further validate the clinical utility of breath-hold and abdominal compression protocols.

■ CONCLUSIONS

ABC significantly reduced mean heart and lung radiation doses in patients receiving radiotherapy for left-sided BC, without compromising target coverage. ABC was associated with an increase in lung volumes during treatment planning, resulting in more favorable dose distribution and reduced radiation exposure to OAR. The heart mean dose showed a statistically significant reduction with ABC supporting its utility in minimizing long-term cardiac toxicity. Abdominal compression in patients with lung and liver tumors led to a statistically significant increase in ITV, reflecting effective control of respiratory motion and enhanced treatment precision.

■ REFERENCES

1. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology – a primer. *Am J Cancer Res*. 2021;11(4):1121–1131.
2. Seong H, Izutsu R, Osaki M, Okada F. Cancer prevention: past challenges and future directions. *Genes Environ*. 2025;47(1):4.
3. Dagar G, Gupta A, Shankar A, et al. The future of cancer treatment: combining radiotherapy with immunotherapy. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1409300.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249.
5. Cancer registry of Iraq annual report [Internet]. Gov.iq. 2023. [cited 2025 May 19]. Available from https://storage.moh.gov.iq/2024/11/24/2024_11_24_12127028949_4299728097670824.pdf
6. Schönecker S, Angelini L, Gaasch A, et al. Surface-based deep inspiration breath-hold radiotherapy in left-sided breast cancer: final results from the SAVE-HEART study. *ESMO Open*. 2024;9(12):103993.
7. Hanczyk E, Piecuch D, Kopiciał S, Jonska-Gmyrek J. Factors affecting the effectiveness of DIBH (deep Inspiratory Breath Hold) in patients with left breast cancer: A narrative review. *Appl Sci (Basel)*. 2024;14(16):7287.
8. Kamima T, Moriya S, Sakae T, et al. Impact of tumor position displacement during end-exhalation breath-hold condition on tumor dose in lung stereotactic body radiation therapy using volumetric modulated arc therapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2025;51:100916.
9. Choi WH, Cho J. Evolving Clinical Cancer Radiotherapy: Concerns Regarding Normal Tissue Protection and Quality Assurance. *J Korean Med Sci*. 2016;31 Suppl 1(Suppl 1):S75–87.
10. Seror RA, Al-Naqqash M. The role of breath holding technique on minimizing cardiac dose in left breast cancer irradiation in the adjuvant setting. *Onkologia i Radioterapia*. 2023;17(7):225–233.
11. Seror RA, Al-Naqqash M, Alrubai T, et al. The roles of deep inspiration breathe holding using ABC-device on lungs doses in left breast cancer radiotherapy. *Surg Gastroenterol Oncol*. 2024;29(4-Supplement):S49.
12. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2015;6(8):557–65.



13. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159–82.
14. Eldredge-Hindy H, Lockamy V, Crawford A, et al. Active Breathing Coordinator reduces radiation dose to the heart and preserves local control in patients with left breast cancer: report of a prospective trial. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(1):4–10.
15. Kunheri B, Kotne S, Nair SS, Makuny D. A dosimetric analysis of cardiac dose with or without active breath coordinator moderate deep inspiratory breath hold in left sided breast cancer radiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2017;13(1):56–61.
16. Hayden AJ, Rains M, Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56(4):464–72.
17. Swanson T, Grills IS, Ye H, et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(1):24–30.
18. Fernandez C, Grills IS, Ye H, et al. Stereotactic Image Guided Lung Radiation Therapy for Clinical Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Long-Term Report From a Multi-Institutional Database of Patients Treated With or Without a Pathologic Diagnosis. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(4):e227–e237.
19. Kaza E, Dunlop A, Panek R, Collins DJ, et al. Lung volume reproducibility under ABC control and self-sustained breath-holding. *J Appl Clin Med Phys.* 2017;18(2):154–162.
20. Remouchamps VM, Letts N, Vicini FA, et al. Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;56(3):704–15.
21. Roy S, Kuznetsova S, Thind K, et al. Dosimetric and radiobiological impact of abdominal compression on adjacent gastro-intestinal critical structures for patients treated with upper and mid-abdominal stereotactic body radiotherapy. *J Radiosurg SBRT.* 2019;6(2):139–151.
22. Grégoire V, Guckenberger M, Haustermans K, et al. Image guidance in radiation therapy for better cure of cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(7):1470–1491.
23. Qi Y, Li J, Zhang Y, et al. Effect of abdominal compression on target movement and extension of the external boundary of peripheral lung tumours treated with stereotactic radiotherapy based on four-dimensional computed tomography. *Radiat Oncol.* 2021;16(1):173.
24. Mampuya WA, Matsuo Y, Ueki N, et al. The impact of abdominal compression on outcome in patients treated with stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer. *J Radiat Res.* 2014;55(5):934–9.
25. Pratoomchart C, Klunklin P, Wanwilairat S, et al. The advantages of abdominal compression with shallow breathing during left-sided postmastectomy radiotherapy by Helical TomoTherapy. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254934.
26. Haji G, Nabizade U, Kazimov K, et al. Liver dose reduction by deep inspiration breath hold technique in right-sided breast irradiation. *Radiat Oncol J.* 2019;37(4):254–258.



Конопля Н.Е.✉, Савич Т.В., Быданов О.И., Жаркова Е.Ю., Каленик О.А.,
Дорошенко Т.М., Северин И.Н., Матусевич В.А., Поляков С.Л.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Вторичные иммунодефициты после CAR-T-клеточной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Конопля Н.Е. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи; Савич Т.В., Жаркова Е.Ю., Каленик О.А. – сбор и обработка материала, редактирование; Быданов О.И. – статистическая обработка, редактирование; Дорошенко Т.М., Северин И.Н., Матусевич В.А. – анализ данных, редактирование; Поляков С.Л. – научное руководство.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 02.10.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: nkonoplya@mail.ru

Резюме

Введение. В-клеточная аплазия, гипогаммаглобулинемия и связанные с ними поздние инфекции, которые являются признанными долгосрочными осложнениями CAR-T, все еще нуждаются в дальнейшем изучении в больших когортах с более длительным наблюдением. Гипогаммаглобулинемия является наиболее распространенным эффектом on target, off-tumor, связанным с CD19 CAR-T-клеточной терапией.

Цель. Выявление частоты и характеристика факторов риска гипогаммаглобулинемии, инфекций для более глубокого понимания иммунологического воздействия CAR-T-терапии на уже уязвимую группу пациентов.

Материалы и методы. В наше исследование были включены 70 пациентов с диагнозом «рецидивная/рефрактерная В-клеточная неходжкинская лимфома», получивших CD19 CAR-T-клеточную терапию с июня 2021 года по июнь 2025 года на базе ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. К моменту завершения исследования 24 пациента (34,2%) скончались. Статистическая обработка данных выполнена посредством программы R-statistics версия 4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021.

Результаты. У 78% пациентов после CAR-T-клеточной терапии в сроки до 6 месяцев и у 72,9% – в сроки до 1 года наблюдалась гипогаммаглобулинемия, сохранявшаяся более 12 месяцев после лечения. При стратификации по тяжести заболевания пациенты с умеренной гипогаммаглобулинемией составляли самую большую группу, до 40,8% к 12 месяцам. Кроме того, у 27,2% пациентов с нормальным уровнем IgG до CAR-T-терапии гипогаммаглобулинемия развилась в течение первых 3 месяцев после терапии. У 22,9% пациентов возникли инфекционные осложнения, в среднем 0,95 случая инфекционного эпизода на пациента. Факторами риска развития инфекционных осложнений были длительность В-клеточной аплазии, превышающая медианное значение (более 300 дней), а также наличие любой степени гипогаммаглобулинемии. Наличие гипогаммаглобулинемии до начала CAR-T-терапии значительно увеличивало вероятность развития гипогаммаглобулинемии после CAR-T-терапии. Из 70 пациентов 16 (22,8%) получили заместительную терапию иммуноглобулинами

в течение периода наблюдения. Средний уровень IgG до проведения заместительной терапии у этих пациентов составил 2,9 г/л. Среднее число введений на одного пациента составило 3 инфузии иммуноглобулина.

Выводы. Необходимы проспективные исследования для полной характеристики степени нарушения иммунной регуляции у этих пациентов, определения связи данной иммунной дисфункции с клиническим заболеванием, риском инфекции и нуждаемостью в заместительной терапии иммуноглобулинами для снижения заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: рецидивная/рефрактерная В-клеточная неходжкинская лимфома, анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия, гипогаммаглобулинемия, инфекционные осложнения

Konoplya N.✉, Savich T., Bydanov O., Zharkova E., Kalenik O., Doroshenko T., Severin I., Matusevich V., Polyakov S.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Secondary Immunodeficiency after CAR-T Cell Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Konoplya N. – concept and design of the study, literature review on the topic of the article, writing the article; Savich T., Zharkova E., Kalenik O. – collection and processing of materials, editing; Bydanov O. – statistical processing, editing; Doroshenko T., Severin I., Matusevich V. – data analysis, editing; Polyakov S. – scientific supervision.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 02.10.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: nkonoplya@mail.ru

Abstract

Introduction. B-cell aplasia, hypogammaglobulinemia, and related infections, which are recognized long-term complications of CAR-T, still need to be further studied in larger cohorts with longer follow-up. Hypogammaglobulinemia is the most common "on target, off-tumor" effect associated with anti-CD19 CAR-T cell therapy.

Purpose. To identify the frequency and characterization of risk factors for hypogammaglobulinemia and infections in order to better understand the immunological effects of CAR-T therapy in this group of patients.

Materials and methods. Our study included 70 patients diagnosed with recurrent/refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma who received CD19 CAR-T cell therapy from June 2021 to June 2025 on the basis of the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. By the time the study was completed, 24 patients (34.2%) had died. Statistical data processing was performed using the R-statistics program version 4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021.

Results. 78% of patients after CAR-T cell therapy for up to 6 months and 72.9% for up to one year had hypogammaglobulinemia that persisted for more than 12 months after treatment. When stratified by severity of the disease, patients with moderate hypogammaglobulinemia made up the largest group, up to 40.8% by 12 months. In addition, 27.2% of patients with normal Ig G levels before CAR-T therapy developed

hypogammaglobulinemia within the first 3 months after therapy. 22.9% of patients developed infectious complications, with an average of 0.95 cases of infectious episodes per patient. The risk factors for the development of infectious complications were the duration of B-cell aplasia exceeding the median value (more than 300 days), as well as the presence of any degree of hypogammaglobulinemia. The presence of hypogammaglobulinemia before CAR-T therapy significantly increased the likelihood of developing hypogammaglobulinemia after CAR-T therapy. Of the 70 patients, 16 (22.8%) received immunoglobulin replacement therapy during the follow-up period. The average IgG level before replacement therapy in these patients was 2.9 g/l. The average number of injections per patient was 3 infusions of immunoglobulin.

Conclusions. Prospective studies are needed to fully characterize the degree of impaired immune regulation in these patients, to determine the relationship of this immune dysfunction with clinical disease, the risk of infection, and the need for immunoglobulin replacement therapy to reduce morbidity and mortality.

Keywords: recurrent/refractory B-cell non-Hodgkin's Lymphoma, anti-CD19 CAR-T cell therapy, hypogammaglobulinemia, infectious complications

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время терапия T-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T) применяется в качестве стандарта для лечения многих рецидивирующих/рефрактерных В-клеточных или плазмоклеточных злокачественных опухолей и обеспечивает стойкую ремиссию и длительную выживаемость для данной подгруппы пациентов [1–5]. Несмотря на успех, терапия CAR-T-клетками имеет уникальный профиль токсичности.

Краткосрочные осложнения CAR-T-терапии, которые обычно возникают в течение первых 30 дней лечения, такие как синдром выброса цитокинов (CRS), синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (ICANS), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), миелотоксичность с риском инфекционных осложнений, хорошо описаны в литературе [6]. Предполагается, что данные эффекты обусловлены высвобождением высоких концентраций провоспалительных цитокинов [7–10].

Однако В-клеточная аплазия, гипогаммаглобулинемия и связанные с ними поздние инфекции, которые являются признанными долгосрочными осложнениями CAR-T, все еще нуждаются в дальнейшем изучении в больших когортах с более длительным наблюдением [11, 12].

CAR-T-клетки нацелены на поверхностный антиген CD19, который экспрессируется как на злокачественных, так и на нормальных В-лимфоцитах [11]. Антиген CD19 экспрессируется со стадии про-В-клеток и сохраняется на всех последующих этапах дифференцировки В-лимфоцитов вплоть до стадии зрелых клеток, но отсутствует на плазматических клетках (рис. 1).

В результате воздействия CAR-T происходит истощение всей популяции CD19+ В-клеток, включая здоровые. Это приводит к иммунной дисфункции, которая может проявляться в виде В-клеточной аплазии и гипогаммаглобулинемии – сниженного уровня иммуноглобулинов в крови. Это так называемый эффект on target, off-tumor.

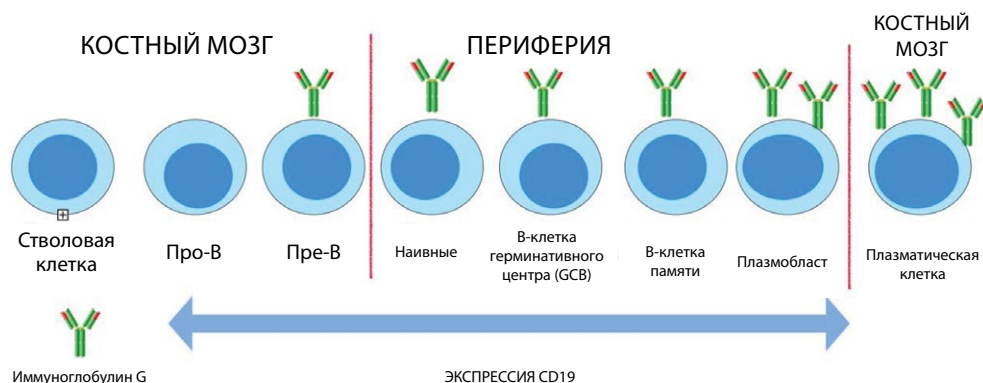


Рис. 1. Дифференцировка В-клеток и экспрессия CD19
Fig. 1. B-cell differentiation and CD19 expression

Гипогаммаглобулинемия может развиваться уже через 15 дней после инфузии CAR-T-клеточного продукта и сохраняться в течение 3–4 лет после лечения [11–13]. В одном исследовании у 67% пациентов отмечалась гипогаммаглобулинемия, сохраняющаяся более 90 дней после проведения CAR-T [11]. Как и при других состояниях, сопровождающихся истощением В-клеточного звена, имеются данные, указывающие на то, что гипогаммаглобулинемия, ассоциированная с CAR-T-терапией, повышает восприимчивость к инфекциям [14–16].

Необходимы дополнительные исследования для полной характеристики степени нарушения иммунной регуляции у этих пациентов и определения связи данной иммунной дисфункции с клиническим заболеванием, риском инфекции и нуждаемостью во вмешательстве, таком как заместительная терапия иммуноглобулинами, для снижения риска заболеваемости и смертности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье мы характеризуем факторы риска гипогаммаглобулинемии и инфекций, чтобы глубже понять иммунологическое воздействие CAR-T-терапии на уже уязвимую группу пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Демографические данные. В исследование были включены 70 пациентов, получивших anti-CD19 CAR-T-клеточную терапию с июня 2021 года по июнь 2025 года на базе ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Медиана возраста составляла 47 лет (23–68 лет). Из них 42 (60%) были мужчины и 28 (40%) женщины. Показаниями к проведению CAR-T-клеточной терапии являлись: агрессивные лимфомы (лимфома Беркитта, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, первичная медиастинальная лимфома) – у 49 (70%) пациентов, фолликулярная лимфома – у 16 (22,8%), лимфома зоны мантии – у 4 (5,7%) и 1 пациент с экстрамедуллярным рецидивом острого лимфобластного лейкоза. К моменту завершения исследования 24 пациента (34,2%) скончались. Заместительная терапия иммуноглобулинами была проведена 16 пациентам (22,8%) (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Patient characteristics

Количество пациентов	70 (100,0%)
Медиана возраста, лет	47 (23–68)
Возраст <60 лет	57 (81,4%)
Возраст ≥60 лет	13 (18,6%)
Пол: – мужчины – женщины	42 (60,0%) 28 (40,0%)
Показания для anti-CD19 CAR-T-клеточной терапии: – лимфома Беркитта – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности – первичная медиастинальная лимфома – лимфома из клеток зоны мантии – фолликулярная лимфома	4 35 3 10 4 16
Количество линий ХТ до CAR-T-клеточной терапии: – 1 – 2 – 3 – 4 и более	14 (20,0%) 25 (35,7%) 18 (25,75) 13 (18,6%)
Снижение уровня IgG до CAR-T-клеточной терапии	36 (51,4%)
Проведение заместительной терапии иммуноглобулинами	16 (22,8%)

Определение гипогаммаглобулинемии и В-клеточной аплазии. Гипогаммаглобулинемия определялась по уровню IgG ≤6 г/л (нормальные референсные значения в сыворотке крови – 7–16 г/л). Гипогаммаглобулинемия далее разделялась на легкую (4 г/л ≤ IgG <6 г/л), умеренную (2 г/л ≤ IgG <4 г/л) и тяжелую (IgG <2 г/л). Количество и процент В-клеток измеряли с помощью проточной цитометрии. В-клеточная аплазия выявлялась по отсутствию популяции В-клеток. Длительность В-клеточной аплазии измерялась по количеству дней после CD19 CAR-T-терапии, пока популяция В-клеток не достигала >1% от общей популяции лейкоцитов.

Определение инфекции. Инфекции документировались с 30-го дня до даты последнего контроля. Задokumentированная лихорадка и нейтропения с микробиологическим диагнозом и без него в течение первых 30 дней после инфузии клеток не включались в анализ.

Бактериальные и вирусные инфекции регистрировались при наличии микробиологического подтверждения в сочетании с симптомами, или в случае инфекций, специфичных для определенной локализации, без микробиологического подтверждения при наличии подтверждающих рентгенологических или физикальных данных и лечения антимикробными препаратами. Инвазивное грибковое заболевание определялось как доказанное или вероятное в соответствии с критериями пересмотренной Европейской организации по исследованию и лечению рака и Группы по изучению микозов (EORTC/MSG) [17]. Инфекции также классифицировались по локализации органов, включая инфекции кровотока, дыхательных путей, мочеполовых органов, брюшной полости или желудочно-кишечного тракта, а также инфекции

кожи и мягких тканей. Респираторные инфекции определялись как микробиологически подтвержденные инфекции (бактериальные, вирусные или грибковые), поражающие легкие, верхние дыхательные пути и пазухи, а также пневмония без микробиологических данных, но с подтверждающими клиническими симптомами, задокументированными рентгенологическими или другими результатами осмотра, а также лечением направленными противомикробными препаратами. Датой диагностики инфекции считалась дата первой микробиологической диагностики, если микробиологический диагноз отсутствовал на момент начала антимикробной терапии.

Тяжесть инфекции определялась в соответствии с критериями токсичности Национального института рака CTCAE v5.0: легкие инфекции, не требующие лечения, умеренные инфекции, требующие лечения пероральными противомикробными препаратами, тяжелые инфекции, требующие госпитализации или лечения внутривенными противомикробными препаратами, опасные для жизни инфекции, определяемые как те, которые осложнились гипотонией или другими опасными для жизни событиями, и смертельные инфекции, определяемые как те, которые внесли значительный вклад в смерть [18].

Антиинфекционная профилактика. С целью оценки микробиологического статуса пациента проводились еженедельные скрининговые бактериологические посевы со слизистой полости рта, вульвы / крайней плоти, посевы мочи и кала.

С целью скрининга вирусных инфекций осуществлялось повторное исследование крови 2 раза в неделю (первичное исследование крови проводится на этапе скрининга) методом ПЦР к вирусам герпеса 1, 2, 6-го типов, ВЭБ, ЦМВ.

Не существует единых стандартизированных подходов к режимам антимикробной и противогрибковой профилактики у реципиентов CD19 CAR-T-клеток. Тактика антимикробной и противогрибковой профилактики определяется эпидемиологической ситуацией медицинского учреждения, в котором проводится клеточная терапия.

С первого дня лимфодеплеции пациенты получали плановую противовирусную профилактику ацикловиром 400 мг 2 раза в сутки в течение как минимум 6 месяцев после инфузии и профилактику пневмоцистной инфекции триметопримом-сульфаметоксазолом 480 мг 2 раза в день 3 дня в неделю в течение 6 месяцев. Пациенты также получали антибактериальную профилактику левофлоксацином 500 мг 1 раз в сутки до выхода из нейтропении ($ACH > 0,5 \times 10^9 / л$) и противогрибковую профилактику флюконазолом 400 мг 1 раз в сутки до выхода из нейтропении ($ACH > 0,5 \times 10^9 / л$).

Статистический анализ. Анализ данных осуществлялся с использованием методов описательной статистики. Для сравнения качественных переменных использован χ^2 -тест, количественных переменных – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для многофакторного анализа использовалась логистическая регрессия, ее результаты представлены в виде диаграммы Forest Plot.

Все статистические расчеты проводились с использованием R-statistics версия 4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021.

Методы статистического анализа позволили выявить важные закономерности и тенденции в представленных результатах, обеспечивая основу для интерпретации данных и формирования выводов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 70 пациентов уровень IgG был определен до начала anti-CD19 CAR-T-клеточной терапии, из них у 36 (51,4%) уже до лечения выявлялась гипогаммаглобулинемия (IgG ≤6 г/л). После терапии у 79,9% пациентов уровень IgG снижался уже в течение первых 3 месяцев после терапии, оставаясь таковым у такого же количества пациентов к 6 месяцам (78%) и к 12 месяцам (72,9%). Через 12 месяцев и более после введения CAR-T-клеток гипогаммаглобулинемия сохранялась у 49,9% пациентов.

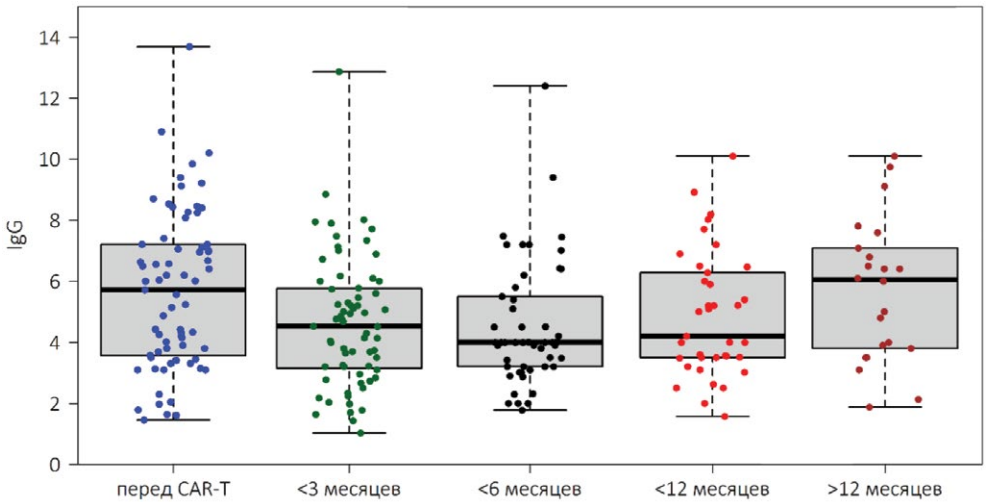


Рис. 2. Уровень IgG до и после CAR-T-терапии
Fig. 2. IgG levels before and after CAR-T therapy

Таблица 2
Пациенты с гипогаммаглобулинемией до и после 3, 6, 12 и >12 месяцев после CAR-T-клеточной терапии
Table 2
Patients with hypogammaglobulinemia before and after 3, 6, 12 and >12 months after CAR-T cell therapy

Параметры	Перед CAR-T		<3 месяцев		<6 месяцев		<12 месяцев		≥12 месяцев	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	70	100,0	68	100,0	50	100,0	37	100,0	22	100,0
Легкая	14	20,0	25	36,8	9	18,0	10	27,0	3	13,6
Средняя	17	24,3	23	33,8	26	52,0	15	40,5	7	31,8
Тяжелая	5	7,1	6	8,8	4	8,0	2	5,4	1	4,5
Норма	33	48,6	14	20,6	11	22,0	10	27,0	11	50,0
IgG, г/л (медиана средних значений всех измерений периода)	5,67		4,61		4,49		4,88		5,69	
p по сравнению с перед CAR-T			0,001		0,011		0,110		0,920	

Медиана уровня IgG значительно снизилась после CAR-T-терапии (до и после: 5,67 г/л против 4,8 г/л; $p=0,001$) и сохранялась в течение 6 месяцев после CAR-T-терапии ($p=0,011$) (рис. 2, табл. 2).

Гипогаммаглобулинемия была дополнительно стратифицирована на легкую, умеренную и тяжелую по уровню IgG. На временных точках 3, 6, 12 месяцев и более 12 месяцев после CAR-T-терапии доля пациентов с легкой гипогаммаглобулинемией составила 13,6–36,8%, с умеренной 31,8–40,5% и с тяжелой менее 8,8% (рис. 3, табл. 2).

Медиана продолжительности аплазии В-клеток составила 300 дней (межквартильный размах: 90–539).

В нашем исследовании у 33 пациентов (47,8%) уровень IgG до проведения anti-CD19 CAR-T-клеточной терапии находился в пределах нормы. Из них у 19 (27,2%) развилась гипогаммаглобулинемия в течение первых 3 месяцев после лечения. К 12 месяцам после CAR-T-терапии у 14 (20,8%) пациентов с исходно нормальным уровнем IgG была выявлена гипогаммаглобулинемия.

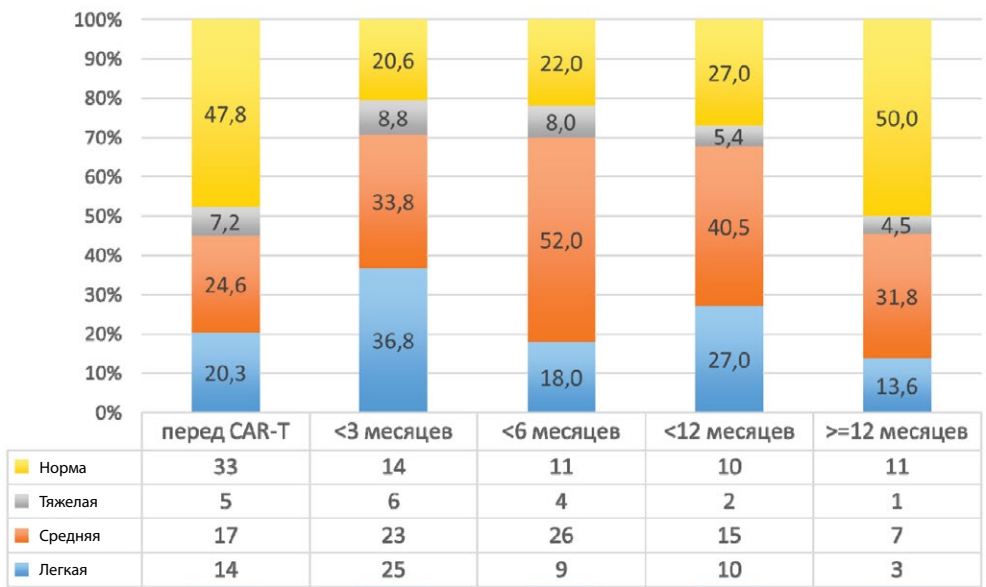


Рис. 3. Пациенты с гипогаммаглобулинемией до и после 3, 6, 12 и >12 месяцев после CAR-T
Fig. 3. Patients with hypogammaglobulinemia before and after 3, 6, 12 and >12 months after CAR-T

Таблица 3
Структура инфекционных осложнений
Table 3
Structure of infectious complications

Вид инфекции	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Всего	%
Инфекции кровотока	0	0	2	2	11,8
Инфекции верхних дыхательных путей	2	11	0	13	76,5
Пневмония	0	0	2	2	11,8
ВСЕГО	2	11	4	17	100

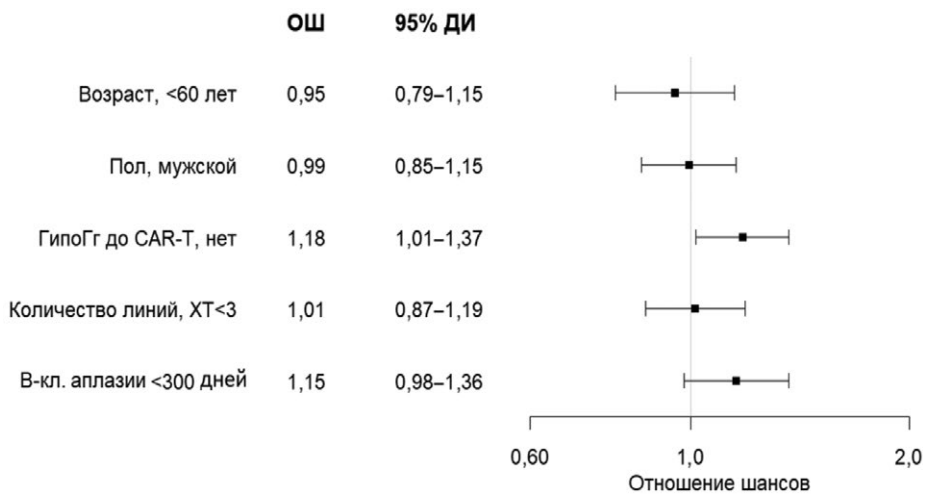


Рис. 4. Анализ факторов риска гипогаммаглобулинемии
Fig. 4. Analysis of risk factors for hypogammaglobulinemia

Средний уровень IgG у пациентов, не имевших гипогаммаглобулинемии до начала терапии, значимо снизился после введения CAR-T (до лечения 7,9 г/л, после лечения 5,2 г/л; $p<0,001$).

Из 70 пациентов 16 (22,8%) получили заместительную терапию иммуноглобулинами в течение периода наблюдения. Средний уровень IgG до проведения заместительной терапии у этих пациентов составил 2,9 г/л. После лечения этот показатель составил 8,5 г/л. Среднее число введений на одного пациента составило 3 инфузии иммуноглобулина.

Инфекционные осложнения. После проведения anti-CD19 CAR-T-клеточной терапии у 16 из 70 пациентов (22,9%) развились инфекционные осложнения, всего было зарегистрировано 17 эпизодов инфекции у 16 пациентов (табл. 3).

Из 70 пациентов 4 (5,7%) были госпитализированы в стационар по поводу инфекции и 13 (18,6%) обращались в учреждения здравоохранения, но не были госпитализированы (табл. 3). Преобладающим типом были инфекции верхних дыхательных путей, на долю которых пришлось 76,5% всех случаев. При этом они преимущественно соответствовали умеренной степени тяжести (Grade 2). Тяжелые инфекции зафиксированы в 4 случаях (23,5% от всех инфекций), из них 2 случая были инфекциями кровотока и 2 – пневмониями. Инвазивное грибковое заболевание не зафиксировано.

Факторы риска гипогаммаглобулинемии. Оценивались факторы риска гипогаммаглобулинемии после терапии CAR-T, включая возраст на момент лечения, пол, количество линий предшествующей химиотерапии, наличие гипогаммаглобулинемии до терапии CAR-T, было ли время аплазии В-клеток больше или меньше медианного значения (рис. 4).

Хотя возраст, пол, количество линий терапии не были в значительной степени связаны с гипогаммаглобулинемией после CAR-T-терапии, наличие гипогаммаглобулинемии до CAR-T-терапии и продолжительность аплазии В-клеток значительно

увеличивали шансы развития гипогаммаглобулинемии после CAR-T-терапии (отношение шансов 1,18 (95% ДИ 1,01–1,37) и 1,15 (95% ДИ 0,98–1,36)).

Также были оценены факторы риска развития инфекционных осложнений после CAR-T-клеточной терапии (рис. 5).

Мужской пол, длительность В-клеточной аплазии, превышающая медианное значение (более 300 дней), а также наличие любой степени гипогаммаглобулинемии были ассоциированы со значительным увеличением частоты инфекционных осложнений после CAR-T-клеточной терапии. Количество предшествующих линий химиотерапии не влияло на частоту развития инфекционных осложнений.

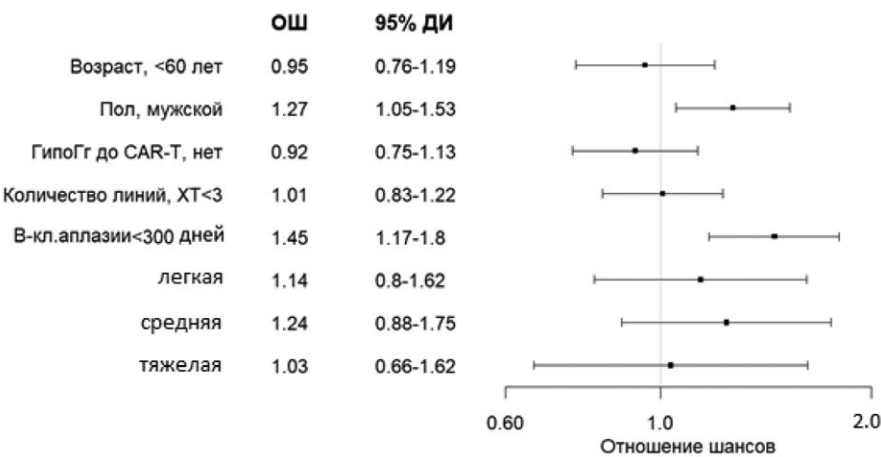


Рис. 5. Факторы риска инфекционных осложнений
Fig. 5. Risk factors for infectious complications

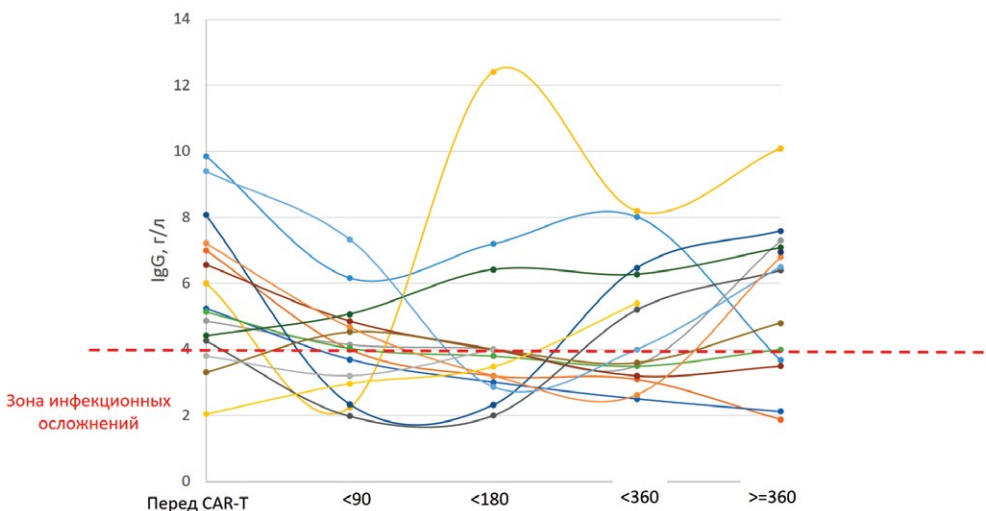


Рис. 6. Динамика уровней иммуноглобулина у пациентов с инфекционными осложнениями
Fig. 6. Dynamics of immunoglobulin levels in patients with infectious complications

Мы проанализировали динамику уровней иммуноглобулина у пациентов с инфекционными осложнениями. Выявлено, что инфекционные осложнения возникали при уровне иммуноглобулина ниже 4 г/л вне зависимости от сроков после инфузии CAR-T-клеточного продукта (рис. 6).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Гипогаммаглобулинемия является наиболее распространенным эффектом on target, off-tumor, связанным с терапией CD19 CAR-T.

Мы выявили, что у 78% пациентов после CAR-T-клеточной терапии в сроки до 6 месяцев и у 72,9% – в сроки до 1 года наблюдалась гипогаммаглобулинемия, сохранявшаяся более 12 месяцев после лечения. Отмечалось значительное снижение среднего уровня IgG в течение 3, 6, 12 и более месяцев после CAR-T-терапии ($p < 0,001$ для всех).

При стратификации по тяжести заболевания пациенты с умеренной гипогаммаглобулинемией составляли самую большую группу, до 40,8% к 12 месяцам.

Кроме того, у 27,2% пациентов с нормальным уровнем IgG до CAR-T-терапии гипогаммаглобулинемия развилась в течение первых 3 месяцев после терапии.

Примечательно, что более чем у 50% пациентов выявлена гипогаммаглобулинемия, которая имела место до начала CAR-T-терапии. Это может быть связано с основным злокачественным заболеванием пациента, предшествующими линиями иммунотерапии с включением ритуксимаба или, возможно, с первичным иммунодефицитом. Свой вклад в снижение уровня иммуноглобулина может также вносить лимфодеплетирующая химиотерапия, включающая флударабин и циклофосфамид, назначенная до начала CAR-T-клеточной терапии.

В данном исследовании мы описали факторы риска гипогаммаглобулинемии после CAR-T-клеточной терапии. Как и ожидалось, наличие гипогаммаглобулинемии до начала CAR-T-терапии значительно увеличивало вероятность развития гипогаммаглобулинемии после CAR-T-терапии.

У 22,9% пациентов развились инфекционные осложнения, в среднем 0,95 случая инфекционного эпизода на пациента.

Факторами риска развития инфекционных осложнений были длительность В-клеточной аплазии, превышающая медианное значение (более 300 дней), а также наличие любой степени гипогаммаглобулинемии.

Сопроводительная терапия играет ключевую роль в лечении инфекций у пациентов после CAR-T-клеточной терапии. Антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия и профилактика пневмоцистной инфекции, применяемые нами, описаны выше.

Практические рекомендации Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT), Объединенного аккредитационного комитета ISCT и EBMT (JACIE) и Европейской гематологической ассоциации (EHA) указывают, что уровень IgG и аплазию В-клеток следует контролировать перед инфузией CAR-T-клеточной терапии и ежемесячно, как минимум в течение 3–6 месяцев после нее [19]. 83% детей с В-ОЛЛ в исследовании ELIANA (NCT02435849) имели продолжающуюся аплазию В-клеток через 6 месяцев [20]. В исследовании ZUMA-1 (NCT02348216) у 25% пациентов, ответивших на терапию, отметили продолжающуюся аплазию В-клеток через 12 месяцев [21].

У взрослых долгоживущие плазматические клетки после анти-CD19 CAR-T могут оказывать иммунозащитный эффект, но распространенным подходом является замещение иммуноглобулинов при гипогаммаглобулинемии (<4 г/л) при серьезных или рецидивирующих/хронических инфекциях.

Данные об эффективности заместительной терапии иммуноглобулинами при CAR-T-клеточной терапии ограничены, и текущие рекомендации в основном экстраполированы на первичные иммунодефициты (например, агаммаглобулинемию Брутона). Одно исследование показало, что повышение уровня сывороточного иммуноглобулина G привело к значительному снижению частоты сино-пульмональных инфекций после CAR-T [22]. Цель заместительной терапии иммуноглобулинами – поддерживать сывороточные уровни >4 г/л у взрослых и в пределах возрастной нормы у детей, титруя в зависимости от частоты возникновения инфекции.

Внутривенные иммуноглобулины (0,4 г/кг) и подкожные иммуноглобулины (0,1–0,15 г/кг) вводятся каждые 3–4 недели и еженедельно соответственно. После достижения устойчивого состояния уровни следует измерять каждые 3 месяца.

Заместительную терапию иммуноглобулинами следует прекращать после восстановления количества функциональных В-клеток. В-клеточная аплазия также служит суррогатным показателем персистенции функциональных CAR-T-клеток и может быть полезна при принятии клинических решений.

По нашим данным, так называемая зона инфекционного контроля также была ниже уровня иммуноглобулина 4 г/л. Это позволяет выделить группу пациентов высокого риска инфекций, требующую усиленного мониторинга. Этим пациентам может потребоваться более тщательное наблюдение и более регулярная заместительная терапия иммуноглобулинами для снижения риска рецидивирующих и тяжелых инфекций.

С другой стороны, преимущества профилактики с помощью заместительной терапии иммуноглобулинами в условиях бессимптомной (при отсутствии инфекций) гипогаммаглобулинемии остаются неясными. В настоящее время мы считаем, что их профилактическое применение оправдано во многих случаях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы проспективные исследования для дальнейшего уточнения оптимального времени назначения, продолжительности и дозировки заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами у пациентов, подвергшихся CAR-T-терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abramson JS, Solomon SR, Aronson J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141:1675–84. DOI: 10.1182/blood.2022018730
2. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *New Engl J Med*. 2023;389:148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665
3. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood*. 2024;143:496–506. DOI: 10.1182/blood.2023021243
4. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384:705–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2024850
5. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398:314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8

6. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: what is next? *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):663. <https://doi.org/10.3390/cancers15030663>
7. Adkins S. CAR-T-cell therapy: adverse events and management. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(Suppl 3):21–28. DOI: 10.6004/jadpro.2019.10.4.11
8. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR-T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016 apr;20:3:16011. DOI: 10.1038/mto.2016.11
9. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T-cells: recognition and management. *Blood*. 2016;127(26):3321–30. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751
10. Cai C, Tang D, Han Y, et al. A comprehensive analysis of the fatal toxic effects associated with CD19 CAR-T cell therapy. *Aging*. 2020;12:18741–53. DOI: 10.18632/aging.202249
11. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T-cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Jan;26(1):26–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.003
12. Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:460–6. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.037
13. Doan A, Pulsipher MA. Hypogammaglobulinemia due to CAR-T-cell therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65. DOI: 10.1002/pbc.26914
14. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S71–82. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.02.003
15. Kampouri E, Walti CS, Gauthier J. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(4):305–20. DOI: 10.1080/17474086.2022.2063833
16. Topp M, Feuchtinger T. Management of hypogammaglobulinaemia and B-cell aplasia. The EBMT/EHA CAR-T cell handbook. *Cham (CH):Springer*. 2022. DOI: 10.1007/978-3-030-94353-0_28
17. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1367–1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
18. Young JAH, Logan BR, Wu J, et al. Infections after transplantation of bone marrow or peripheral blood stem cells from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Feb;22(2):359–370. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.013
19. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology*. 2022 Mar;33(3):259–275. ISSN 0923-7534. <https://doi.org/10.1016/jannonc.2021.12.003>
20. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439–448. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
21. Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, et al. Tisagenlecleucel CAR-T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2019 Sep 12;134(11):860–866. DOI: 10.1182/blood.2019001694
22. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T-cells: recognition and management. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3321–30. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.022>



Матылевич О.П.¹✉, Тарасов И.А.¹, Мавричев С.А.¹, Доломанова Е.В.¹, Ровский Д.В.¹, Бакиновская И.Е.¹, Марцинкевич А.Ф.²

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Клинические исходы и молекулярные детерминанты серозного рака яичников низкой степени злокачественности: результаты исследования и обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Матылевич О.П.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Тарасов И.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Мавричев С.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Доломанова Е.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Ровский Д.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Бакиновская И.Е.; обработка, статистический анализ, написание текста – Марцинкевич А.Ф.

Подана: 22.04.2025

Принята: 10.08.2025

Контакты: omatylevich@tut.by

Резюме

Введение. Серозный рак яичников низкой степени злокачественности (LGSC) – редкий подтип эпителиальных опухолей, составляющий 2–5% всех серозных карцином. Он характеризуется медленным прогрессированием, устойчивостью к стандартной химиотерапии и мутациями в генах MAPK-сигнального пути (KRAS, BRAF, NRAS). Несмотря на более благоприятный прогноз по сравнению с высокозлокачественным вариантом, LGSC часто диагностируется на поздних стадиях. Хирургическая циторедукция остается основным методом лечения, однако оптимальная стратегия терапии требует уточнения. Настоящее исследование направлено на оценку клинических исходов и факторов прогноза у пациентов с LGSC.

Цель. Оценить клинико-морфологические характеристики, терапевтические подходы и отдаленные результаты лечения пациентов с LGSC.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ включал 80 пациентов с LGSC, получавших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 2014–2022 гг. Проводилась оценка стадийности по FIGO, объема хирургического вмешательства, длительности госпитализации, выживаемости и ответа на неоадъювантную химиотерапию. Статистический анализ включал расчет общей выживаемости (ОВ) и времени без прогрессирования (ВБП) в зависимости от стадии заболевания, применения НАХТ и выполнения вторичной циторедукции.

Результаты. Большинство пациентов (77,5%) имели распространенный процесс (стадии III–IV). Медиана ОВ и ВБП значительно снижалась с прогрессированием стадии. Применение НАХТ не демонстрировало улучшения выживаемости, напротив, ассоциировалось с менее благоприятными исходами. Вторичная циторедукция в отдельных случаях способствовала улучшению ОВ, особенно при III и IV стадиях. Хирургическое лечение оставалось основным методом терапии.

Заключение. LGSC характеризуется биологической и клинической спецификой, отличной от опухолей high-grade типа. Ограниченная эффективность стандартной химиотерапии подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода. Циторедуктивная хирургия остается основой лечения, особенно на ранних стадиях. Перспективы терапии связаны с таргетным воздействием на сигнальные пути, в частности MAPK, а также с разработкой новых молекулярных и гормональных стратегий, направленных на улучшение исходов у пациентов с рецидивами и метастазами.

Ключевые слова: серозный рак яичников низкой степени злокачественности, LGSC, циторедукция, выживаемость, неoadъювантная химиотерапия, MAPK

Matylevich O.¹✉, Tarasau I.¹, Mavrichev S.¹, Dalamanava A.¹, Rovski D.¹, Bakinouskaya I.¹, Martsinkevich A.²

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

² Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Clinical Outcomes and Molecular Determinants of Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma: Study Results and Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and study design, editing, data processing, manuscript writing – Matylevich O.; the concept and study design, editing, data collection, data processing, manuscript writing – Tarasau I.; the concept and study design, editing – Mavrichev S.; the concept and study design, editing – Dalamanava A.; the concept and study design, editing – Rovski D.; the concept and study design, editing – Bakinouskaya I.; data processing, statistical analysis, manuscript writing – Martsinkevich A.

Submitted: 22.04.2025

Accepted: 10.08.2025

Contacts: omatylevich@tut.by

Abstract

Introduction. Low-grade serous ovarian carcinoma (LGSC) is a rare subtype of epithelial ovarian tumors, accounting for 2–5% of all serous carcinomas. It is characterized by slow progression, resistance to standard chemotherapy, and mutations in genes of the MAPK signaling pathway (KRAS, BRAF, NRAS). Despite a more favorable prognosis compared to the high-grade variant, LGSC is frequently diagnosed at advanced stages. Cytoreductive surgery remains the cornerstone of treatment; however, the optimal therapeutic strategy remains to be defined. This study aims to assess clinical outcomes and prognostic factors in patients with LGSC.

Purpose. To evaluate the clinicopathological characteristics, therapeutic approaches, and long-term treatment outcomes in patients with LGSC.

Materials and methods. A retrospective analysis included 80 patients with LGSC treated at the N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology from 2014 to 2022. FIGO staging, surgical volume, duration of hospitalization, survival outcomes, and response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) were assessed. Statistical analysis included overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) depending on disease stage, NACT use, and secondary cytoreduction.

Results. The majority of patients (77.5%) had advanced disease (stages III–IV). Median OS and PFS declined significantly with disease progression. NACT did not show survival benefits and was associated with less favorable outcomes. Secondary cytoreduction, in selected cases, contributed to improved OS, particularly at stages III and IV. Surgical treatment remained the mainstay of therapy.

Conclusion. LGSC demonstrates distinct biological and clinical features compared to high-grade tumors. The limited efficacy of standard chemotherapy highlights the need for an individualized treatment approach. Cytoreductive surgery remains the foundation of treatment, especially at early stages. Promising therapeutic directions include targeted inhibition of signaling pathways, particularly MAPK, and the development of novel molecular and hormonal strategies aimed at improving outcomes in recurrent and metastatic cases.

Keywords: low-grade serous ovarian carcinoma, LGSC, cytoreduction, survival, neoadjuvant chemotherapy, MAPK

■ ВВЕДЕНИЕ

Серозные карциномы яичников низкой степени злокачественности (low-grade serous ovarian carcinoma – LGSC) представляют собой клинко-молекулярную обособленную нозологическую единицу в структуре эпителиальных злокачественных новообразований яичников, составляющую 2–5% от общего числа случаев [1, 2]. Данный гистологический подтип принципиально отличается от высокозлокачественных серозных карцином (high-grade serous carcinoma – HGSC) как на молекулярно-генетическом уровне, так и по клинко-морфологическим характеристикам, что обуславливает существенные различия в терапевтических подходах и прогностических исходах [3].

Современные исследования патогенеза LGSC выявляют 2 основных пути развития: первичный канцерогенез de novo и вторичное прогрессирование из серозных пограничных опухолей (serous borderline tumors – SBTs), причем последний механизм подтверждается гистологическим обнаружением участков пограничной морфологии примерно в 60% случаев LGSC. Особое клиническое значение имеет микропапиллярный вариант SBTs, демонстрирующий повышенный потенциал малигнизации (4–7% случаев) и рассматриваемый как промежуточное звено в последовательности SBTs – LGSC [1, 3].

Эпидемиологические характеристики LGSC включают более молодой возраст манифестации (медиана 43–47 лет) по сравнению с HGSC, а также парадоксальную возрастную зависимость прогноза – у пациентов моложе 35 лет отмечается более агрессивное течение заболевания с худшими показателями выживаемости [4]. Несмотря на относительно благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость 89,3% для стадий I–II и 57,7% для стадий III–IV) [5], LGSC представляют значительную клиническую проблему, обусловленную поздней диагностикой (более 70% случаев выявляются на стадиях FIGO III–IV) [6], высокой частотой рецидивирования и выраженной резистентностью к стандартной платиносодержащей химиотерапии.

Указанные особенности подчеркивают необходимость разработки специализированных терапевтических стратегий, основанных на углубленном изучении молекулярных механизмов патогенеза, в частности детализации роли MAPK-сигнального каскада, исследовании механизмов химиорезистентности и разработке таргетных препаратов. Принципиальные отличия в биологии LGSC и HGSC диктуют необходимость их четкого разграничения как самостоятельных нозологических форм с разработкой дифференцированных протоколов диагностики и лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-морфологические характеристики, терапевтические подходы и отдаленные результаты лечения пациентов с LGSC.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом серозного рака яичников низкой степени злокачественности, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с января 2014 по декабрь 2022 г. Критериями включения служили: наличие первичного диагноза LGSC, проведение первичного хирургического вмешательства и/или химиотерапевтического лечения в указанном учреждении, доступность полной медицинской документации и динамического наблюдения.

Для каждого пациента проводилась оценка стадии заболевания согласно классификации FIGO (Международная федерация акушеров и гинекологов) редакции 2016 г. Анализировались клинические данные, включая возраст на момент постановки диагноза, объем первичного хирургического вмешательства (определяемый как оптимальный или субоптимальный по результатам визуальной и гистологической оценки резидуальной опухоли), длительность госпитализации, факт проведения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), а также выполнение вторичной циторедукции.

Оценка ответа на химиотерапию осуществлялась на основании данных клинико-инструментального наблюдения, в соответствии с критериями RECIST 1.1. Долгосрочные результаты лечения оценивались с позиции общей выживаемости (ОВ), определяемой как время от момента постановки диагноза до смерти от любой причины или последней даты наблюдения, и времени без прогрессирования (ВБП), определяемого как интервал от начала лечения до зафиксированного прогрессирования заболевания или смерти.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Стадирование проведено согласно классификации FIGO 2016 г.: I стадия диагностирована у 10 (12,5%), II – у 8 (10,0%), III – у 50 (62,5%), IV – у 12 (15,0%) пациенток. Возрастная характеристика когорты составила от 31,82 до 75,37 года (медиана 54,14 года). Все пациенты получали хирургическое лечение, объем которого определялся стадией заболевания и распространенностью опухолевого процесса. Комбинированные операции выполнялись преимущественно при III (26,0%; 13/50) и IV (33,33%; 4/12) стадиях. Длительность госпитализации варьировала от 2 до 36 дней (медиана 15,0 дня). На момент завершения исследования зарегистрировано



34 (42,5%) случая смерти от основного заболевания, 2 (2,5%) – от интеркуррентных причин, 44 (55,0%) пациента оставались живы.

Анализ общей выживаемости (ОВ) выявил статистически значимые различия между стадиями: медиана ОВ при I стадии составила 82,65 месяца (39,51–114,57), при II – 70,35 месяца (25,24–121,9), при III – 54,93 месяца (0,52–121,18), при IV – 40,2 месяца (7,2–118,48). Аналогичная динамика наблюдалась для времени без прогрессирования (ВБП): I стадия – 82,65 месяца (39,00–114,57), II – 64,86 месяца (25,24–121,9), III – 15,55 месяца (0,52–121,18), IV – 10,68 месяца (0,78–34,12).

Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) применялась у 16,0% пациентов с III стадией и 66,67% с IV стадией. Сравнительный анализ показал, что среди пациентов с III стадией медиана ОВ в группе НАХТ составила 37,08 месяца против 60,34 месяца без НАХТ; при IV стадии – 29,03 и 50,20 месяца соответственно. Показатели ВБП в группе НАХТ были ниже: 10,70 месяца при III стадии и 10,63 при IV против 18,08 и 11,70 месяца в группах без НАХТ, что может свидетельствовать о негативном влиянии НАХТ на долгосрочные исходы.

Вторичная циторедукция выполнена у 14,0% пациентов с III стадией и 8,33% с IV стадией. В этой группе зафиксированы более высокие показатели ОВ: 63,05 месяца при III стадии (против 46,94 без операции) и 63,87 месяца при IV стадии (против 36,52).

Полученные результаты подтверждают, что серозный рак яичников низкой степени злокачественности характеризуется лучшим прогнозом при ранних стадиях с выраженным ухудшением показателей ОВ и ВБП при прогрессировании. НАХТ не продемонстрировала преимуществ в повышении выживаемости, тогда как вторичная циторедукция ассоциирована с улучшением долгосрочных исходов, что подчеркивает важность индивидуального подхода с учетом прогностических факторов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности представляет собой редкую (2–5% случаев) и молекулярно обособленную форму эпителиального рака яичников, отличающуюся от высокозлокачественного серозного рака клиническим течением, генетическим профилем и резистентностью к стандартной терапии. LGSC развивается либо *de novo*, либо из серозных пограничных опухолей (SBTs), особенно микропапиллярного подтипа, который в 4–7% случаев малигнизируется. Заболевание чаще диагностируется у молодых пациенток (медиана возраста 43–47 лет), при этом у женщин моложе 35 лет отмечается более агрессивное течение. Несмотря на относительно благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость 89,3% на I–II стадиях), более 70% случаев выявляются на поздних стадиях (FIGO III–IV), что связано с высокой частотой рецидивирования и химиорезистентностью.

Диагностические аспекты

Современные исследования демонстрируют, что экстраовариальные имплантаты обнаруживаются в среднем у 14% (диапазон 10–18%, по данным различных исследований) пациентов с диагнозом серозных пограничных опухолей яичников. В течение длительного времени в гинекологической онкологии существовала устоявшаяся практика разделения таких имплантатов на 2 принципиально различные категории: инвазивные и неинвазивные [7]. Эта классификация, предложенная еще в 1980-х гг.,

основывалась на гистологических критериях оценки характера роста опухолевых клеток в имплантатах и их взаимодействия с окружающими тканями.

Однако в пересмотренной классификации опухолей женской репродуктивной системы ВОЗ (5-е издание, 2020 г.) произошли существенные изменения терминологического аппарата. Ключевым нововведением стало исключение понятия «инвазивный имплантат» из диагностического лексикона [1]. Данная концептуальная перемена основана на следующих фундаментальных положениях:

1. Серозные пограничные опухоли по определению представляют собой неинвазивные пролиферативные поражения с характерной гистологической архитектурой и цитологическими особенностями.
2. Обнаружение истинных признаков инвазивного роста (как в первичной опухоли, так и в экстраовариальных очагах) патогномонично для low-grade серозной карциномы и требует соответствующего изменения диагноза.
3. Присутствие инвазивного компонента в любом из исследуемых образцов автоматически переводит случай в категорию злокачественных новообразований независимо от других морфологических характеристик.

Особый клинический интерес представляют случаи микропапиллярного варианта серозных пограничных опухолей, при которых частота обнаружения экстраовариальных имплантатов достигает 25–30% (по данным многоцентровых исследований). Морфологический анализ показывает, что в 60–70% таких случаев при тщательном исследовании обнаруживаются признаки, позволяющие переклассифицировать процесс в low-grade серозную карциному. Эти данные подтверждают существующую гипотезу о том, что микропапиллярный подтип занимает промежуточное положение в биологическом континууме типичная серозная пограничная опухоль → микропапиллярный вариант → low-grade серозная карцинома.

Клинико-морфологические корреляции демонстрируют, что пациенты с микропапиллярным вариантом и экстраовариальными имплантатами имеют в 3 раза более высокий риск рецидивирования, в 5 раз более высокую вероятность прогрессии в инвазивную карциному и значительно худшие показатели 10-летней выживаемости (75 против 95% при типичных формах) [5].

Эти данные подчеркивают важность тщательного морфологического исследования всех доступных образцов и необходимость пересмотра диагностических критериев в свете современных представлений о биологии серозных опухолей яичников.

Молекулярные особенности

Современные молекулярно-генетические исследования выявили принципиальные различия между серозными карциномами яичников высокой и низкой степени злокачественности. Серозные пограничные опухоли и low-grade карциномы демонстрируют сходные мутационные профили, существенно отличающиеся от таковых у high-grade новообразований, что подтверждает их обособленное положение в классификации опухолей яичников. В отличие от high-grade серозных карцином, характеризующихся высокой микросателлитной нестабильностью и мутациями в генах репарации ДНК (BRCA1/2), low-grade опухоли проявляют микросателлитную стабильность и низкую мутационную нагрузку [8]. Наиболее значимыми генетическими изменениями в low-grade серозных карциномах и пограничных опухолях являются взаимоисключающие мутации в генах BRAF (11%), KRAS (33%) и NRAS (11%),

активирующие ключевой онкогенный путь MAPK [8]. Примечательно, что если в пограничных опухолях преобладают мутации BRAF (39%) и KRAS (37%), то мутации NRAS практически не встречаются, что указывает на их специфическую роль в прогрессии к инвазивной карциноме [9, 10].

Активация MAPK-пути, инициируемая связыванием лигандов (EGF, c-Met) с рецепторными тирозинкиназами, приводит к каскаду фосфорилирования, завершающегося активацией транскрипционных факторов, регулирующих пролиферацию, инвазию, ангиогенез и подавление апоптоза [11]. Парадоксально, но наличие мутаций в этом пути ассоциировано с лучшей общей выживаемостью, что может объясняться возрастными различиями – среди пациентов старше 35 лет мутации MAPK выявляются в 58% случаев против 32,6% у более молодых пациентов, что коррелирует с известным феноменом лучшего прогноза у возрастных пациентов с low-grade серозным раком [12].

Помимо классических мутаций MAPK-пути, в low-grade карциномах идентифицированы изменения в генах-регуляторах этого каскада (NF1, NF2, ERBB2) и недавно обнаруженные совместные мутации NRAS и EIF1AX – фактора инициации трансляции [12]. Экспериментальные данные подтверждают их синергический онкогенный эффект, проявляющийся усиленной пролиферацией и клоногенностью [13]. Частота мутаций EIF1AX возрастает от 1,7% в пограничных опухолях до 15% в инвазивных карциномах, отражая их возможную роль в малигнизации [9].

Особое значение в прогрессии low-grade серозного рака имеет инактивация гена-супрессора CDKN2A (частота потерь достигает 8%, по данным панельного секвенирования 2022 г.), кодирующего белок p16 – ключевой регулятор клеточного цикла, ингибирующий CDK4/6 [8]. Потеря p16-функции устраняет контроль за G1/S-переходом, способствуя неконтролируемой пролиферации. Значительное увеличение частоты мутаций CDKN2A при переходе от пограничных опухолей к инвазивным карциномам подтверждает их критическую роль в злокачественной трансформации [14].

Дополнительные молекулярные механизмы low-grade серозного рака включают:

- 1) мутации USP9X (26,7%) – деубиквитиназы, регулирующей апоптоз, практически специфичной для этого подтипа [13];
- 2) изменения ARID1A (8,5%) – компонента SWI/SNF-комплекса ремоделинга хроматина [13];
- 3) редкие мутации PIK3CA (1,9%), активирующие PI3K/AKT/mTOR-путь, что может объяснять резистентность к терапии у части пациентов [12].

Выявленные молекулярные особенности low-grade серозного рака яичников не только углубляют понимание его патогенеза, но и открывают перспективы для разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на ключевые сигнальные пути, что особенно актуально с учетом известной химиорезистентности этих опухолей.

Современные методы лечения

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности представляет собой гистологически и молекулярно отличный подтип эпителиального рака яичников, характеризующийся относительно индолентным течением, высокой экспрессией гормональных рецепторов и частыми мутациями в сигнальном пути MAPK.

Современные стандарты лечения LGSOC варьируют в зависимости от стадии заболевания. При ранних стадиях (FIGO IA-IC1) у молодых пациентов, заинтересованных в сохранении фертильности, выполняется органосохраняющая операция – односторонняя сальпингоофорэктомия с тщательным хирургическим стадированием [15]. В остальных случаях методом выбора является циторедуктивная операция, включающая гистерэктомию с двусторонней сальпингоофорэктомией, оментэктомию и максимальное удаление опухолевых масс [15]. Объем остаточной опухоли после циторедукции является ключевым прогностическим фактором: 5-летняя выживаемость при полной макроскопической резекции достигает 73%, тогда как при наличии остаточных опухолевых очагов >1 см этот показатель снижается до 22% [15–17].

В отличие от серозного рака высокой степени злокачественности, LGSOC демонстрирует ограниченную чувствительность к платиносодержащей химиотерапии, что обусловлено его биологическими особенностями. В связи с этим значительный интерес представляет гормональная терапия с учетом высокой частоты экспрессии рецепторов эстрогена (85%) и прогестерона (50%) при LGSOC [18]. Ретроспективные исследования свидетельствуют о преимуществах адъювантной гормонотерапии после первичного лечения [19]. В частности, ингибитор ароматазы анастрозол продемонстрировал клиническую эффективность у 64% пациентов с рецидивирующим LGSOC, при этом медиана продолжительности ответа составила 9,5 месяца [20]. Перспективным направлением является комбинация гормональных препаратов с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6). В пилотных исследованиях комбинация летрозоло с рибоциклибом вызывала объективный ответ у 23% пациентов, а схема с абемациклибом и фулвестрантом – у 47% [21].

Таргетная терапия, направленная на сигнальный путь MAPK, остается активно изучаемым подходом. Несмотря на противоречивые результаты ранних исследований ингибиторов MEK (биниметиниб, пимасертиб), более поздние данные по траметинибу показали значительное улучшение выживаемости по сравнению со стандартной терапией, что привело к включению ингибиторов MEK в рекомендации NCCN [22]. Особый интерес представляют мутации BRAF (14% случаев LGSOC), при которых ингибиторы BRAF (дабрафениб) могут демонстрировать высокую эффективность, включая полные ремиссии у химиорезистентных пациентов [23]. Новейшие стратегии включают комбинированное таргетирование нескольких компонентов сигнальных путей, например одновременное ингибирование RAF/MEK (авутометиниб) и фокальной адгезионной киназы (дефактиниб), что в исследовании ENGOT-ov60/GOG-3052/RAMP 201 обеспечило объективный ответ у 45% пациентов, достигая 60% при наличии мутаций KRAS [24].

Ключевыми проблемами в лечении LGSOC остаются ограниченное понимание его молекулярной гетерогенности и недостаток адекватных экспериментальных моделей. Большинство исследований фокусируется на пути MAPK, однако другие биологические особенности опухоли, включая роль микроокружения, иммунного ландшафта, эпигенетических изменений и метаболического перепрограммирования, изучены недостаточно. Отсутствие репрезентативных клеточных линий и ксенографтов LGSOC существенно ограничивает доклинические исследования. Перспективным направлением является разработка органоидных моделей и технологий пространственного транскриптомного анализа, которые могут выявить новые терапевтические мишени. Кроме того, остается нерешенной проблема ранней



диагностики и прогнозирования малигнизации пограничных серозных опухолей, что требует поиска специфических биомаркеров в жидких биопсиях. Дальнейшие исследования должны быть направлены на комплексное изучение биологии LGSOC с акцентом на межклеточные взаимодействия в опухолевой нише и разработку персонализированных подходов на основе молекулярного профилирования.

Проблемные вопросы

Текущие испытания также демонстрируют многообещающие предварительные результаты в области таргетной и гормональной терапии. В клиническом исследовании II фазы GOG-3026, где применялась комбинация ингибитора ароматазы (летрозол) и ингибитора CDK4/6 (рибоциклиба), были представлены обнадеживающие данные на конференции Общества гинекологической онкологии (SGO) 2023 г.: клинический эффект достиг 79%, а объективный показатель ответа (все частичные ответы) составил 23% [25]. Другое пилотное исследование II фазы изучало неoadъювантное применение ингибитора CDK4/6 (абемациклиба) вместе с антагонистом эстрогеновых рецепторов (фулвестрантом) у пациентов с запущенным серозным раком яичников низкой степени злокачественности. В результате у 47% (7/15) пациентов наблюдался частичный ответ, а у 33% (5/15) – стабилизация заболевания [26]. На конференции SGO 2024 г. были представлены новые данные исследования II фазы ENGOT-ov60/GOG-3052/RAMP 201, демонстрирующие высокую эффективность комбинации двойного ингибитора RAF/MEK (авутометиниба) и ингибитора фокальной адгезионной киназы (FAK) (дефактиниба) у пациентов с рецидивирующим серозным раком яичников низкой степени злокачественности [24]. Ранее комбинация авутометиниба с другим ингибитором FAK (VS-4718) тестировалась на ксенотрансплантатах (PDX), полученных от пациентов с раком низкой степени злокачественности, и показала значительное подавление роста опухоли по сравнению с контролем и монотерапией авутометинибом, что послужило основой для клинических испытаний [27]. В исследовании FRAME, подтверждающем концепцию, комбинированный режим ингибитора RAF/MEK (VS-6766) с дефактинибом продемонстрировал устойчивый объективный ответ у 46% пациентов с рецидивирующим серозным раком яичников низкой степени злокачественности [28]. Эти результаты привели к запуску исследования II фазы, представленного на SGO 2024 г., где оценивались оптимальный режим и эффективность авутометиниба (VS-6766) и дефактиниба в различных комбинациях [28]. В группе, получавшей авутометиниб и дефактиниб, объективный ответ составил 45%, а у 86% пациентов наблюдалась регрессия опухоли [24]. При этом у пациентов с мутациями KRAS показатель ответа достигал 60%, в то время как у пациентов с диким типом KRAS он составил 29% [24]. Эти впечатляющие данные стимулировали начало III фазы клинического исследования, сравнивающего эффективность авутометиниба и дефактиниба с терапией по выбору врача у пациентов с рецидивирующим серозным раком яичников низкой степени злокачественности [24].

Несмотря на прогресс, остаются значительные пробелы в знаниях. Геномные исследования выявили новые мутации в серозных опухолях яичников низкой степени злокачественности, помимо мутаций MAPK, однако эти изменения встречаются редко и не отражают основную часть случаев. Текущие исследования сосредоточены на активаторах пути MAPK и пролиферации, но ожидаемых прорывов пока не произошло. Необходимо изучить роль других признаков рака, таких как иммунный

ландшафт, эпигенетика, метаболизм и некодирующие РНК (микроРНК, днРНК, кольцевые РНК), чтобы выявить новые мишени для терапии. Важное значение имеет микроокружение опухоли, влияющее на ее рост и инвазивность. Пространственные омиксные технологии могут помочь в изучении перепрограммированной стромы и иммунного микроокружения, что откроет новые терапевтические возможности.

Хотя иммунотерапия показала эффективность при других типах рака, серозные опухоли яичников низкой степени злокачественности остаются микросателлитно-стабильными, что делает ингибиторы контрольных точек малоэффективными [29]. Требуется более глубокое изучение роли врожденного иммунитета, включая миелоидные и NK-клетки в микроокружении опухоли.

Серьезным ограничением в исследованиях является отсутствие адекватных моделей *in vivo* и *in vitro*. Существующие клеточные линии, такие как SBOT3.1, неинвазивны и обладают низкой пролиферативной активностью, что затрудняет изучение перехода от пограничных опухолей к раку [30–32]. Органоиды и 3D-модели могут стать перспективными инструментами для тестирования терапий, однако *in vivo* модели остаются критически важными для изучения гетерогенности опухоли и механизмов резистентности. PDX-модели, созданные из низкоккачественных метастазов [33], требуют свежей ткани опухоли, что осложнено редкостью этого типа рака и необходимостью хирургического вмешательства для диагностики. Кроме того, медленный рост опухолей затрудняет эксперименты, поскольку требует больше времени для получения результатов по сравнению с высококкачественными подтипами.

Наконец, отсутствие методов ранней диагностики пограничных опухолей и их прогрессирования в рак остается проблемой. Исследования биомаркеров в плазме и других биожидкостях могут стать ключом к раннему выявлению заболевания и своевременному вмешательству.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серозный рак яичников низкой степени злокачественности требует дифференцированного терапевтического подхода ввиду биологических отличий от high-grade подтипа. Хирургическая циторедукция остается стандартом первой линии, однако низкая чувствительность к платиносодержащей и таксановой химиотерапии ограничивает эффективность адъювантного лечения. Это диктует необходимость разработки новых терапевтических стратегий. В настоящее время ключевой мишенью считается сигнальный путь MAPK, однако умеренная эффективность его ингибиторов предполагает вовлечение дополнительных онкогенных механизмов. Перспективным направлением являются исследования новых молекулярных и гормональных мишеней, а также комбинированных режимов, что может улучшить исходы при рецидивирующем и метастатическом течении заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Serous borderline tumor of the ovary; low-grade serous carcinoma of the ovary. In: WCoTE B, ed. *Female genital tumours. WHO classification of tumours series*. Lyon (France): IARC Publications; 2020. P. 38–44.
2. Matsuo K, Machida H, Grubbs BH, et al. Trends of low-grade serous ovarian carcinoma in the United States. *J Gynecol Oncol*. 2018;29:e15.
3. Babaier A, Mal H, Alselti W, et al. Low-grade serous carcinoma of the ovary: the current status. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:458.
4. Gershenson DM, Bodurka DC, Lu KH, et al. Impact of age and primary disease site on outcome in women with low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: results of a large single-institution registry of a rare tumor. *J Clin Oncol*. 2015;33:2675–82.



5. Matsuo K, Machida H, Matsuzaki S, et al. Evolving population-based statistics for rare epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2020;157:3–11.
6. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, et al. Outcomes of women with high-grade and low-grade advanced-stage serous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2017;129:439–47.
7. Hannibal CG, Vang R, Junge J, et al. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978–2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol.* 2014;134:267–73.
8. Manning-Geist B, Gordhandas S, Liu YL, et al. MAPK pathway genetic alterations are associated with prolonged overall survival in low-grade serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022;28:4456–65.
9. Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL, et al. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes. *Oncotarget.* 2015;6:37663–77.
10. Emmanuel C, Chiew Y-E, George J, et al. Genomic classification of serous ovarian cancer with adjacent borderline differentiates RAS pathway and TP53-mutant tumors and identifies NRAS as an oncogenic driver. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6618–30.
11. Ullah R, Yin Q, Snell AH, et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment. *Semin Cancer Biol.* 2022;85:123–54.
12. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2022;165:560–7.
13. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol.* 2021;253:41–54.
14. Foulkes WD, Flanders TY, Pollock PM, et al. The CDKN2A (P16) gene and human cancer. *Mol Med.* 1997;3:5–20.
15. Colombo N, Sessa C, Bois A du, et al. ESMO-ESGO Consensus Conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:728–60.
16. Nickles Fader A, Java J, Ueda S, et al. Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2013;122:225–32.
17. Kang JH, Lai YL, Cheng WF, et al. Clinical factors associated with prognosis in low-grade serous ovarian carcinoma: experiences at two large academic institutions in Korea and Taiwan. *Sci Rep.* 2020;10:20012.
18. Gershenson DM, Cobb LP, Westin SN, et al. Contemporary primary treatment of women with stage II–IV low-grade serous ovarian/peritoneal cancer (LGSOC): determinants of relapse and disease-free survival. *Gynecol Oncol.* 2022;167:139–45.
19. Cheasley D, Fernandez ML, Köbel M, et al. Molecular characterization of low-grade serous ovarian carcinoma identifies genomic aberrations according to hormone receptor expression. *NPJ Precis Oncol.* 2022;6:47.
20. Tang M, O'Connell RL, Amant F, et al. PARAGON: a phase II study of anastrozole in patients with estrogen receptor-positive recurrent/ metastatic low-grade ovarian cancers and serous borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2019;154:531–8.
21. Colon-Otero G, Zanfagnin V, Hou X, et al. Phase II trial of Ribociclib and Letrozole in patients with Relapsed oestrogen receptor-positive ovarian or endometrial cancers. *ESMO Open.* 2020;5.
22. Armstrong D. Ovarian Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines. 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
23. Moujabber T, Etemadmoghadam D, Kennedy CJ, et al. BRAF mutations in low-grade serous ovarian cancer and response to BRAF inhibition. *JCO Precis Oncol.* 2018;2:1–14.
24. Ashling W. Avutometinib plus defactinib makes a phase 3 debut in low-grade serous ovarian cancer. *Supplements and Featured Publications.* 2024;1.
25. Slomovitz B, Deng W, Killian J, et al. GOG 3026 A phase II trial of letrozole + ribociclib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary, fallopian tube or peritoneum: a GOG foundation study (001). *Gynecol Oncol.* 2023;176:52.
26. Cobb LP, Davis J, Hull S, et al. A pilot phase II study of neoadjuvant fulvestrant plus abemaciclib in women with advanced low-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022;40:5522.
27. McNamara B, Demirkiran C, Hartwich TMP, et al. Preclinical efficacy of RAF/MEK clamp avutometinib in combination with FAK inhibition in low grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2024;183:133–40.
28. Banerjee SN, Monk BJ, Van Nieuwenhuysen E, et al. ENGOT-Ov60/GOG-3052/RAMP 201: a phase 2 study of VS-6766 (RAF/MEK clamp) alone and in combination with Defactinib (FAK inhibitor) in recurrent low-grade Serous ovarian cancer (LGSOC). *J Clin Oncol.* 2022;40.
29. Manning-Geist BL, Kahn RM, Nemirovsky D, et al. Chemotherapy response in low-grade serous ovarian carcinoma at a comprehensive cancer center: readdressing the roles of platinum and cytotoxic therapies. *Cancer.* 2023;129:2004–12.
30. Hollis RL, Elliott R, Dawson JC, et al. High throughput screening identifies dasatinib as synergistic with trametinib in low grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2024;186:42–52.
31. Fernández ML, DiMattia GE, Dawson A, et al. Differences in MEK inhibitor efficacy in molecularly characterized low-grade serous ovarian cancer cell lines. *Am J Cancer Res.* 2016;6:2235–51.
32. Fernandez ML, Dawson A, Hoenisch J, et al. Markers of MEK inhibitor resistance in low-grade serous ovarian cancer: EGFR is a potential therapeutic target. *Cancer Cell Int.* 2019;19:10.
33. De Thaye E, Van de Vijver K, Van der Meulen J, et al. Establishment and characterization of a cell line and patient-derived Xenograft (PDX) from peritoneal metastasis of low-grade Serous ovarian carcinoma. *Sci Rep.* 2020;10.



Комко Я.А.¹✉, Трухан А.В.², Мавричев С.А.¹, Матылевич О.П.¹, Доломанова Е.В.¹, Михайлова Е.М.¹, Тараненко С.В.¹, Шишковская О.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Бремя генетики: клинический случай BRCA1-ассоциированного наследственного синдрома рака молочной железы и яичников

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Комко Я.А. – разработка концепции, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Трухан А.В. – анализ и интерпретация результатов, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; Мавричев С.А. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Матылевич О.П. – критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Доломанова Е.В. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Михайлова Е.М. – сбор данных, анализ результатов; Тараненко С.В. – сбор данных, лечение пациента; Шишковская О.А. – сбор данных, лечение пациента. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Подана: 21.09.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: kazache.yana@gmail.com

Резюме

Введение. В 1990-е гг. было установлено, что развитие рака молочной железы в части случаев носит семейный характер и связано с определенными генами – BRCA1 и BRCA2. Сегодня генетическое тестирование на наличие мутаций в этих генах является стандартом обследования у пациентов с подтвержденным диагнозом рака молочной железы или рака яичников, а также у здоровых родственников пациентов с подтвержденными мутациями. Выявление носительства мутированных генов BRCA1 и 2 позволяет своевременно решить вопрос о выполнении риск-редуцирующих операций на молочных железах и придатках, что значительно снижает заболеваемость раком яичников и молочной железы. Учет BRCA-статуса пациентов является ключевым фактором при выборе оптимальной терапевтической стратегии и способствует повышению эффективности лечения.

Клинический случай. У пациентки К. в возрасте 35 лет был обнаружен рак молочной железы IIIc стадии. Молекулярно-генетическое тестирование выявило наличие мутации в гене BRCA1. Проведено специальное лечение по поводу рака молочной железы, включавшее в себя проведение 6 курсов по схеме циклофосфамид, доксорубин и фторурацил, хирургическое лечение (двусторонняя подкожная мастэктомия с иссечением сосково-ареолярного комплекса справа, с подмышечной лимфаденэктомией I–III уровней справа с одномоментной маммопластикой местными тканями и воссозданием соска справа), послеоперационную дистанционную лучевую терапию и длительную – в течение 10 лет – эндокринотерапию тамоксифеном. Пациентка дважды отказалась от профилактической операции на яичниках и маточных трубах. Спустя 6 лет в возрасте 42 лет у пациентки развился рак яичников



ВОЗМОЖНОСТЬ МЕЧТАТЬ

ЛИНПАРЗА
в терапии
распространенного
рака яичников

ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРЕОСМЫСЛИТЬ

ЛИНПАРЗА
в терапии раннего
и метастатического
HER2-негативного
рака молочной
железы

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОТИВОСТОЯТЬ

ЛИНПАРЗА
в терапии
метастатической
аденокарциномы
поджелудочной
железы

ВОЗМОЖНОСТЬ БОРоться

ЛИНПАРЗА
в терапии метастатического
кастрационно-
резистентного рака
предстательной
железы

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг).
Португальское название препарата: Линпарза; Международное непатентованное название: олапариб; Регистрационный номер: 10913/21 от 12.02.2021.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Для женщин: Линпарза показана в качестве монотерапии: поддерживающей терапии взрослых пациентов с распространённым (стадии III и IV по классификации FIGO) эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности с мутациями гена BRCA1/2 (герминальными или соматическими), у которых получен ответ (полный или частичный) после завершения химиотерапии первой линии с применением препаратов платины. Поддерживающая терапия взрослых пациентов с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности, у которых получен ответ (полный или частичный) на химиотерапию с применением препаратов платины. Линпарза в комбинации с бевасизумабом показана при поддерживающей терапии взрослых пациентов с распространённым (стадии III и IV по классификации FIGO) эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности, у которых получен ответ (полный или частичный) после завершения химиотерапии первой линии на фоне препаратов платины в комбинации с бевасизумабом, а также рак шейки матки с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации (HRD), определённым или мутациями гена BRCA1/2 или геномной нестабильностью. Для мужчин: Линпарза показана в качестве монотерапии или в комбинации с эндроксидной терапией у взрослых пациентов с HER2-негативным раком молочной железы высокого риска с герминальными мутациями генов BRCA1/2, ранее получавших неадекватную или адекватную химиотерапию (см. разделы 4.2 и 5.1), а также в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с HER2-негативным метастатическим распространённым или метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями генов BRCA1/2. Пациенты должны были получить предыдущую терапию антрациклином и таксаном в качестве (но) адекватной терапии или по поводу метастатического заболевания, кроме тех случаев, когда эти виды лечения не подошли этим пациентам (см. раздел 5.1). У пациентов с гормоно-рецептор-положительным раком молочной железы должно было наступить прогрессирование заболевания на фоне предыдущей эндроксидной терапии или после неё, либо эндроксидная терапия должна была считаться неэффективной для них. Абсолютно противопоказана поджелудочной железе. Линпарза

показана в качестве монотерапии для поддерживающего лечения взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы и герминальными мутациями генов BRCA1/2, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания через как минимум 16 недель лечения препаратами платины в режиме химиотерапии первой линии. Для предоперативной железы: Линпарза показана в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты и мутациями гена BRCA1/2 (герминальными или соматическими), у которых прогрессирование заболевания произошло после предыдущей терапии, которая включала новый гормональный препарат, а также в комбинации с абиратероном и преднизолоном или преднизолоном для лечения взрослых пациентов с мРПД, которые не показали монотерапии (см. раздел 5.1). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1; кормление грудью во время лечения и в течение 1 месяца после приёма последней дозы (см. раздел 4.6 общей характеристики лекарственного препарата). Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза Линпарзы при монотерапии или в комбинации с бевасизумабом составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) два раза в сутки, что эквивалентно общей суточной дозе 600 мг. Таблетки 100 мг доступны для снижения дозы. Нежелательные реакции: прием Линпарзы был связан с появлением нежелательных реакций (НР), как правило, легкой или средней степени тяжести (CTCAE I или 2 степени) и, как правило, появлению НР не требовало прекращения лечения. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями в клинических испытаниях у пациентов, получавших монотерапию Линпарзой (≥ 10%), являлись тошнота, утомляемость, анемия, рвота, диарея, снижение аппетита, головная боль, нейтропения, диспепсия, кашель, лейкопения, головокружение, одышка и диспестия. Нежелательные реакции ≥ 3 степени, встречающиеся у > 2% пациентов, включали анемию (14%), нейтропению (5%), утомляемость/астению (4%), лейкопению (2%) и тромбоцитопению (2%). Нежелательными реакциями, которые чаще всего приводили к прекращению приема или уменьшению дозы монотерапии, являлись анемия (16%), рвота (6%), тошнота (2%), утомляемость/астения (6%) и нейтропения (6%). Нежелательные реакции, которые чаще всего приводили к окончательному прекращению приема препарата, включали анемию (1,7%), тошноту (0,9%), утомляемость/астению (0,8%), тромбоцитопению (0,7%), нейтропению (0,6%) и рвоту (0,5%).

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата от 09.02.2024.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза от 09.02.2024.

2. Banejee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MD

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Электронный источник: https://cebfby/RefBank/cebfby_idkdvstevnsh_sredstvbyresults

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенка», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте frontiers-russia@astrazeneca.com или заполнить веб-форму <https://contact.astrazeneca.com/content/astrazenecaschampion/by/ru/amp-form.html>

000 «АстраЗенка Фармацевтикалс» 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 7, Басин «Юго», 30 этаж, комнаты 13, 14.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

Номер одобрения BY-0073. Дата одобрения 26.08.2024. Дата истечения 26.08.2026.

Для записей

[illegible]

IIIA1ii стадии. Проведено специальное лечение, включавшее в себя проведение 4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме карбоплатин, паклитаксел, хирургическое лечение (интервальная полная циторедукция), еще 2 курса полихимиотерапии. С августа 2025 г. пациентка получает поддерживающую терапию по поводу рака яичников (препарат олапариб) и эндокринотерапию по поводу рака молочной железы (препарат анастрозол).

Заключение. Своевременное выполнение риск-редуцирующих операций при наличии мутаций в генах BRCA является крайне важным в профилактике злокачественных новообразований. Знание статуса BRCA необходимо для принятия терапевтических решений.

Ключевые слова: BRCA, рак молочной железы, рак яичников, генетический синдром, PARP-ингибиторы, олапариб

Kamko Y.¹✉, Trukhan H.², Mavrichiev S.¹, Matylevich O.¹, Dalamanava A.¹, Mikhaylava E.¹, Taranenka S.¹, Shishkouskaya A.¹

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Genetic Burden: A Case Report of BRCA1-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kamko Y. – concept development, data collection, analysis and interpretation of results, literature review, drafting and finalizing the manuscript; Trukhan H. – analysis and interpretation of results, critical revision of the manuscript draft with significant intellectual input; Mavrichiev S. – final approval of the version to be published; Matylevich O. – critical revision of the manuscript draft with comments, final approval of the version to be published; Dalamanava A. – final approval of the version to be published; Mikhaylava E. – data collection, results analysis; Taranenka S. – data collection, patient treatment; Shishkouskaya A. – data collection, patient treatment.

All authors approved the final version of the article before publication.

Submitted: 21.09.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: kazache.yana@gmail.com

Abstract

Introduction. In the 1990s, it was established that breast cancer is familial in some cases and linked to specific genes – BRCA1 and BRCA2. Today, genetic testing for mutations in these genes is standard for patients diagnosed with breast or ovarian cancer as well as healthy relatives of mutation carriers. Detecting BRCA1/2 mutations allows timely decisions on risk-reducing surgeries of the breasts and adnexa, significantly lowering the incidence of ovarian and breast cancers. Considering BRCA status is key in choosing the optimal therapeutic strategy and improving treatment effectiveness.

Case report. Patient K., aged 35, was diagnosed with stage IIIC breast cancer. Molecular genetic testing revealed a BRCA1 gene mutation. Targeted breast cancer treatment was administered, including 6 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil, surgical treatment (bilateral subcutaneous mastectomy with excision of the right

nipple-areola complex, right axillary lymphadenectomy levels I–III with simultaneous breast reconstruction using local tissues and nipple reconstruction on the right side), postoperative external radiation therapy, and long-term endocrine therapy with tamoxifen for 10 years. The patient twice declined prophylactic surgery of the ovaries and fallopian tubes. Six years later, at 42, the patient developed stage IIIA1ii ovarian cancer. Treatment included 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel, surgical treatment (interval complete cytoreduction), and 2 additional chemotherapy cycles. Since August 2025, the patient has been receiving maintenance therapy for ovarian cancer (Olaparib) and endocrine therapy for breast cancer (Anastrozole).

Conclusion. Risk-reducing surgeries in patients with BRCA mutations are crucial for preventing malignancies. Knowledge of BRCA status is vital for making therapeutic decisions.

Keywords: BRCA, breast cancer, ovarian cancer, genetic syndrome, PARP inhibitors, olaparib

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы и рак яичников остаются одними из самых значимых и тяжелых онкологических заболеваний у женщин во всем мире. История изучения связи между мутациями BRCA и раком молочной железы и яичников началась в конце XX в., когда ученые впервые выявили наследственный характер этих заболеваний и нашли молекулярную основу. В 1990 г. американскими генетиками было установлено, что риск развития рака молочной железы в семьях с историей этого заболевания настолько высок, что он связан с определенным геном, локализующимся на 17-й хромосоме, который позже был идентифицирован как BRCA1 (BREast CANcer – «рак молочной железы») [1]. Ввиду того, что не все случаи рака молочной железы были связаны с наличием мутации в этом гене, исследования продолжались, и в 1994 г. был выявлен аналогичный ген на 13-й хромосоме – BRCA2 [2].

На сегодняшний день сложно переоценить роль гена BRCA в гинекологической онкологии. BRCA-ассоциированные формы рака имеют специфические прогностические и терапевтические особенности, поэтому определение наличия мутации в генах BRCA1 и 2 имеет важные последствия для выбора стратегии ведения пациента. Генетическое тестирование на мутации BRCA является стандартом обследования у пациентов с подтвержденным раком молочной железы или яичников, а также у здоровых родственников пациентов с уже выявленными мутациями для определения рисков и принятия решения о проведении профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития рака.

Согласно консенсусному заявлению ESGO по профилактике, стратегиям снижения риска и ведению женщин с наследственной предрасположенностью к раку яичников, которое было обновлено в 2025 г., носителям патогенных / вероятно патогенных вариантов гена BRCA1 и BRCA2 следует предлагать проведение риск-редуцирующей билатеральной сальпингоофорэктомии в возрасте 35–40 и 40–45 лет соответственно [3]. Аналогичные возрастные периоды указаны и в Руководстве ESMO по снижению риска и скринингу рака при наследственных синдромах рака молочной железы

и яичников [4]. Риск-редуцирующие операции на молочной железе оптимально проводить до 30 лет [4, 5]. После выполнения риск-редуцирующих операций у женщин с мутациями BRCA наблюдается значительное снижение заболеваемости раком яичников и молочной железы. Существуют данные о том, что профилактическая операция на придатках снижает риск возникновения рака яичников на 70% у женщин без предшествующего рака молочной железы и на 85% у женщин с предшествующим раком молочной железы [6]. Риск-редуцирующая операция на молочных железах может снижать риск развития рака молочной железы до 90% [5]. Кроме того, эти операции уменьшают смертность, связанную с этими видами рака [6].

Несмотря на то что наличие мутации BRCA ассоциируется с повышенным риском развития рака молочной железы и яичников, BRCA-ассоциированные злокачественные опухоли демонстрируют более благоприятный биологический профиль. Молекулярные особенности BRCA-ассоциированного рака обуславливают более высокую эффективность целенаправленных терапевтических подходов и долгосрочную выживаемость. Клинические данные свидетельствуют о лучшей чувствительности таких опухолей к платиносодержащей химиотерапии и PARP-ингибиторам, что способствует улучшению прогноза пациентов. Так, рандомизированное исследование III фазы PAOLA-1 показало, что медиана безрецидивной выживаемости пациентов с распространенным раком яичников и наличием мутации BRCA, которые получают поддерживающую терапию олапарибом с бевацизумабом или без него, составляет 37,2 и 21,7 месяца соответственно, а медиана пациентов без мутации BRCA – 18,9 и 16,0 месяца соответственно [7]. В клиническом исследовании, проведенном E.R. Corson и коллегами (2018), было показано, что у пациентов с BRCA-ассоциированным, трижды негативным раком молочной железы показатели общей выживаемости и безрецидивного периода лучше, чем у пациентов без мутаций BRCA [8]. Также метаанализы подтверждают, что пациенты с BRCA-ассоциированным, трижды негативным раком молочной железы имеют лучшую общую выживаемость по сравнению с негативными по BRCA пациентами с таким же фенотипом рака молочной железы.

Анализ клинического случая BRCA-ассоциированного синдрома рака молочной железы и яичников, изложенного в данной статье, служит наглядным подтверждением того, что наличие патогенной мутации в генах BRCA существенно повышает риск развития онкологических заболеваний, что отражается в реализации мультифокусного канцерогенеза. Данный случай подчеркивает необходимость своевременного выявления здоровых носителей мутации с целью выбора целесообразного времени для проведения риск-редуцирующих оперативных вмешательств, снижающих риск развития злокачественных процессов. Кроме того, данный клинический случай подчеркивает необходимость выявления и учета BRCA-статуса пациентов, что является ключевым фактором при выборе оптимальной терапевтической стратегии и способствует повышению эффективности лечения.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 35 лет (беременности – 0, роды – 0). В феврале 2017 г. в связи с жалобами на дергающую боль и пальпируемое образование в правой подмышечной области обратилась в лечебное учреждение по месту жительства, где после дообследования ей была выполнена биопсия образования подмышечной области

справа. Гистологическое исследование обнаружило липому правой подмышечной области (гистологические микропрепараты недоступны из-за давности исследования и доброкачественности процесса). После снятия швов с послеоперационного рубца (10-е сутки) образование в правой подмышечной области снова увеличилось. Было выполнено ультразвуковое исследование подмышечной области справа, которое выявило лимфаденопатию подмышечных лимфоузлов справа. Пациентка была направлена в Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александра (РНПЦ ОМР) для дообследования с подозрением на лимфому с поражением подмышечных лимфоузлов (л/у) справа.

В РНПЦ ОМР выполнено ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных л/у, в результате которого было выявлено объемное образование в правой молочной железе BI-RADS-4 и картина злокачественного поражения подключичных л/у справа, подмышечная лимфаденопатия. В марте 2017 г. пациентке проведена инцизионная биопсия подмышечного л/у справа. Гистологическое исследование: ткань лимфоузла замещена метастазом низкодифференцированной карциномы солидно-железистого строения с очагами некроза. Иммуногистохимическое исследование: pCK +++; Vimentin –; mammoglobin –; Ki-67 ≈80%; ER – 90%; PR – 1%; HER2/neu – 1 балл; выражено неспецифическое окрашивание цитоплазмы. Заключительный гистологический диагноз: с учетом гормонопозитивности опухолевых клеток в первую очередь первичный очаг следует искать в молочной железе, затем в гениталиях и т. д.

При системном обследовании было установлено изолированное повышение онкомаркера СА-125 до 51,77 Е/мл, в связи с чем было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза и обнаружена простая киста левого яичника (66,0×52,0×59,0 мм). Было рекомендовано повторить определение маркера и выполнить повторное ультразвуковое исследование органов малого таза на 5–7-й день менструального цикла. Через 2 месяца рекомендации были выполнены: уровень онкомаркера СА-125 достиг 66,5 Е/мл, ультразвуковое исследование органов малого таза выявило уменьшение размеров кисты левого яичника (22,3×17,0×21,0 мм).

На рис. 1 представлено изображение магнитно-резонансной томографии молочных желез с контрастным усилением, которое было выполнено пациентке К. В правой молочной железе на границе верхних квадрантов было обнаружено образование 2×1 см с интенсивным накоплением контрастного вещества до 120% и вымыванием до 110%, с ограничением МР-диффузии.

Пациентке также было проведено генетическое тестирование и была выявлена мутация в гене BRCA1 (с.4035delA). Был выставлен клинический диагноз: «С50. Рак верхне-внутреннего квадранта правой молочной железы с метастазами в правых подмышечных и подключичных л/у, сT1 N3c M0, стадия IIIC. Состояние после инцизионной биопсии подмышечного л/у справа 30.03.2017».

У пациентки был собран подробный онкоанамнез. При сборе онкоанамнеза выяснилось, что отец пациентки страдал раком предстательной железы. Родная сестра пациентки также заболела BRCA1-ассоциированным раком молочной железы (двумя годами позднее). В анамнезе у двоюродной сестры пациентки по отцовской линии имел место рак молочной железы. На рис. 2 представлено генеалогическое древо пациентки.

С учетом гистологической структуры опухоли специальное лечение было начато с курсов полихимиотерапии (было проведено 6 курсов по схеме циклофосфамид,

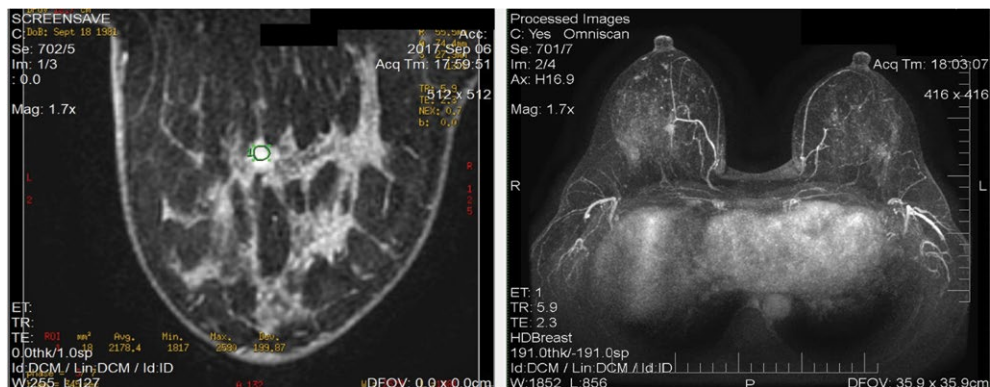


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография молочных желез с контрастным усилением
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the mammary glands with contrast enhancement

доксорубин и фторурацил). После этого была выполнена двусторонняя подкожная мастэктомия с иссечением сосково-ареолярного комплекса справа, с подмышечной лимфаденэктомией I–III уровней справа с одномоментной маммопластикой местными тканями и воссозданием соска справа. Гистологически в правой молочной железе и во всех присланных лимфоузлах элементов злокачественного роста не было выявлено. Пациентке также была проведена послеоперационная дистанционная лучевая терапия в СОД 50 Гр и назначена длительная – в течение 10 лет – эндокринотерапия тамоксифеном, которую пациентка получала с 12.2017.

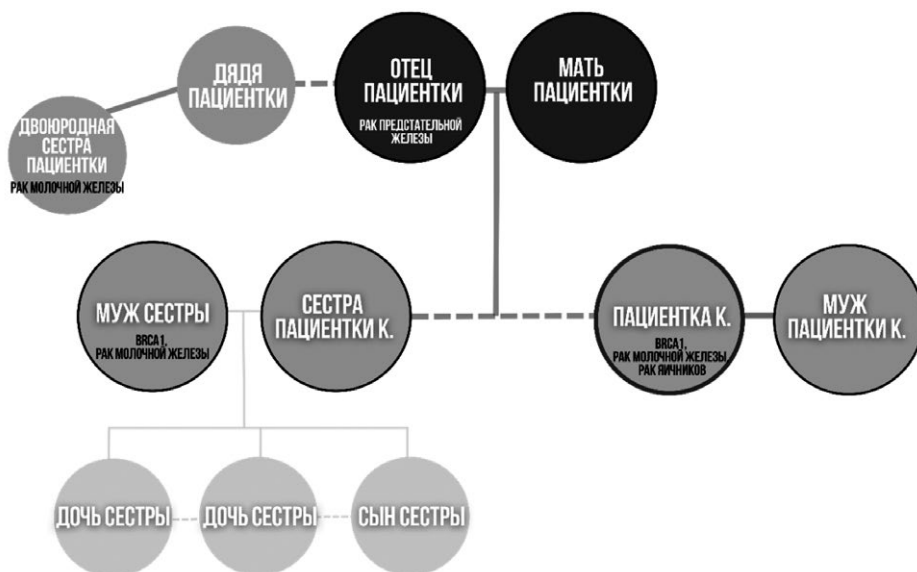


Рис. 2. Генеалогическое древо пациентки К.
Fig. 2. Family tree of patient K.

После хирургического лечения по поводу рака молочной железы пациентке в возрасте 36 лет врачами – онкологами-маммологами было предложено выполнение профилактической двусторонней овариоэктомии, от которой та отказалась. В 2021 г. по достижении возраста 39 лет врачами – онкологами-маммологами пациентке была повторно рекомендована двусторонняя сальпингоофорэктомия в связи с наличием мутации гена BRCA1, стойкой гиперплазии эндометрия на фоне приема тамоксифена (пациентке трижды выполнялось раздельное диагностическое выскабливание за период наблюдения), а также в связи с длительностью приема тамоксифена и возможным переходом на ингибиторы ароматазы. Однако пациентка снова категорически отказалась от выполнения сальпингоофорэктомии и продолжила прежнюю терапию.

С 2021 г. она наблюдалась у онколога по месту жительства и по настоящее время находится в ремиссии по раку молочной железы.

В октябре 2024 г. в возрасте 43 лет пациентка была направлена на консультацию к онкологу-маммологу РНПЦ ОМР с данными ультразвукового исследования органов малого таза и брюшной полости: рост миом матки, появление кист обоих яичников, очаговое образование забрюшинного пространства (участок жировой ткани? парааортальный лимфоузел?). С учетом возраста пациентки, анамнеза (рак правой молочной железы, наличие мутации BRCA), двусторонних кист яичников, длительности эндокринотерапии тамоксифеном онкологами-маммологами пациентке была рекомендована билатеральная сальпингоофорэктомия и консультация онкогинеколога для решения вопроса об операции.

Перед хирургическим вмешательством пациентка была дообследована. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: забрюшинная лимфаденопатия (парааортальная) неуточненного характера, УЗ-картина не позволяет исключить забрюшинную опухоль (на уровне пупка, вблизи аорты и нижней полой вены лоцируется гипоехогенное овальное неоднородное образование размером 28×17×33 мм без кровотока при доплеровском картировании; вблизи аорты лоцируется подобное по строению образование размером 12×7 мм). Гепатомегалия. Жировая инфильтрация печени. Диффузные изменения поджелудочной железы. Нефроптоз справа. Ультразвуковое исследование органов малого таза: кистозные образования в обоих яичниках O-RADS 3–4 (в правом 17×17 мм, в левом до 70 мм). Миомы матки (по обеим стенкам матки субсерозные узлы от 14×28 мм до 60×61 мм). СА-125 достиг 582,0 Е/мл, HE-4 – 89,77 пмоль/л.

Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза (рис. 3): КТ-картина кистозных образований яичников (матка 90×108 мм, структура неоднородна, кистозное образование в правом яичнике размером 36×30 мм, в левом размером 32,5×67,6 мм), лимфаденопатия забрюшинных (межаортакаважные л/у до 19 мм), подвздошных лимфоузлов (правые общие подвздошные до 16 мм, правые внутренние подвздошные до 13 мм).

На первом этапе было выполнено хирургическое вмешательство в объеме диагностической лапароскопии, гистерэктомии с билатеральной сальпингоофорэктомией, биопсией подвздошных и забрюшинных лимфоузлов. Интраоперационная ревизия: небольшое количество жидкости в малом тазу. Матка значительно увеличена в размерах за счет миоматозных узлов, яичники с обеих сторон увеличены, кистозно-солидного строения. Вдоль правых подвздошных сосудов идентифицировано

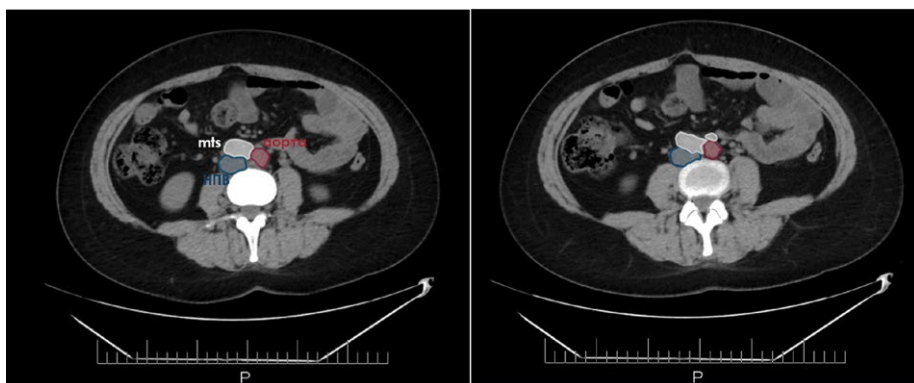


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки К. (от 10.2024)
Fig. 3. Computed tomography of the abdominal organs of patient K. (10/2024)

два увеличенных (один до 12 мм, второй до 17 мм) внутренних подвздошных лимфоузла. Справа от аорты идентифицирован увеличенный до 35–40 мм межаортка- вальный инфразентериальный лимфоузел, плотно прилежащий к аорте и нижней полой вене, подозрительный к вращению в них. Слева от аорты идентифицирова- но два плотных, увеличенных до 20 мм парааортальных лимфоузла. Оба придатка, подвздошный лимфоузел, фрагмент забрюшинного лимфоузла были отправлены на срочное интраоперационное гистологическое исследование, которое выяви- ло фрагменты ткани лимфоузла с ростом низкодифференцированной карциномы; в придатках – рост низкодифференцированной карциномы. Интраоперационным консилиумом было принято решение ограничиться выполненным объемом опера- тивного вмешательства, решить вопрос о дальнейшей тактике лечения после полу- чения окончательного гистологического исследования.

Гистологическое исследование: серозная карцинома high-grade придатков № 1 (яичник и маточная труба) с прорастанием капсулы яичника. В яичнике № 2 фиброз, белые тела, кровоизлияние в кисты желтого тела. Маточная труба № 2 без значимых морфологических изменений. Иммуногистохимическое исследование: ER ++ 60%, PR ++ 30%, WT1 +, p53 – mutant-type, PAX8 + (рис. 4). Правый подвздошный лимфо- узел, фрагмент забрюшинного лимфоузла – с ростом серозной карциномы при- датков матки high-grade. ИГХ: GATA3 –, PAX8 +, WT1 + (очагово), p53 – mutant-type, Pr +++ (5%), Ki-67 до 80% в hot spots, ER ++ (15%). Заключение: иммуноморфологическая картина соответствует серозной карциноме придатков матки high-grade с пораже- нием лимфатических узлов, pT1cN1a, FIGO IIIA1i.

Пациентке К. выставлен клинический диагноз:

«ПММР:

- 1) C50. Рак правой молочной железы с mts в правых подмышечных и подключичных л/у, cT1 N3c M0/ypT0 N0 M0, стадия IIIC. Состояние после эксцизионной биопсии подмышечного л/у справа 30.03.2017. Состояние после 6 курсов наПХТ (CAF) в 05–09.2017. Состояние после хирургического лечения 14.11.2017. Состояние по- сле п/о ДЛТ СОД 50 Гр от 05.2018. Эндокринотерапия тамоксифеном с 12.2017. Ремиссия. Клиническая группа III;

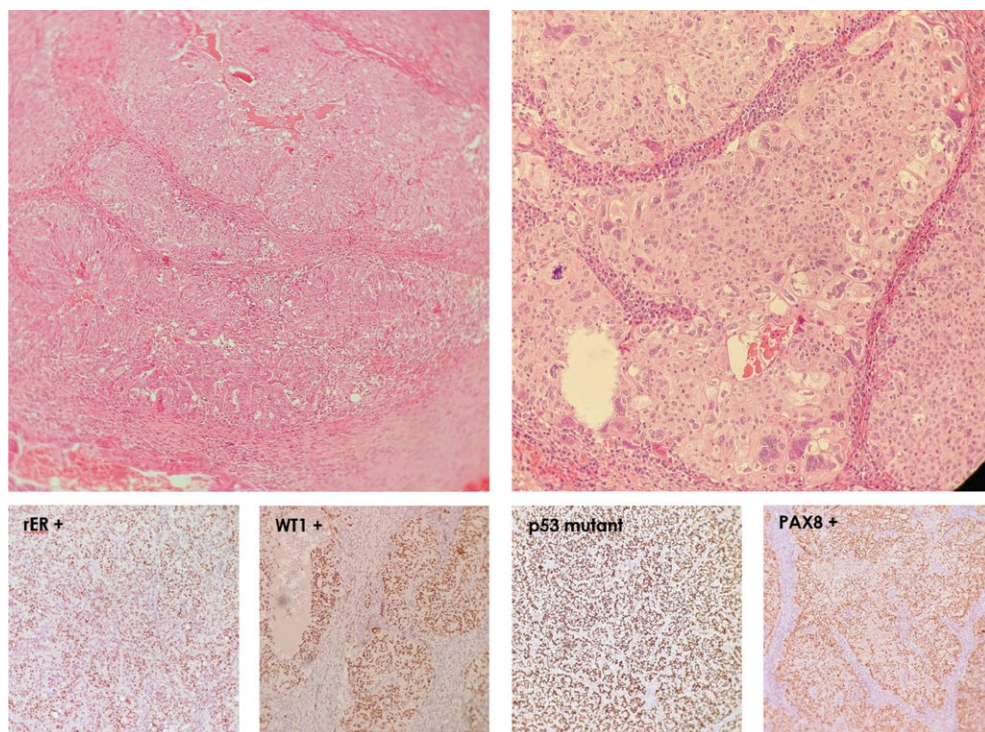


Рис. 4. Патогистологическая и иммуногистохимическая картина серозной high-grade карциномы правого яичника пациентки К.
Fig. 4. Pathohistological and immunohistochemical picture of high-grade serous carcinoma of the right ovary of patient K.

- 2) C56. Рак яичников с поражением левой маточной трубы, с метастазами в правых подвздошных, забрюшинных л/у, pT1c2 N1b M0, стадия IIIA1ii. Состояние после хирургического вмешательства (диагностическая лапароскопия, гистерэктомия с билатеральной сальпингоофорэктомией, биопсия правых подвздошных, забрюшинных лимфоузлов) 28.11.2024. Клиническая группа Iia;
- 3) N64.8. Генетическая предрасположенность к наследственному синдрому рака молочной железы и яичников (BRCA1)».

Консилиумом было принято решение, что с учетом объема перенесенного хирургического вмешательства, характера процесса в забрюшинных л/у (л/у, плотно прилежащий, неотделимый от аорты и нижней полой вены, подозрительный к врастанию) пациентке рекомендовано проведение курсов наПХТ с оценкой эффекта и последующим решением вопроса о выполнении интервальной циторедукции. Также была рекомендована смена поддерживающей терапии по поводу рака молочной железы: переход с тамоксифена на анастрозол.

Перед началом курсов ПХТ уровень онкомаркера СА-125 достиг 1004 Е/мл. Было проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел с 12.2024



по 04.2025 с положительным эффектом. Уровень онкомаркера СА-125 снизился до 34 Е/мл. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, органов малого таза метастазы в забрюшинных л/у визуально не определяются (положительная динамика на фоне проведенного лечения). Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза подтвердила уменьшение метастазов в забрюшинных, подвздошных л/у (рис. 5).

В апреле 2025 г. пациентке выполнена интервальная полная циторедукция в объеме тазовой перитонэктомии, оментэктомии, тазовой лимфаденэктомии, забрюшинной интрамезентериальной лимфаденэктомии и проведено два курса адъювантной полихимиотерапии (карбоплатин + паклитаксел).

Гистологическое исследование: в тазовых л/у с обеих сторон, забрюшинных л/у реактивная гиперплазия с формированием фолликулов с герминативными центрами, на этом фоне определяются множественные рассеянные псаммомные тельца, немногочисленные группы клеток инвазивной карциномы максимальным размером 2 мм, морфологическая картина патотерапевтических изменений CRS 3 (рис. 6). Фрагменты тазовой брюшины с участками склерозирования, очаговой микрокальцинацией, перифокальным воспалением и ксантоматозом, очаговой фибробластической пролиферацией (рис. 7). Большой сальник обычного строения. Заключение: серозная карцинома high-grade с патотерапевтическими изменениями (CRS 3).

Через семь недель после завершения лечения были проведены контрольные исследования. На 08.08.2025 был зарегистрирован полный ответ на проведенное лечение. С 08.2025 пациентка получает поддерживающую терапию олапарибом.

На рис. 8 схематично представлена хронология заболеваний пациентки К.

В 2019 г. в возрасте 36 лет родная сестра пациентки была направлена в РНПЦ ОМР по поводу опухолевого образования в левой молочной железе, которое было выявлено на 22–23-й неделе ее 3-й беременности. Опухоль была верифицирована,

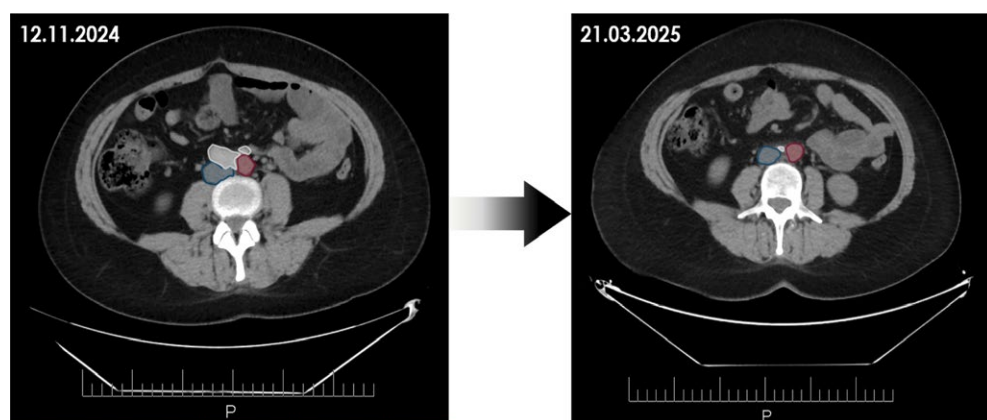


Рис. 5. Сопоставимые сканы компьютерной томографии органов брюшной полости пациентки К. (от 11.2024 и от 03.2025)

Fig. 5. Comparable computed tomography scans of the abdominal organs of patient K. (11/2024 and 03/2025)

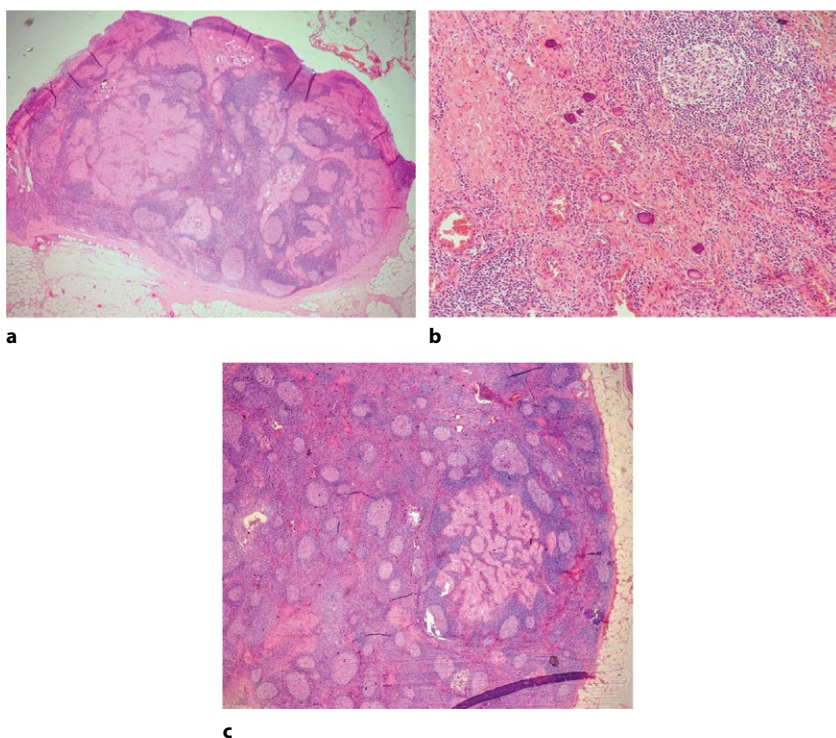


Рис. 6. Морфологическая картина подвздошного лимфоузла: а – до начала полихимиотерапии (взят во время диагностической лапароскопии 11.2024); б – после 4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии (взят во время интервальной циторедукции 04.2025); в – лимфоузел с немногочисленными группами клеток инвазивной карциномы максимальным размером 2 мм
Fig. 6. Morphological picture of the iliac lymph node: a – before the start of polychemotherapy (taken during diagnostic laparoscopy in 11/2024); b – after 4 courses of neoadjuvant polychemotherapy (taken during interval cytoreduction in 04/2025); c – lymph node with a few groups of invasive carcinoma cells with a maximum size of 2 mm

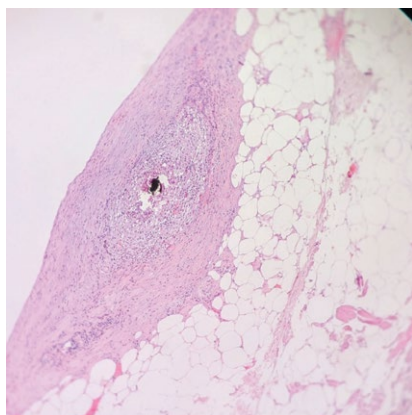


Рис. 7. Фрагмент тазовой брюшины с участками склерозирования и микрокальцинацией
Fig. 7. Fragment of the pelvic peritoneum with areas of sclerosis and microcalcification

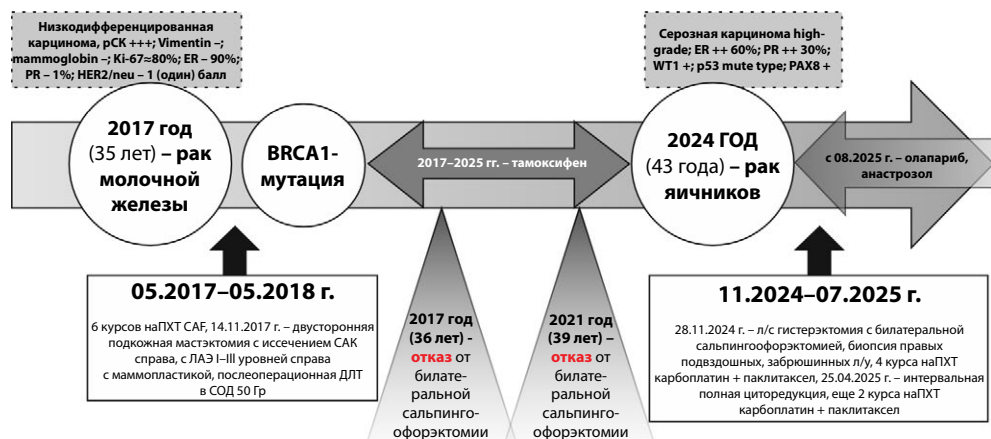


Рис. 8. Хронологическая последовательность событий
Fig. 8. Chronological sequence of events

установлен диагноз «рак левой молочной железы, верхне-внутренний квадрант, узловая форма, cT2 N0 M0, стадия IIA». С учетом распространенности опухолевого процесса, гистологической структуры опухоли, сопутствующей беременности лечение было начато с двух курсов неоадьювантной полихимиотерапии (циклофосфамид + доксорубицин). Родоразрешение было произведено в 32 недели беременности, после чего была выполнена радикальная мастэктомия слева с подмышечной лимфаденэктомией I–III уровней слева. После хирургического лечения было проведено еще 4 курса адьювантной полихимиотерапии (циклофосфамид + доксорубицин + доцетаксел). Также было проведено генетическое тестирование, которое выявило наличие мутации в гене BRCA1 (c.4035delA). В 2022 г. (в возрасте 39 лет) сестра пациентки К. согласилась на выполнение риск-редуцирующих операций на правой молочной железе и придатках. Перенесла без осложнений и на сегодня находится в ремиссии по поводу рака молочной железы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай является ярким примером того, что наличие мутации в генах BRCA значительно повышает риск развития онкологических заболеваний, включая рак молочной железы, рак яичников и ряд других злокачественных опухолей. Риск-редуцирующие операции, такие как сальпингоофорэктомия (удаление фаллопиевых труб и яичников) и мастэктомия, эффективно снижают этот риск и могут улучшать общую выживаемость у носителей мутаций BRCA. Выбор времени и возраста для проведения таких операций также является чрезвычайно важным аспектом профилактики онкологических заболеваний и психологического статуса пациенток и здоровых носительниц мутаций, поскольку необходимо учитывать реализованную фертильную функцию и репродуктивный потенциал каждой женщины.

Знание статуса BRCA важно для принятия терапевтических решений, так как это влияет на выбор лечения, включая поддерживающую терапию, например PARP-ингибиторами.

Для улучшения диагностики необходима дальнейшая разработка более доступных и недорогих методов тестирования на мутации BRCA. Кроме того, ведутся исследования по поиску новых молекулярных мишеней для терапии, что позволит расширить арсенал эффективных методов лечения и повысить их доступность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hall J., Lee M., et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990;250(4988):1684–1689. DOI: 10.1126/science.2270482
2. Ormiston W. Hereditary breast cancer. *European Journal of Cancer Care*. 1996;5(1):13–20. DOI: 10.1111/j.1365-2354.1996.tb00200.x
3. ESGO Consensus Statement on Prevention, Risk Reduction Strategies and Management of Women with Hereditary Predisposition to Ovarian Cancer. ESGO eAcademy; 2025. Available at: https://eacademy.esgo.org/esgo/2025/esgo-2025-26th-european-gynaecological-oncology/4151612/claudia.marchetti.esgo.consensus.statement.on.prevention.risk.reduction.html?f=dc_id%3D4718
4. Sessa C. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023;34(1):33–47. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.004
5. Bertozzi S., Londero A.P., et al. Risk-Reducing Breast and Gynecological Surgery for BRCA Mutation Carriers: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023;12(4):1422. DOI: 10.3390/jcm12041422
6. Domchek S.M., Friebel T.M., et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967–975. DOI: 10.1001/jama.2010.1237
7. Ray-Coquard I., Pautier P., et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
8. Copson E.R., Maishman T.C., et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):169–180. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.028>

Попель Г.А.¹ ✉, Моисеенко И.А.¹, Попель О.Н.¹, Ермоченко В.А.², Ролевич А.И.³

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Применение биологического сосудистого протеза в реконструктивной хирургии нижней полой и правой почечной вен при поражении их первичной сосудистой лейомиосаркомой

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Попель Г.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста, редактирование статьи; Моисеенко И.А. – сбор и обработка материала, редактирование статьи; Попель О.Н. – сбор и обработка материала, редактирование статьи; Ермоченко В.А. – сбор и обработка материала, редактирование статьи; Ролевич А.И. – сбор и обработка материала, редактирование статьи.

Финансирование: исследование не имеет спонсорской поддержки.

Подана: 15.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: hpopel@mail.ru

Резюме

Лейомиосаркома нижней полой вены относится к числу редких злокачественных опухолей мезенхимального происхождения. Этот тип опухоли является наиболее распространенным среди первичных новообразований крупных вен, а нижняя полая вена (НПВ) – наиболее частым местом ее локализации. Новообразование развивается из гладкомышечных клеток венозной стенки и чаще встречается у женщин на V–VI десятилетия жизни. Этиология заболевания остается окончательно неизученной. Ранняя диагностика лейомиосаркомы нижней полой вены на начальной стадии заболевания затруднительна. В статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения пациентки с первичной лейомиосаркомой нижней полой вены, которая произрастала из стенки нижней полой вены во II сегменте и поражала дистальную часть правой почечной вены. Была выполнена комбинированная резекция злокачественной опухоли единым блоком с НПВ, правой почечной веной, I сегментом печени и сложная сосудистая реконструкция нижней полой и правой почечной вен. В качестве сосудистого трансплантата для магистральных вен применяли биологический протез, изготовленный из ксеноперикарда. Резекция нижней полой вены единым блоком при поражении ее лейомиосаркомой с одномоментной сосудистой реконструкцией может быть безопасной, даже в случае выполнения обособленной обширной реконструкции. Лечение лейомиосаркомы нижней полой вены требует междисциплинарного подхода с участием опытных сосудистых хирургов и онкологов-хирургов.

Ключевые слова: лейомиосаркома, нижняя полая вена, почечная вена, первичная сосудистая опухоль, биологический сосудистый трансплантат, онковаскулярная хирургия

Henadzi A. Popel¹ ✉, Ivan A. Maisyenko¹, Aksana N. Popel¹, Victoriya A. Yermachenka²,
Alexander I. Rolevich³

¹ Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

² City Clinical Pathologoanatomic Bureau, Minsk, Belarus

³ N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

Use of a Biological Vascular Graft in Reconstructive Surgery of the Inferior Vena Cava and Right Renal Veins in Patients with Primary Vascular Leiomyosarcoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Popel H. – concept and design of the study, data collection and analysis, writing, editing the article; Maisyenko I. – collection and processing of materials, editing the article; Popel A. – collection and processing of materials, editing the article; Yermachenka V. – collection and processing of materials, editing the article; Rolevich A. – collection and processing of materials, editing the article.

Funding: the study has no sponsorship.

Submitted: 15.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: hpopel@mail.ru

Abstract

Leiomyosarcoma of the inferior vena cava is a rare malignant tumor of mesenchymal origin. This type of tumor is the most common among primary neoplasms of large veins, and the inferior vena cava (IVC) is the most common site of its localization. The neoplasm develops from smooth muscle cells of the venous wall, and is more common in women in the 5th–6th decade of life. The etiology of the disease remains unclear. Early diagnosis of leiomyosarcoma of the inferior vena cava at the initial stage of the disease is difficult. This article presents a clinical case of successful surgical treatment of a patient with primary leiomyosarcoma of the inferior vena cava. The tumor originated from the wall of the inferior vena cava in segment II and involved the distal part of the right renal vein. A combined en bloc resection of the malignant tumor, including the IVC, right renal vein, and segment I of the liver, was performed. This was followed by complex vascular reconstruction of the inferior vena cava and right renal vein, using a biological graft made of xenopericardium as a vascular graft for both major veins. En bloc resection of the inferior vena cava when affected by leiomyosarcoma, combined with simultaneous vascular reconstruction, can be safe, even in cases requiring extensive reconstruction. Treatment of leiomyosarcoma of the inferior vena cava necessitates an interdisciplinary approach involving experienced vascular surgeons and surgical oncologists.

Keywords: leiomyosarcoma, inferior vena cava, renal vein, primary vascular tumor, biological vascular graft, oncovascular surgery

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичные сосудистые опухоли представляют собой гетерогенную группу новообразований начиная от доброкачественных гемангиом и заканчивая злокачественными ангиосаркомами. Сосудистые опухоли встречаются в клинической

практике крайне редко и состоят из определенного спектра различных патологических новообразований. К их числу относится также и лейомиосаркома.

Сосудистая лейомиосаркома представляет собой злокачественную опухоль мезенхимального происхождения, которая возникает из гладкомышечных клеток средней оболочки кровеносного сосуда. Частота встречаемости ее у взрослых составляет менее 1 случая на 100 000 от всех злокачественных новообразований [1]. Среди взрослого населения сосудистое происхождение имеют лишь только 2% лейомиосарком, что составляет около 0,5% от сарком мягких тканей. Этот тип опухоли является наиболее распространенным среди первичных новообразований крупных вен, а нижняя полая вена (НПВ) – наиболее частым местом ее локализации (более 50% всех сосудистых лейомиосарком). На сегодня зарегистрировано около 450 случаев лейомиосарком НПВ [2].

Лейомиосаркома НПВ впервые была описана L. Perl в 1871 году после аутопсии [3]. Первое сообщение о резекции нижней полой вены с опухолью принадлежит немецкому хирургу E. Melchior, который в 1928 году резецировал НПВ с новообразованием у 24-летней пациентки, а концы вены перевязал. К сожалению, пациентка погибла от осложнений, возникших в послеоперационном периоде [4].

По имеющимся литературным данным, общее количество наблюдений первичной лейомиосаркомы НПВ немногочисленно. Об этом свидетельствует анализ базы данных PubMed. Так, за период с 1961 по 2008 г. из 1210 случаев опухолей нижней полой вены, только 85 были первичными лейомиосаркомами нижней полой вены, а абсолютное большинство случаев было представлено вторичным поражением в результате местнораспространенного неопластического процесса из других органов [5].

Лейомиосаркома НПВ характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Однако потенциального излечения и долгосрочного безрецидивного выживания можно добиться посредством сложного хирургического вмешательства путем резекции нижней полой вены с опухолью или мультивисцеральной резекции при вовлечении в опухолевый процесс близлежащих анатомических структур с выполнением сосудистой реконструкции.

В данной статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения пациентки с лейомиосаркомой среднего сегмента НПВ путем протяженной резекции последней вместе с правой почечной веной и сохранением правой почки.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 54 лет, страдающая артериальной гипертензией с молодого возраста, поступила в клинику в 2024 году с жалобами на слабость, потерю веса (20 кг в течение последнего года), умеренную боль в животе, преимущественно в правой половине, ощущение тяжести в правой подреберной области, периодическое вздутие живота. В 2017 году она перенесла адреналэктомию по поводу аденомы правого надпочечника.

При физикальном осмотре живот не вздут, мягкий, слегка болезненный при глубокой пальпации в правой подреберной области, где пальпируется округлой формы плотное образование. Отеков на нижних конечностях нет, венозный рисунок подкожных вен не усилен.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства на уровне верхнего полюса правой почки и выше было обнаружено опухолевидное новообразование средней эхогенности с бугристыми, нечеткими, неровными контурами, состоящее из нескольких узлов, размерами 52×51×88 мм. Опухоль плотно прилежит к хвостатой доле печени и инфильтрирует стенку нижней поллой вены. Выполнена мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография (МСКТА) органов брюшной полости. В артериальную и венозную фазы сканирования в забрюшинном пространстве справа на уровне тел позвонков Th₁₂–L₂ определялось объемное новообразование, исходящее из нижней поллой вены, размерами 53×49×86 мм. Образование имело неровные, нечеткие, бугристые контуры, неоднородную структуру с участками пониженной и повышенной плотности от –9 HU до +49 HU (HU – единицы Хаунсфилда). НПВ и устье правой почечной вены инфильтрированы опухолью. Просвет нижней поллой вены на уровне впадения почечных вен и выше, включая ретропеченочный сегмент, сужен за счет опухолевого внутрисосудистого компонента. Новообразование тесно прилежит к S₁-сегменту печени. Метастатического поражения печени, легких не установлено. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены (рис. 1).

По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением, выполненной по стандартному протоколу сканирования с использованием базовых импульсных последовательностей, в забрюшинном

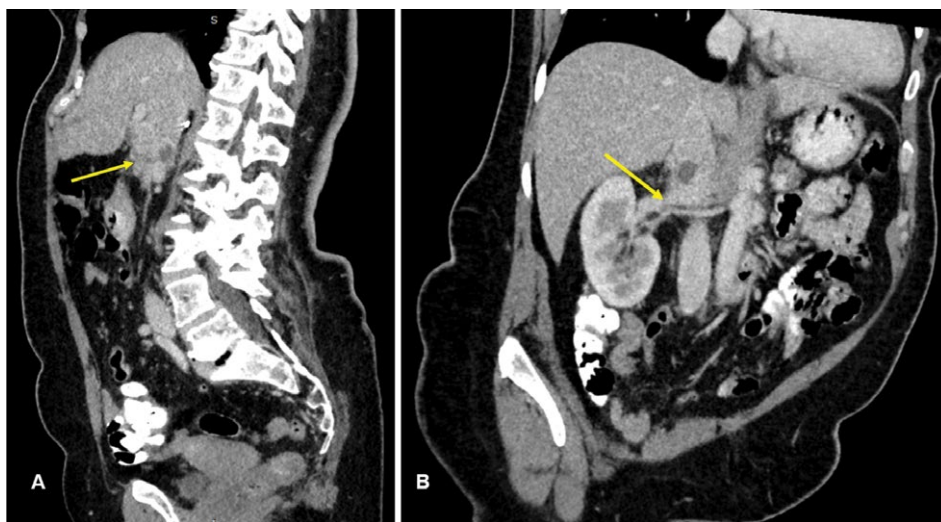


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости: опухоль II сегмента НПВ, инфильтрирующая правую почечную вену (А – опухоль НПВ с неровными, бугристыми контурами, неоднородной структуры с участками пониженной и повышенной плотности (стрелка), В – опухоль НПВ, инфильтрирующая правую почечную вену (стрелка))
Fig. 1. Multispiral computed tomography of abdominal organs showing a tumor of the segment II IVC infiltrating the right renal vein. (A) Tumor of the IVC with uneven, bumpy contours and heterogeneous structure, including areas of reduced and increased density (arrow). (B) Tumor of the IVC infiltrating the right renal vein (arrow)



пространстве справа на уровне тела позвонков Th₁₂–L₂ обнаружено опухолевидное образование размерами 53×49×86 мм. Новообразование имеет неоднородную структуру, неровные контуры, располагается преимущественно в просвете НПВ, в значительной степени перекрывает просвет последней, инфильтрирует стенку НПВ, правую почечную вену и S₁-сегмент печени. Метастатического поражения печени, легких, регионарных лимфатических узлов в исследуемой области не было установлено (рис. 2).

Предположение о злокачественном новообразовании с вовлечением в опухолевый процесс НПВ мотивировало провести реконструктивную операцию – резекцию нижней поллой вены с опухолью и ее протезирование. Операция была спланирована и выполнена командой сосудистых хирургов и онкологов-хирургов.

Осуществлен хирургический доступ в правой подреберной области с пересечением реберной дуги и частично диафрагмы. Двенадцатиперстная кишка широко мобилизована по Кохеру, после чего было установлено наличие опухолевидного образования, исходящего из переднелатеральной стенки инфраренального и ретропеченочного отделов НПВ, прорастающего в капсулу печени в S₁-сегменте. Мобилизована правая доля печени путем пересечения связочного аппарата, обнажен ретропеченочный отдел нижней поллой вены. Произведена мобилизация НПВ выше и ниже опухолевидного новообразования, правой почечной вены в воротах почки, взяты на контроль. Верхний полюс новообразования определялся в просвете нижней поллой вены и практически достигал устья впадения печеночных вен. Также было установлено, что в опухолевый процесс вовлечена правая почечная вена в месте впадения ее в НПВ на протяжении 10–15 мм. Осуществлена резекция НПВ, правой почечной вены и S₁-сегмента печени с опухолью единым блоком. Края резекции с отсутствием опухолевого роста составили не менее 15 мм. Произведена одномоментная реконструкция нижней поллой и правой почечной вен. Методика реконструкции комплекса НПВ (резецированного участка протяженностью 140 мм) и правой почечной вены (участка протяженностью 40 мм) включала формирование сосудистого бифуркации-

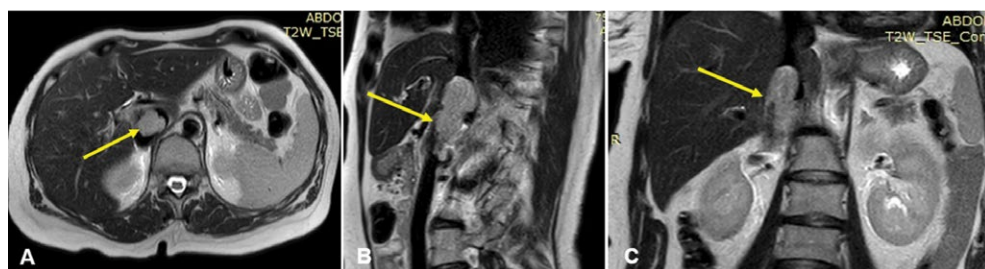


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, показывающая опухоль II сегмента нижней поллой вены (стрелка) (А – аксиальное Т2-взвешенное изображение, демонстрирующее наличие образования, которое исходит из стенки НПВ, В – Т2-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости демонстрирует преимущественно внутрипросветный компонент опухоли НПВ, С – Т2-взвешенное изображение в коронарной плоскости, на котором видно экспансивное образование, прилежащее к I сегменту печени)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs showing a tumor (arrow) of segment II of the inferior vena cava. (A) Axial T2-weighted image demonstrating a mass originating from the wall of the IVC. (B) Sagittal T2-weighted image primarily revealing the intraluminal component of the IVC tumor. (C) Coronal T2-weighted image depicting an expansive mass adjacent to segment I of the liver)

онного трансплантата путем сшивания трубчатых сосудистых протезов диаметром 20 и 9 мм, изготовленных из ксеноперикарда, соединенных по типу «конец-в-бок» под углом 90° (рис. 3).

Учитывая развившуюся после пережатия НПВ нестабильную гемодинамику в виде трудно коррегируемой артериальной гипотензии, на этапе резекции НПВ и сосудистой реконструкции применяли параллельное искусственное кровообращение с периферическим подключением (бедренные артерия и вена справа, внутренняя яремная вена справа). Перед восстановлением кровотока по венам и протезу выполнена профилактика воздушной и материальной эмболии. Осуществлен контроль гемостаза, брюшная и плевральная полости дренированы, послеоперационная рана послойно ушита. После окончания хирургического вмешательства пациентка доставлена в отделение интенсивной терапии.

Макроскопическое исследование резецированного участка НПВ и правой почечной вены выявило опухоль плотной консистенции с неровной, бугристой поверхностью, состоящую из нескольких солидных узлов неправильной округлой формы, размером от 5 до 60 мм в диаметре, которая исходила из средней сосудистой оболочки НПВ, врастала в правую почечную вену и капсулу печени. На разрезе опухоль имела серовато-белый цвет (рис. 4).

Морфологическое исследование предоставленного образца выявило прорастание опухоли стенки НПВ с распространением на прилежащую жировую клетчатку и в печень (рис. 5).

При гистологическом исследовании опухолевой ткани были обнаружены переплетающиеся веретенообразные клетки с эозинофильной цитоплазмой и вытянутыми ядрами, формирующие длинные и короткие пучки разной направленности.

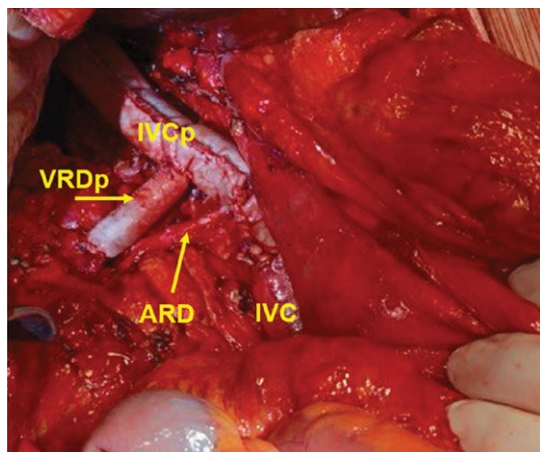


Рис. 3. Окончательный вид реконструкции II сегмента нижней полой вены и правой почечной вены новым бифуркационным сосудистым трансплантатом, изготовленным из ксеноперикарда (IVCp – биологический протез НПВ, VRDp – биологический протез правой почечной вены, ARD – правая почечная артерия, IVC – нижняя полая вена)

Fig. 3. Final reconstruction of segment II of the inferior vena cava and right renal vein using a new bifurcated vascular graft made from xenopericardium (IVCp – biological prosthetic IVC, VRDp – biological graft of the right renal vein, ARD – right renal artery, IVC – inferior vena cava)

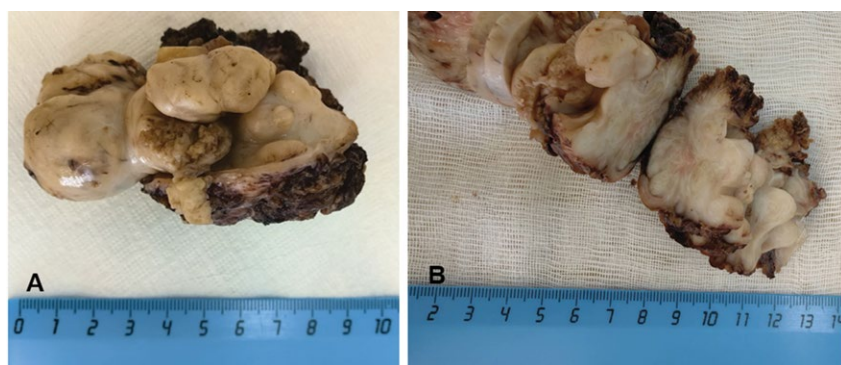


Рис. 4. Макропрепарат удаленной опухоли (А – опухоль НПВ, Б – опухоль на разрезе)
Fig. 4. Macroscopic view of the resected tumor. (A) Tumor of the IVC. (B) Tumor at the incision margin

В опухолевых клетках наблюдалась ядерная атипия с мелкодисперсной гиперхромазией, повышенное ядерно-цитоплазматическое соотношение и значительная митотическая активность (10–15 митотических фигур / 10 в поле зрения при большом увеличении). В срезах печени установлено прорастание опухолевой ткани. Иммуногистохимическое исследование выявило положительную реакцию с антителами гладкомышечного актина, а также положительную реакцию с антителами белка Ki-67. Установлена высокая пролиферативная активность в ткани опухоли (индекс пролиферации составил 70–80%) (рис. 6).

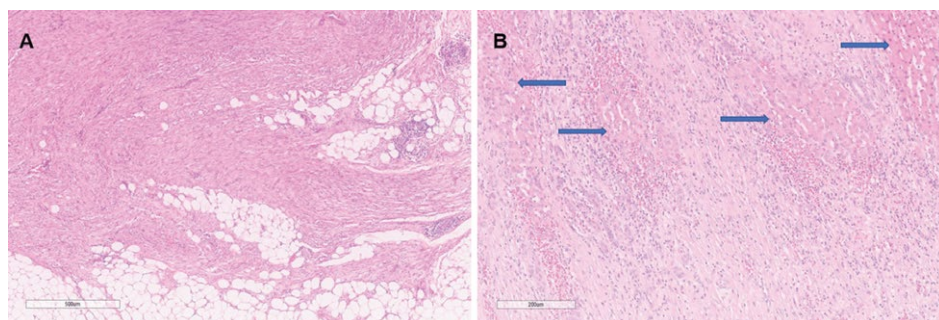


Рис. 5. Микрофотографии опухоли (А – рост опухоли в стенке вены с распространением на прилежащую жировую клетчатку. Увеличение $\times 4$, окраска гематоксилином и эозином. Б – прорастание опухоли в печень (стрелками указаны островки ткани печени, окруженные опухолевыми клетками и реактивным воспалительным инфильтратом). Увеличение $\times 10$, окраска гематоксилином и эозином)
Fig. 5. Micrographs of the tumor. (A) Tumor invading the vein wall and extending into adjacent fatty tissue ($\times 4$ magnification, hematoxylin and eosin staining). (B) Tumor invading the liver (arrows indicate islands of hepatic tissue surrounded by tumor cells and a reactive inflammatory infiltrate, $\times 10$ magnification, hematoxylin and eosin staining)

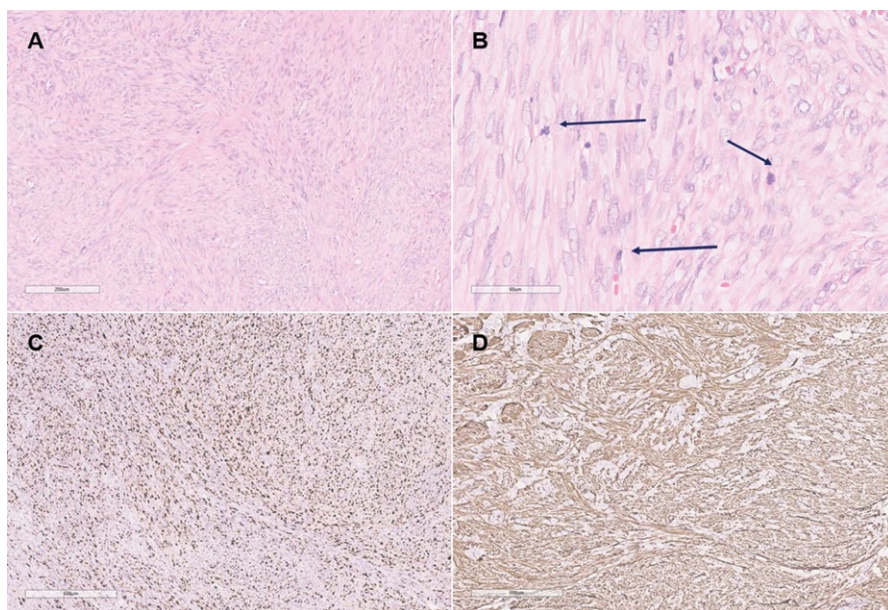


Рис. 6. Микрофотографии опухоли (А – опухоль состоит из веретеновидных клеток, формирующих длинные и короткие пучки разной направленности. Увеличение $\times 10$, окраска гематоксилином и эозином; В – опухолевые клетки с вытянутыми, овоидными, просветленными ядрами с мелкодисперсным хроматином и наличием ядрышек, имеются множественные фигуры митозов (стрелки), в том числе атипичские. Увеличение $\times 40$, окраска гематоксилином и эозином; С – иммуногистохимическая реакция с антителами к белку Ki-67, увеличение $\times 4$, (высокая пролиферативная активность в ткани опухоли (индекс пролиферации 70–80%)); D – иммуногистохимическая реакция с антителами гладкомышечного актина, увеличение $\times 5$ (позитивное окрашивание с маркером гладкомышечных клеток))

Fig. 6. Micrographs of the tumor. (A) Spindle-shaped cells forming interlacing bundles of varying lengths ($\times 10$ magnification, hematoxylin and eosin staining). (B) Elongated, ovoid tumor cells with finely dispersed chromatin, distinct nucleoli, and numerous mitotic figures (arrows), including atypical forms ($\times 40$ magnification, hematoxylin and eosin staining). (C) Immunohistochemical staining for Ki-67, demonstrating high proliferative activity in the tumor tissue (proliferation index 70–80%) ($\times 4$ magnification). (D) Immunohistochemical staining for smooth muscle actin, showing positive staining for a smooth muscle cell marker ($\times 5$ magnification)

По краю резекции стенки НПВ, правой почечной вены, печени и мягких тканей опухолевого роста не обнаружено (R0). В удаленных лимфатических узлах опухолевого поражения не установлено. По совокупности полученных данных, включая гистологическое и иммуногистохимическое исследования, исследуемая опухоль продемонстрировала признаки, характерные для сосудистой лейомиосаркомы.

В послеоперационном периоде пациентке была назначена антикоагулянтная терапия. В течение первых 7 суток с этой целью применяли 0,6 мл (5700 ME) над-ропарина кальция подкожно 2 раза в сутки. В дальнейшем она принимала 20 мг ривароксабана внутрь 1 раз в сутки на протяжении 6 месяцев. Послеоперационный период протекал без осложнений. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана на амбулаторное лечение на 15-й день после операции. Через 6 недель приступила к ранее выполняемой работе.

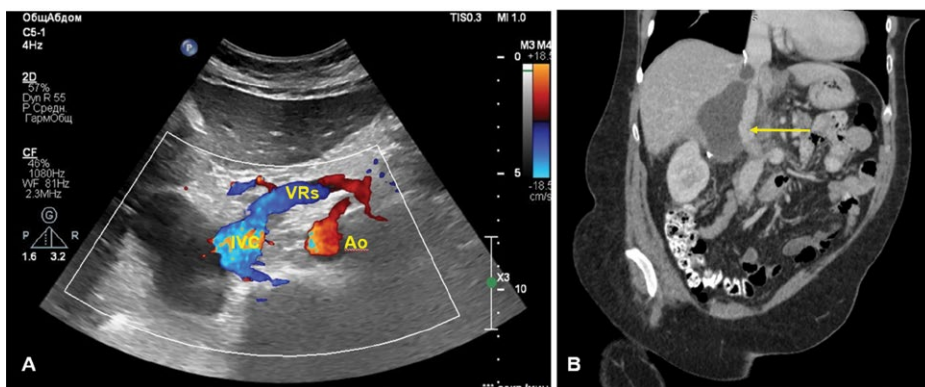


Рис. 7. Контрольное исследование нижней полой вены и биологического сосудистого протеза через 12 месяцев после хирургического лечения (А – ультразвуковое исследование НПВ (IVC – нижняя полая вена, Ao – аорта, VRs – левая почечная вена), В – КТ-флебография нижней полой вены, демонстрирующая проходимость НПВ и сосудистого протеза, отсутствие рецидива заболевания)

Fig. 7. Follow-up imaging of the inferior vena cava and biological vascular graft 12 months post-surgery. (A) Ultrasound examination of the IVC (IVC – inferior vena cava, Ao – aorta, VRs – left renal vein). (B) CT phlebography demonstrating patency of the IVC and vascular graft, with no evidence of disease recurrence

Последующее наблюдение включало осмотр через каждые 3 месяца. При каждом визите выполнялся медицинский осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, вен бассейна НПВ, включая зону сосудистого протеза. Через каждые 6 месяцев выполняли МСКТ органов брюшной и грудной полостей с контрастным усилением. По прошествии 12 месяцев после хирургического лечения пациентка чувствует себя хорошо, рецидива и прогрессирования заболевания не установлено, функция НПВ и биологического сосудистого протеза сохранена, что подтверждается результатами контрольного обследования (рис. 7).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди первичных злокачественных сосудистых новообразований лейомиосаркома нижней полой вены является наиболее распространенной опухолью. Вместе с тем в клинической практике она встречается крайне редко и представляет собой злокачественное новообразование, которое развивается из гладкомышечных клеток средней сосудистой оболочки. Лишь 0,5% лейомиосарком от их общего числа имеют сосудистое происхождение. Частота встречаемости лейомиосаркомы в НПВ достигает 90% [6]. Начиная с 1871 года и по настоящее время в мировой литературе зарегистрировано около 450 случаев первичной лейомиосаркомы НПВ. В большинстве своем сообщения ограничиваются презентацией единичных эпизодов или небольших серий.

По имеющимся литературным данным, лейомиосаркома НПВ встречается преимущественно у женщин. Опухоль чаще возникает на V–VI десятилетиях жизни, а средний возраст пациентов – около 60 лет [7].

На ранней стадии своего развития лейомиосаркома НПВ может протекать бессимптомно. И только по мере роста злокачественной опухоли появляются симптомы заболевания. Чаще всего они неспецифичны, зависят от локализации опухоли, скорости ее роста и развития венозных коллатералей. При возникновении опухоли в верхнем сегменте НПВ заболевание проявляется в виде синдрома Бадда – Киари, гепатомегалии, желтухи, асцита. При локализации в среднем сегменте симптомы выражаются дискомфортом и болью в животе, а при распространении на почечные вены может развиться нефротический синдром. В нижнем сегменте симптомы появляются относительно позднее и характеризуются болью в спине, отеками нижних конечностей [8].

Ранняя диагностика лейомиосаркомы нижней полой вены на начальной стадии заболевания затруднительна. В ряде случаев опухоль обнаруживают случайно или в результате диагностического поиска по поводу другого заболевания. Среди имеющихся средств диагностики опухолевых новообразований НПВ предпочтение следует отдавать применению наиболее современных и информативных методов визуализации, прежде всего лучевым: ультразвуковому дуплексному сканированию (УЗДС), мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии. УЗДС, как правило, является обследованием первого уровня. При этом полученные результаты бывают неспецифичными, поскольку эхоструктурную гетерогенность новообразования могут вызывать опухоли другой локализации, например, забрюшинные саркомы. МСКТ и МРТ благодаря превосходному пространственному разрешению и доступности в настоящее время являются ведущими методами диагностики, позволяющими детально оценить структуру опухоли, протяженность поражения, взаимосвязь ее с магистральными сосудами и прилежащими анатомическими структурами [9]. На наш взгляд, рациональная комбинация томографических методов визуализации (МСКТ и МРТ) имеет важное значение для выбора и планирования хирургического лечения, так как наиболее ранняя предоперационная диагностика и тщательная детализация способствуют увеличению числа выполняемых радикальных вмешательств, а следовательно, и повышению выживаемости пациентов.

Имеющийся мировой опыт лечения лейомиосаркомы нижней полой вены показывает, что единственным методом лечения, существенно влияющим на выживаемость пациентов, является хирургическое вмешательство. Тем не менее ввиду определенной сложности и редкой встречаемости заболевания стандартный алгоритм еще не разработан. Для достижения положительного результата предлагается использовать ряд стратегий и хирургических подходов, направленных на радикальное удаление опухоли [10]. Выживаемость пациентов с нерезектабельными опухолями ограничивается несколькими месяцами, а паллиативная резекция лишь только временно может облегчить состояние пациента [11]. Следует также отметить, что роль неоадьювантной/адьювантной химиотерапии и лучевой терапии до сих пор остается недостаточно изученной [12].

Хирургические вмешательства, выполняемые по удалению первичной лейомиосаркомы нижней полой вены, представляют определенную сложность и прежде всего из-за анатомически труднодоступного (ретропеченочного) расположения злокачественного новообразования, непосредственной близости его к основным венозным притокам НПВ, которые иногда оказываются вовлеченными в опухолевый процесс или являются непосредственным источником возникновения сосудистой опухоли.

Еще одним спорным моментом хирургического лечения пациентов с новообразованиями НПВ является реконструкция последней и ее притоков. Есть мнение, что простая перевязка НПВ в инфраренальном сегменте после удаления опухоли дает хорошие функциональные результаты, так как лейомиосаркома НПВ растет медленно и по мере ее роста происходит формирование венозных коллатералей [13]. В литературе также имеются сведения о появлении выраженной венозной недостаточности тазовых органов и нижних конечностей, которая развивается непосредственно после перевязки нижней поллой вены [14]. На наш взгляд, перевязка НПВ без выполнения реконструкции последней допускается в тех случаях, когда венозная коллатеральная сеть хорошо развита, а вероятность развития венозной недостаточности сведена к минимуму.

Одной из технических проблем, которая может возникнуть во время операции, является поражение опухолью почечных вен. По мнению некоторых авторов, если реконструкция правой почечной вены невозможна, следует рассмотреть комбинированную правостороннюю нефрэктомия, так как простая перевязка почечной вены считается небезопасной. Относительно короткая длина правой почечной вены и отсутствие коллатералей по сравнению с левой почечной веной значительно увеличивают риск возникновения венозного застоя крови в почке и, следовательно, увеличивают риск развития почечной недостаточности. Некоторые авторы рекомендуют по возможности произвести протезирование нижней поллой вены с использованием синтетического сосудистого протеза, а левую почечную вену реимплантировать в протез [15].

Вовлечение в опухолевый процесс ренального и ретропеченочного сегментов НПВ, как правило, требует выполнения непростой сосудистой реконструкции. Многие исследователи считают, что необходимо попытаться провести радикальную операцию с одномоментной реконструкцией нижней поллой и почечных вен. Такой подход в реконструктивной хирургии является надежным методом и предусматривает сохранение кавального и ренального венозного оттока [16, 17].

В статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения пациентки с первичной лейомиосаркомой нижней поллой вены, которая исходила из стенки нижней поллой вены во II сегменте и прорастала в дистальную часть правой почечной вены. Была выполнена комбинированная резекция злокачественной опухоли единым блоком с НПВ, правой почечной веной, S₁-сегментом печени и сложная сосудистая реконструкция нижней поллой и правой почечной вен. В качестве сосудистого трансплантата для магистральных вен применяли биологический протез, изготовленный из ксеноперикарда. Избранный вариант сосудистой реконструкции позволил сохранить правую почку и онкологическую безопасность хирургического вмешательства. Для минимизации местного рецидива опухоли удаление злокачественного новообразования выполнялось с обязательным соблюдением адекватных границ резекции. Морфологическое исследование подтвердило отсутствие опухолевых клеток по краю резекции вен и печени (R0).

Одним из наиболее важных факторов, который влияет на выживаемость пациентов с лейомиосаркомой НПВ, является выполнение адекватной хирургической резекции. Прежде всего она подразумевает полное удаление злокачественной опухоли единым блоком с пораженной частью нижней поллой вены, предотвращая рецидив и сохранение венозного кровотока по нижней поллой и почечным венам.

Проведенные исследования в этом направлении демонстрируют лучшие результаты. Так, медиана выживаемости у пациентов с полностью резецированными опухолями выше, чем у пациентов с неполной резекцией. У большинства из них развиваются метастазы, а прогноз для жизни у пациентов с неоперабельными опухолями неблагоприятный. Наиболее частыми местами метастазирования являются печень, легкие [18].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резекция нижней полноты вены единым блоком при поражении ее лейомиосаркомой с одномоментной сосудистой реконструкцией может быть безопасной даже в случае выполнения обоснованной обширной реконструкции. Протезирование нижней полноты и почечных вен биологическим сосудистым трансплантатом позволяет избежать венозных осложнений со стороны нижней половины тела и почек и, вероятно, способствует повышению выживаемости и качества жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. López-Ruiz J.A., Tallón-Aguilar L., Marenco-de la Cuadra B., López-Pérez J., Oliva-Mompeán F., Padillo-Ruiz J. Leiomyosarcoma de vena cava inferior. Caso clínico y revisión bibliográfica [Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. Case report and literature review]. *Cir. Cir.* 2017;85(4):361-365. doi: 10.1016/j.circir.2016.05.002 (in Spanish).
2. Di Pilla M.A., Capuano M.A., Rossi M., Di Pilla G., Minelli R., Pizzicato P., Rossi A., Paviglianiti G., Irace D., Vallone G., Salvia A.A.H., Smaldone M.C., Cariello V., Zeccolini R., Rossi E. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *Radiol. Case Rep.* 2023;19(1):382-386. doi: 10.1016/j.radcr.2023.09.069.
3. Perl L., Virchow R. Ein Fall von Sarkom der Vena cava inferior. *Archiv f. pathol. Anat.* 1871 (53):378-383. doi:10.1007/BF01957198 (in German).
4. Melchior E. Sarkom der Vena cava inferior. *Deutsche Zschr. für Chirurgie.* 1928(213):135-140. doi:10.1007/BF02796714 (in German).
5. Narata M., Okuhata Y., Abe K., Takemoto A., Maebayashi T., Furuhashi S., Takahashi M. Primary leiomyosarcoma of the inferior vena cava: case report. *Abdom. Imaging.* 2010;35(4):481-484. doi: 10.1007/s00261-009-9549-0.
6. Davins M., Artigas V., Lopez-Pousa A., Vela S., Latorre J., Escudero J.R. Leiomyosarcoma of the infrarenal inferior vena cava: management in three cases and a review of the literature. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007(34):19-21. doi:10.1016/j.ejvs.2007.04.028.
7. Mingoli A., Cavallaro A., Sapienza P., Di Marzo L., Feldhaus R.J., Cavallari N. International registry of inferior vena cava leiomyosarcoma: analysis of a world series on 218 patients. *Anticancer Res.* 1996;16(5B):3201-3205. PMID: 8920790.
8. Gomes J.F., Vieira I., Mendes J., Donaire D., Almeida R. Leiomyosarcoma of Inferior Vena Cava in an Immunocompetent Young-adult Female Patient. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2022;32(10):1353-1355. doi: 10.29271/jcpsp.2022.10.1353.
9. Gama J.M., Almeida R., Oliveira R.C., Casanova J. When Vessels and Sarcomas Combine: A Review of the Inferior Vena Cava Leiomyosarcoma. *J. Vasc. Dis.* 2024;3(1):34-48. doi: 10.3390/jvd3010003.
10. Baia M., Naumann D.N., Wong C.S., Mahmood F., Parente A., Bissacco D., Almond M., Ford S.J., Tirotta F., Desai A. Dealing with malignancy involving the inferior vena cava in the 21st century. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2022;63(6):664-673. doi: 10.23736/S0021-9509.22.12408-0.
11. Dull B.Z., Smith B., Tefera G., Weber S. Surgical management of retroperitoneal leiomyosarcoma arising from the inferior vena cava. *J. Gastrointest. Surg.* 2013;17(12):2166-2171. doi: 10.1007/s11605-013-2385-0.
12. Shafique H.S., Commander S.J., Blazer D.G. 3rd, Kim Y., Southerland K.W., Williams Z.F. Surgical outcomes of patients with inferior vena cava leiomyosarcoma. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2024;12(4):101885. doi: 10.1016/j.jvsv.2024.101885.
13. Hollenbeck S.T., Grobmyer S.R., Kent K.C., Brennan M.F. Surgical treatment and outcomes of patients with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2003;197(4):575-579. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00433-2.
14. Hardwigen J., Baqué P., Crespy B., Moutardier V., Delperio J.R., Le Treut Y.P. Resection of the inferior vena cava for neoplasms with or without prosthetic replacement: a 14-patient series. *Ann. Surg.* 2001;233(2):242-249. doi: 10.1097/0000658-200102000-00014.
15. Kieffer E., Alaoui M., Piette J.C., Cacoub P., Chiche L. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: experience in 22 cases. *Ann. Surg.* 2006;244(2):289-295. doi: 10.1097/01.sla.0000229964.71743.db.
16. Illuminati G., Calio' F.G., D'Urso A., Giacobbi D., Papaspyropoulos V., Ceccanei G. Prosthetic replacement of the infrahepatic inferior vena cava for leiomyosarcoma. *Arch. Surg.* 2006;141(9):919-924; discussion 924. doi: 10.1001/archsurg.141.9.919.
17. Quinones-Baldrich W., Alktaifi A., Eilber F., Eilber F. Inferior vena cava resection and reconstruction for retroperitoneal tumor excision. *J. Vasc. Surg.* 2012;55(5):1386-1393; discussion 1393. doi: 10.1016/j.jvs.2011.11.054.
18. Hartman D.S., Hayes W.S., Choyke P.L., Tibbetts G.P. From the archives of the AFIP. Leiomyosarcoma of the retroperitoneum and inferior vena cava: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1992;12(6):1203-1220. doi: 10.1148/radiographics.12.6.1439022.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.024>
УДК 616-07:001.8:[617.7:616-003.9]:616-052:616-006



Семак Г.Р.¹, Науменко Л.В.², Потапнев М.П.³, Громыко В.В.⁴✉, Рындова Д.В.⁵,
Сментина А.В.⁶

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских
биотехнологий, Минск, Беларусь

⁴ 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁵ Центр микрохирургии глаза VOKA, Минск, Беларусь

⁶ 432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Новый взгляд на реабилитацию глазной поверхности у онкологических пациентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование – Семак Г.Р., Науменко Л.В., Потапнев М.П.; сбор материала, обработка, написание текста – Громыко В.В.; сбор материала, редактирование – Рындова Д.В., Сментина А.В.

Подана: 26.09.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: vlada.gromyko26@gmail.com

Резюме

Введение. Онкологические заболевания и их лечение нередко приводят к повреждению роговицы: воспалению, денервации с исходом в фиброз, нарушению функции глазной поверхности. При отсутствии эффективного лечения впоследствии развивается дистрофия, вплоть до язв и перфораций роговицы.

Цель. Экспериментальное обоснование метода лечения глазной поверхности у онкологических пациентов с применением активаторов регенерации.

Материалы и методы. В качестве активаторов регенерации для изучения выбраны 1% низкомолекулярный натрия гиалуронат (1% НМ-НаГ) и плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ). Воспроизведен эксперимент с культивированием мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Культивирование МСК проводилось на стандартной среде без активаторов регенерации, на среде с добавлением 1% НМ-НаГ и на среде с добавлением ПОРФТ.

Результаты. На 3-й день культивирования выявлен наилучший рост МСК на среде с добавлением ПОРФТ, однако визуализировалась пролиферативная активность клеток, что может ограничивать применение данного препарата у пациентов, имеющих на момент лечения опухолевый процесс в организме. На среде с 1% НМ-НаГ рост МСК был замедлен по сравнению со средой с ПОРФТ, однако на обеих средах значительно превышал результаты исследования со стандартной питательной средой.

Заключение. Гиалуроновая кислота является важнейшим компонентом благополучного микроокружения клеток, определяет жизнедеятельность без усиления пролиферации, что делает ее оптимальной для воздействия на роговицу с целью восстановления глазной поверхности онкологических пациентов без опасения прогрессирования онкологического заболевания.

Ключевые слова: активаторы регенерации, плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, натрия гиалуронат, кератопатия, онкология

Semak G.¹, Naumenko L.², Potapnev M.³, Hramyka U.⁴✉, Ryndova D.⁵, Smiantsina A.⁶

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

⁴ 10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁵ Eye Microsurgery Center "VOKA", Minsk, Belarus

⁶ 432 Main Military Clinical Medical Center, Minsk, Belarus

A New Approach to Ocular Surface Rehabilitation in Cancer Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of materials, editing – Semak G., Naumenko L., Potapnev M.; collection of materials, processing, writing of the text – Hramyka U.; collection of materials, editing – Ryndova D., Smiantsina A.

Submitted: 26.09.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: vlada.gromyko26@gmail.com

Abstract

Introduction. Oncology diseases and their treatment often lead to corneal damage: inflammation, denervation, fibrosis and functional impairment of the ocular surface tissue. Subsequently, complicated dystrophy, including corneal ulcers and perforations, often develops.

Purpose. Experimental justification for the method of treatment of the ocular surface in cancer patients using regeneration activators.

Materials and methods. 1% low-molecular-weight sodium hyaluronate (1% LM-NaH) and plasma enriched with soluble platelet factors (PRP) were selected as regeneration activators. An experiment was conducted with the cultivation of mesenchymal stromal cells (MSCs). The MSCs were cultured in a standard medium without regeneration activators, in a medium with the addition of 1% LM-NaH, and in a medium with the addition of PRP.

Results and discussion. On the 3rd day of cultivation, the best growth of MSCs was observed in the medium with the addition of PRP, but the proliferative activity of the cells was visualized, which may limit the use of this drug in patients with a tumor process in the body at the time of treatment. In the medium with 1% LM-NaH, the growth of MSCs was slower compared to the medium with PRP, but it was significantly higher than in the standard medium.



Conclusion. Hyaluronic acid is a vital component of a healthy cellular microenvironment, ensuring vital functions without increasing proliferation, making it ideal for corneal treatment to restore the ocular surface of cancer patients without fear of disease progression.

Keywords: regeneration activators, plasma enriched with soluble factors platelet, sodium hyaluronate, keratopathy, oncology

■ ВВЕДЕНИЕ

Здоровая роговица представляет собой прозрачную сферическую аваскулярную часть глазной поверхности, обладающую наибольшей преломляющей силой среди всех оптических структур органа зрения. Нередко сухость глаз, слезотечение, светобоязнь являются симптомами хронических дистрофических заболеваний роговицы (ХДЗР), что приводит к значительному снижению остроты зрения, инфицированию, появлению васкуляризованных бельм, язв, перфораций. К основным причинам ХДЗР относятся воспалительные заболевания переднего отрезка глаза, ожоги роговицы, последствия хирургических вмешательств, блефариты, аутоиммунные заболевания [1].

Особый интерес с точки зрения этиологии воспалительно-дистрофических поражений глаза вызывают онкологические заболевания, а также последствия их лечения. Механизмы развития ХДЗР у онкологических пациентов весьма разнообразны. Некоторые опухоли, такие как карциномы слезных желез и их протоков, являются морфофункциональным субстратом для развития такой формы дистрофии, как болезнь сухого глаза (БСГ). При прогрессировании и инвазии такой опухоли внутрь слезного протока возникает серьезное осложнение в виде частичной либо полной его обтурации и затруднения оттока слезной жидкости, что также может привести к дистрофии роговой оболочки [2].

Негативные последствия для глазной поверхности могут быть связаны не только с наличием опухоли в организме человека, но и в большей степени с лечением данного заболевания. Основными направлениями лечения онкопатологии в настоящее время являются хирургические вмешательства, лекарственная противоопухолевая терапия, а также лучевая терапия. Каждый из перечисленных методов может стать пусковым фактором для многоступенчатой цепи нарушения обменных процессов роговицы, в большинстве случаев приводящих к стойкому воспалению глазной поверхности с необратимым исходом в ХДЗР либо к осложненному течению выявленной ранее БСГ.

Наиболее изучены и многообразны механизмы развития ХДЗР у онкологических пациентов в исходе лекарственной противоопухолевой терапии. Среди препаратов биотерапии наибольшую угрозу для глазной поверхности создают ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Данные осложнения связаны с экспрессией большого количества EGFR на здоровой глазной поверхности и в окружающих глаз тканях. Ингибирование экспрессии EGFR, соответственно, вызывает разрушение эпителия роговицы. Снижение созревания эпителиоцитов роговой оболочки во время лечения ингибиторами EGFR приводит к потере эпителиальной

регенерации, из-за чего роговица становится неустойчивой даже к привычным раздражителям, реагируя молниеносным развитием стойкого воспаления – основы для развития ХДЗР [3]. Ингибирование экспрессии EGFR также нарушает цикл роста волосяных фолликулов и приводит к трихомегалии и трихиазу, являющимся дополнительным фактором повреждения глазной поверхности. Подавление EGFR также оказывает негативное влияние на функцию мейбомиевых желез, ингибируя процессы их апокринизации, что приводит к ускорению испарения слезной пленки и, как следствие, развитию БСГ [4].

Некоторые биологические и цитостатические противоопухолевые препараты могут также осложнять течение уже имеющейся БСГ вплоть до язв и перфораций роговицы [5]. Многие химиотерапевтические препараты, такие как оксалиплатин, циклофосфан, цитарабин, доцетаксел, приводят к развитию воспалительных заболеваний: блефароконъюнктивита, конъюнктивита, кератита. С течением времени данные заболевания могут вызывать нарушение нормальной регенерации глазной поверхности. Некоторые препараты данной группы ведут напрямую к БСГ (метотрексат, 5-фторурацил, гормональная терапия анастрозолом) [6].

Радиологические методы лечения в онкологии ассоциированы с таким видом поражения глазной поверхности, как постлучевая кератопатия (ПЛКП), проявляющаяся в острой форме точечным кератитом, отеком и рубцеванием стромы роговицы. Данная форма ПЛКП купируется инстилляциями противовоспалительных лекарственных препаратов, а также слезозаменителей. Хроническая форма ПЛКП до сих пор считается тяжелым неизлечимым заболеванием глазной поверхности. Было отмечено, что после воздействия радиации на слезную железу суммарной дозой свыше 40 Гр (при разовой дозе облучения 1,8–2,0 Гр) гистопатология органа нередко показывает обширное серозное ацинарное повреждение, уменьшение размера и количества серозных ацинусов. Это приводит к атрофии слезной железы, а также к ее некрозу [7–9]. Однако имеются данные о развитии ПЛКП даже при экранировании слезной железы во время облучения опухолей головы и шеи, что свидетельствует о наличии множества механизмов радиологического повреждения глазной поверхности. В 2018 г. было выяснено, что при облучении роговицы суммарной дозой выше 45 Гр наблюдается ее денервация, а также значительный приток иммунных клеток, активация и созревание антигенпрезентирующих клеток, что в течение нескольких месяцев приводит к стойкому, тяжело купируемому воспалению, фиброзу стромы роговицы и развитию на этом фоне ПЛКП [10].

Лучевая терапия также в настоящее время приобрела особую актуальность в лечении меланомы конъюнктивы и лимба с применением радиоизотопных офтальмоаппликаторов. При применении данного метода лечения онкологических заболеваний органа зрения механизм повреждения глазной поверхности связан с уменьшением количества бокаловидных клеток, умеренным или сильным расслоением конъюнктивального эпителия и стромальным фиброзом роговицы [11].

Особый интерес также представляет экспозиционная кератопатия, вызванная лагофталмом, который является следствием невриномы слухового нерва и ее лечения.

Вышеперечисленные причины посредством множества патогенетических механизмов угнетают созревание МСК, что приводит к нарушению регенеративной способности роговицы и, как следствие, к стойкому воспалению, рубцеванию стромы,



появлению васкуляризованных бельм. Вследствие серьезной дистрофии роговицы хирургическое лечение вышеперечисленных осложнений травматично на фоне замедления ее регенеративной способности, а инстилляцией увлажняющих глазную поверхность капель в большинстве случаев малоэффективны.

С учетом многогранности механизмов патогенеза, тяжести клинического течения онкологических воспалительно-дистрофических поражений глазной поверхности и вовлечения в патогенез МСК особенно актуальным становится вопрос о применении активаторов регенерации для лечения данных состояний.

В качестве активаторов регенерации глазной поверхности высокую эффективность демонстрируют 1% НМ-НаГ, ПОРФТ. Нами в настоящее время получены иммуногистохимические доказательства связи изменений при ХДЗР различной этиологии с выраженной эпителиальной экспрессией гликопротеина клеточной адгезии CD44, стромальной экспрессией фермента MMP9, разрушающего белки внеклеточного матрикса, и цитокина TGF- β 1, регулирующего клеточный рост, формирование межклеточного матрикса и иммунные реакции, а также со снижением индекса интенсивности экспрессии фактора роста TJP1 в эпителии и снижением экспрессии внеклеточного матриксного белка люмикана в строме. Применение 1% НМ-НаГ и ПОРФТ способствует восстановлению нормального состояния эпителия роговицы за счет снижения экспрессии MMP9 и TGF- β 1 до нормальных значений, а также снижения эпителиальной экспрессии CD44, возрастания экспрессии люмикана [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное обоснование метода лечения глазной поверхности у онкологических пациентов с применением активаторов регенерации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В первой части исследования для оценки влияния 1% НМ-НаГ и ПОРФТ на МСК по разработанной ранее модели был воспроизведен клеточный эксперимент [12, 13]. Для этого были культивированы МСК на среде с 1% НМ-НаГ (концентрация в среде составила 0,05%), на среде с добавлением ПОРФТ (0,05% в питательной среде), а также на стандартной среде без добавления 1% НМ-НаГ и ПОРФТ. Оценка результатов проводилась по количеству культивированных клеток и их морфологии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-й день первого этапа исследования был выявлен наиболее активный рост на среде с добавлением ПОРФТ. На среде с 1% НМ-НаГ рост МСК был медленнее, однако рост на обеих средах значительно превышал рост МСК на стандартной среде (количество клеток на среде с ПОРФТ составило $141 \pm 4,24$, на среде с НМ-НаГ – $120,75 \pm 4,50$, а на среде без НМ-НаГ – $110,75 \pm 4,50$). По морфологическим свойствам МСК также наблюдались отличия. Клетки, культивированные в присутствии активаторов регенерации, приобретали более удлиненные и утолщенные псевдоподии, что свидетельствовало об их активном росте.

Важнейшим отличием стало выявленное в ходе эксперимента наличие пролиферативной активности клеток, культивированных на среде с добавлением ПОРФТ. Данный факт может стать ограничением применения ПОРФТ для лечения воспалительных и дистрофических поражений роговицы у онкологических пациентов,

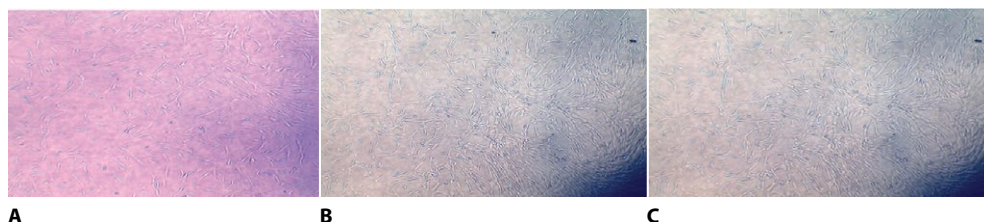


Рис. 1. Рост МСК в эксперименте: А – при отсутствии активаторов регенерации; В – при наличии в питательной среде НМ-NaГ; С – при наличии в питательной среде ПОРФТ, объектив $\times 100$
Fig. 1. Growth of MSCs in the experiment: A – in the absence of regeneration activators; B – in the presence of LM-NaH in the nutrient medium; C – in the presence of PRP in the nutrient medium, objective $\times 100$

даже несмотря на большую эффективность относительно роста МСК в присутствии НМ-NaГ (рис. 1).

Таким образом, эксперимент продемонстрировал способность НМ-NaГ поддерживать оптимальное микроокружение МСК и их жизнедеятельность без активации пролиферации, что делает его оптимальным средством для нормализации регенерации глазной поверхности.

Результаты данного эксперимента являются фундаментальной основой для начала клинических исследований в области реабилитации роговицы у онкологических пациентов. В настоящее время группу исследования составляют пациенты с кератопатией, возникшей в исходе лекарственного, лучевого либо хирургического лечения онкологических заболеваний. Наиболее показательные результаты и наибольшее число наблюдений отражены в группе пациентов из группы с ПЛКП.

Лучевое поражение глазной поверхности является серьезной угрозой для органа зрения. Пациенты данной группы испытывают боли, жжение, чувство песка в глазах, значительное снижение остроты зрения. Люди, страдающие ПЛКП, нередко отмечают, что качество их жизни неуклонно ухудшается в связи с появлением прогрессирующей пелены, тумана в глазах. Пациенты не могут выполнять ранее посильные для них задачи, вести привычный образ жизни, а в тяжелых случаях даже не способны к полноценному самообслуживанию.

Клинический пример – пациентка К. (59 лет) с выявленной год назад карциномой мейбомиевой железы правого глаза. Проведен курс внутритканевой лучевой терапии с суммарной дозой облучения на опухоль 70 Гр. Данная терапия вызвала регресс онкологического процесса, однако на фоне успешного лечения основного заболевания данный метод привел к губительным для глазной поверхности последствиям – ПЛКП. Несмотря на проводимую в течение полугода слезозамещающую, противовоспалительную и репаративную терапию согласно клиническому протоколу Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с болезнями глаза и его придаточного аппарата» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.09.2022 № 91) состояние пациентки становилось заметно хуже. При поступлении предъявляла жалобы на ощущение песка в правом глазу, сухость, пелену перед правым глазом; проба Ширмера составляла 10 мм. Объективно наблюдались помутнение роговицы правого глаза, отек эпителия

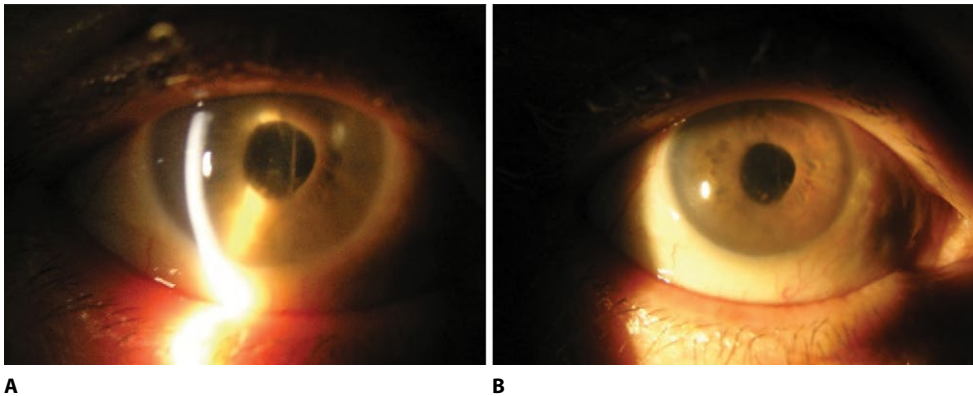


Рис. 2. Состояние глазной поверхности пациентки К.: А – до начала курса субконъюнктивальных инъекций НМ-НаГ: помутнение, отек, точечные и линейные помутнения роговицы правого глаза; В – после 3 субконъюнктивальных инъекций 1% НМ-НаГ: здоровый блеск, отсутствие отека и точечных помутнений, уменьшение линейного помутнения роговицы правого глаза
Fig. 2. Condition of the ocular surface of patient K.: A – before the course of subconjunctival injections of LM-NaH: clouding, edema, point and linear opacities of the cornea of the right eye; B – after three subconjunctival injections of 1% LM-NaH: healthy shine, no edema and point opacities, reduction of linear opacity of the cornea of the right eye

и эндотелия, точечные и линейные очаги гибели эпителиальных клеток. Вследствие выраженности патологического процесса глазной поверхности и неэффективности проводимой терапии было принято решение о назначении в дополнение к существующему лечению курса субконъюнктивальных инъекций 1% НМ-НаГ по 0,5 мл за раз с интервалом в 1 неделю. После 1-й инъекции состояние роговицы улучшилось – отека не наблюдалось, количество точечных очагов дистрофии значительно уменьшилось. После выполнения 3 инъекций появился здоровый блеск роговицы, точечные дефекты закрылись, остался единичный линейный очаг дистрофии, площадь которого значительно уменьшилась, увеличилось также значение пробы Ширмера на 4,0 мм. Пациентка отмечает положительную динамику и полное отсутствие жалоб на дискомфорт в пораженном глазу. В настоящее время она продолжает лечение согласно выбранной тактике (рис. 2).

■ ВЫВОДЫ

1. Хроническим дистрофическим поражениям роговицы на фоне онкологических заболеваний и методов их лечения свойственны многогранность патогенеза и особая тяжесть лечения, присущая стойкому длительному воспалению и фиброзированию. Это приводит к принципиальной важности изучения новых малоинвазивных подходов к реабилитации глазной поверхности у данной группы пациентов.
2. Гиалуроновая кислота – ключевая сигнальная молекула, запускающая каскад внутриклеточных процессов синтеза всех компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Нормально функционирующий экстрацеллюлярный матрикс является главным условием локального тканевого гомеостаза, что крайне важно для ткани, не способной к самостоятельной регенерации после лучевой терапии.

3. 1% НМ-НаГ потенциально является оптимальным средством выбора при лечении дистрофического повреждения роговицы, связанного с онкологическим заболеванием и последствиями его лечения, так как нормализует регенерацию без активации пролиферативных процессов.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Semak G.R., Lyudchik A.V., Zherka I.Yu. Mechanisms of action of hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease against the background of chronic dystrophic diseases of the cornea (literature review). *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2013;9(2):264–271.
2. Lin Y., Zhang Y., Shi K., et al. Advances in clinical examination of lacrimal gland. *Front. Med.* 2023;10:1–10.
3. Ma K.S., Tsai P.F., Hsieh T.Y., et al. Ocular surface complications following biological therapy for cancer. *Front. Toxicol.* 2023;4:1–4.
4. Nguyen A.T., Elia M., Materin M.A., et al. Cyclosporine for Dry Eye Associated With Nivolumab: A Case Progressing to Corneal Perforation. *Cornea*. 2016;3(3):399–401.
5. Vitiello L., Lixi F., Coco G., et al. Ocular Surface Side Effects of Novel Anticancer Drugs. *Cancers (Basel)*. 2024;2:344.
6. Parsons J.T., Bova F.J., Mendenhall W.M., et al. Response of the normal eye to high dose radiotherapy. *Oncology (Williston Park)*. 1996;11(6):837–47.
7. Gore S.K., Plowman N.P., Dharmasena A., et al. Corneal complications after orbital radiotherapy for primary epithelial malignancies of the lacrimal gland. *Br. J. Ophthalmol.* 2018;3(7):882–884.
8. Stephens L.C., Schultheiss T.E., Peters L.J., et al. Acute Radiation Injury of Ocular Adnexa. *Arch Ophthalmol.* 1988;3(3):389–391.
9. Harris D.L., Yamaguchi T., Hamrah P. A Novel Murine Model of Radiation Keratopathy. *Invest. Ophthalmol.* 2018;7(10):3889–3896.
10. Zemba M., Dumitrescu O.M., Gheorghe A.G., et al. Ocular Complications of Radiotherapy in Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2023;16(2):1–16.
11. Semak G.R., Lyudchik A.V., Zherka I.Yu. Mechanisms of action of hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease against the background of chronic dystrophic diseases of the cornea (literature review). *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2013;9(2):264–271.
12. Semak G.R., Potapnev M.P., Zherka I.Yu. Method for Determining the Stimulating Effect of Hyaluronic Acid Preparations on Human Mesenchymal Stromal Cells. Pat. № BY 23602. Published December 30, 2021.
13. Semak G.R., Potapnev M.P., Zherka I.Yu., et al. Use of platelet rich plasma in the treatment of ocular surface diseases. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2021;1:59–66.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.025>



Amonov Sh.¹✉, Bakhronov Ju.²

¹ Turan University, Karshi, Uzbekistan

² Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Morphology of Skin Structures in Rats under Breast Cancer Chemotherapy, as Well as Correction with Pomegranate Seed Oil and Thymalin in the Experiment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: authors contributed equally to the article.

The article is published in author's edition.

Submitted: 14.07.2025

Accepted: 10.11.2025

Contacts: sherzodamonov140493@gmail.com, bakhronovjurat7@gmail.com

Abstract

Introduction. The increase in the incidence of cancer in recent decades requires the development of new drugs and methods of influencing tumor cells, as well as the intensification of chemotherapy regimens. Despite the successes achieved in the treatment of tumor diseases, the toxicity of treatment remains a serious problem. In the modern global world, the number of types and types of exposure to carcinogenic substances is increasing. This leads to an increase in the incidence of malignant tumors among the population.

Materials and methods. The experiments were conducted on 201 white mongrel female rats in vivarium conditions. Six-month-old rats participated in the experiments. The experiments were conducted in compliance with ethical requirements for the use of animals. The rats were divided into 5 groups (n=201): control group 1 (n=40); Groups 2–5 (n=161) – experimental animals were exposed to the carcinogenic agent 7,12-dimethylbenzanthracene in order to induce mammary gland cancer in the experimental groups at the age of 6 months. The success rate was 68.9%, i.e. 111 rats developed mammary cancer after subcutaneous injection of the carcinogen 7,12-dimethylbenzanthracene into the mammary glands of 161 female rats at a dose of 0.1 mg. Then we divided 111 outbred albino female rats with mammary cancer into 4 more groups.

Results. In a group of 6-month-old rats with mammary gland cancer, the introduction of paclitaxel at a dose of 0.2 mg/kg and pomegranate seed oil in a volume of 0.7 ml intragastrically through a metal gastric tube for 21 days, as well as thymalin at a dose of 0.01 mg per day intramuscularly for 7 days visually no differences were found between the skin of rats in the 2nd group of the experiment, however, the organometric indicators significantly positively changed compared to the values of the skin parameters of experimental animals in groups 2, 3, 4.

Conclusion. During the experiment, it was noted that the use of biocorrection in patients undergoing chemotherapy for breast cancer led to a decrease in the thickness of the

epidermis (18.04%) compared to the control group, but an increase in the thickness of the dermis (12.84%) and the number of immune cells (macrophages by 2 times, lymphocytes by 5 times, mast cells by 37.83% and neutrophils by 53.9%).

Keywords: cancer, amino acid, carcinogen, DMBA, chemotherapy, use in sarcoma

Амонов Ш.¹, Бахронов Ю.²

¹ Университет Турон, Карши, Узбекистан

² Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

Морфология структур кожи у крыс при химиотерапии рака молочной железы, а также коррекции маслом косточек граната и тималином в эксперименте

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в статью.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 14.07.2025

Принята: 10.11.2025

Контакты: sherzodamonov140493@gmail.com, bahronovjurat7@gmail.com

Резюме

Введение. Рост заболеваемости онкологическими заболеваниями в последние десятилетия требует разработки новых лекарственных препаратов и методов воздействия на опухолевые клетки, а также интенсификации схем химиотерапии. Несмотря на достигнутые успехи в лечении опухолевых заболеваний, токсичность лечения остается серьезной проблемой. В современном глобальном мире увеличивается количество видов и типов воздействия канцерогенных веществ. Это приводит к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 201 белой беспородной крысе-самке в условиях вивария. В экспериментах участвовали шестимесячные крысы. Эксперименты проводились с соблюдением этических требований к использованию животных. Крысы были разделены на 5 групп (n=201): контрольная группа 1 (n=40); группы 2–5 (n=161) – экспериментальные животные подвергались воздействию канцерогена 7,12-диметилбензантрацена с целью индукции рака молочной железы у подопытных в возрасте 6 месяцев. Успешность составила 68,9%, то есть у 111 крыс развился рак молочной железы после подкожного введения канцерогена 7,12-диметилбензантрацена в молочные железы 161 самки в дозе 0,1 мг. Далее 111 беспородных белых крыс-самок с раком молочной железы были разделены еще на 4 группы.

Результаты. В группе 6-месячных крыс с раком молочной железы введение паклитаксела в дозе 0,2 мг/кг и масла косточек граната в объеме 0,7 мл внутривенно через металлический желудочный зонд в течение 21 дня, а также тималина в дозе 0,01 мг в сутки внутримышечно в течение 7 дней визуально не выявило различий



между состоянием кожи крыс 2-й группы эксперимента, однако органомерические показатели достоверно положительно изменились по сравнению со значениями параметров кожи опытных животных 2, 3, 4-й групп.

Заключение. В ходе эксперимента было отмечено, что применение биокоррекции у крыс, проходящих химиотерапию по поводу рака молочной железы, приводило к уменьшению толщины эпидермиса (18,04%) по сравнению с контрольной группой, но увеличению толщины дермы (12,84%) и количества иммунокомпетентных клеток (макрофагов в 2 раза, лимфоцитов в 5 раз, тучных клеток на 37,83% и нейтрофилов на 53,9%).

Ключевые слова: рак, аминокислота, канцероген, ДМБА, химиотерапия, применение при саркоме

■ INTRODUCTION

The increase in the incidence of cancer in recent decades requires the development of new drugs and methods of influencing tumor cells, as well as the intensification of chemotherapy regimens [1]. Despite the successes achieved in the treatment of tumor diseases, the toxicity of treatment remains a serious problem. Skin lesions in cancer patients can lead to a change or increase in the concentration of drugs, which increases their toxicity, prolongs hospital stay and increases mortality [2].

In the modern global world, the number of types and types of exposure to carcinogenic substances is increasing. This leads to an increase in the incidence of malignant tumors among the population [3].

Information on the anatomical features of the skin of white rats can be obtained from the works of many authors in experimental modeling of pathological skin conditions. According to them, the skin of humans and these laboratory animals has more similarities than differences [4, 5].

However, the literature does not contain sufficiently detailed information on the unique structure of the skin of this species of animals. In any case, the morphological data presented by the authors raise many questions that cannot be ignored when planning studies aimed at identifying the clinical aspects of pathological processes occurring in the corresponding areas of human skin. In other words, without this morphological information, we cannot be sure of the validity of extrapolating the results of experimental modeling to humans in our work [6, 7].

The epidermal layer of the skin performs a barrier function due to the protein-lipid layer as a result of keratinocyte differentiation. This prevents the destruction of keratinocytes under the influence of environmental factors, reduces water evaporation and ensures the structural integrity of the skin [8, 9]. The stratum corneum reflects keratohyalin grains, and melanin (skin pigment) absorbs a wide spectrum of visible light and also protects against the harmful effects of ultraviolet rays [10].

Prevention of microorganism penetration into the body through the skin is achieved by the disinfectant properties of the secretion of the sebaceous and sweat glands, the antagonistic properties of the normal microflora of the skin, and the activity of immunocytes in the epidermis and dermis [11, 12]. The receptor function of the skin is

carried out by its extensive network of sensory receptors that provide the perception of temperature and pain [13].

The thermoregulatory function of the skin maintains a balance between heat production and heat transfer. Body temperature is maintained by radiation and evaporation using cold and heat receptors, as well as by conduction and convection with the participation of the circulatory system and sweat glands [14, 15].

The secretory function of the skin is performed by the sebaceous and sweat glands, on the surface of the skin they form a water-fat mixture from a mixture of fat and sweat that has active antibacterial, fungicidal and antiviral properties [16]. The excretory function of the skin is directly related to the secretion of sebum and sweat, as well as the transepidermal excretion of various toxic substances, metabolites, excess physiological substances (hormones, carbohydrates, enzymes, etc.) and some drugs. The respiratory function of the skin is carried out by the intake of oxygen into the body and the release of carbon dioxide [17, 18].

■ MATERIALS AND METHODS

The experiments were conducted on 201 white mongrel female rats in vivarium conditions. Six-month-old rats participated in the experiments. The experiments were conducted in compliance with ethical requirements for the use of animals. Before the experiments, all sexually mature rats were quarantined for a week and after excluding somatic and infectious diseases, they were transferred to the vivarium regime with standard conditions. During the experiment, the behavior and physiological state of the animals in the control and experimental groups were observed. The rats were divided into 5 groups (n=201): control group 1 (n=40); Groups 2–5 (n=161) – experimental animals were exposed to the carcinogenic agent 7,12-dimethylbenzanthracene in order to induce mammary gland cancer in the experimental groups at the age of 6 months. The success rate was 68.9%, i.e. 111 rats developed mammary cancer after subcutaneous injection of the carcinogen 7,12-dimethylbenzanthracene into the mammary glands of 161 female rats at a dose of 0.1 mg. Then we divided 111 outbred albino female rats with mammary cancer into 4 more groups. Group 2 (n=28) rats with mammary cancer were administered paclitaxel intravenously at a dose of 0.2 mg/kg and 0.7 ml of distilled water intragastrically through a metal gastric tube for 21 days; Group 3 (n=28) rats with mammary cancer received paclitaxel intravenously at a dose of 0.2 mg/kg and thymalin intramuscularly at a dose of 0.01 mg per day for 7 days; Group 4 (n=28) experimental rats with mammary gland cancer were administered paclitaxel intravenously at a dose of 0.2 mg/kg and pomegranate seed oil intragastrically through a metal gastric tube in a volume of 0.7 ml for 21 days; Group 5 (n=27) – rats with cancer were administered paclitaxel intravenously at a dose of 0.2 mg/kg and pomegranate seed oil intragastrically through a metal gastric tube in a volume of 0.7 ml for 21 days, as well as thymalin intramuscularly at a dose of 0.01 mg per day for 7 days.

A total of 201 rats were used in the experiments, of which only 3 died during the experiments, which led to the development of mammary gland cancer in the experimental animals.

The research methods included organometric, histological, microscopic and statistical methods.



Depending on the content of the experiment, the second stage is the distribution of animals into groups

Experiment animal groups	The essence of the experiment	Experimental animals age	General animals the number
I	Control group	6 months 21 days old	40
II	Paclitaxel was administered intravenously at a dose of 0.2 mg/kg and 0.7 ml of distilled water was administered intragastrically through a gastric metal tube for 21 days	6 months 21 days old	28 (2)
III	Paclitaxel was administered intravenously at a dose of 0.2 mg/kg and the usual conservative treatment after chemotherapy was performed for 21 days	6 months 21 days old	28 (1)
IV	Intravenous paclitaxel at a dose of 0.2 mg/kg and 0.7 ml of pomegranate seed oil were administered for 21 days	6 months 21 days old	28
V	Paclitaxel was administered intravenously at a dose of 0.2 mg/kg and 0.7 ml of pomegranate seed oil was administered intragastrically through a metal gastric tube for 21 days, simultaneously with standard conservative treatment after chemotherapy	6 months 21 days old	27

Note: the number of rats that died during the experiment is given in parentheses.

Using organometric, histological and microscopic methods, the indices of skin morphology at different levels of its structure (organ, tissue and cellular) were studied in white rats of different ages. Statistical (methodological) data were used to process the research results.

After removing the skin, they were cleaned, weighed with an accuracy of 0.25 mg on a VLR-200 laboratory scale and the thickness was measured with an accuracy of 0.05 mm using a caliper. Information on the obtained results was recorded in the protocols for selecting materials.

After organometry, the skin was preserved in a 10% solution of neutral formalin. After fixation, the preparations were washed in running water for one hour. The materials were poured into paraffin blocks using a standard technique, including dehydration with a highly concentrated alcohol solution.

■ RESULTS AND DISCUSSION

In a group of 6-month-old rats with mammary gland cancer, the introduction of paclitaxel at a dose of 0.2 mg/kg and pomegranate seed oil in a volume of 0.7 ml intragastrically through a metal gastric tube for 21 days, as well as thymalin at a dose of 0.01 mg per day intramuscularly for 7 days visually no differences were found between the skin of rats in the 2nd group of the experiment, however, the organometric indicators significantly positively changed compared to the values of the skin parameters of experimental animals in groups 2, 3, 4.

When a group of rats with mammary gland cancer were administered paclitaxel at a dose of 0.2 mg/kg, as well as pomegranate seed oil intragastrically through a metal gastric tube for 21 days at 0.7 ml and thymalin at a dose of 0.01 mg per day intramuscularly for

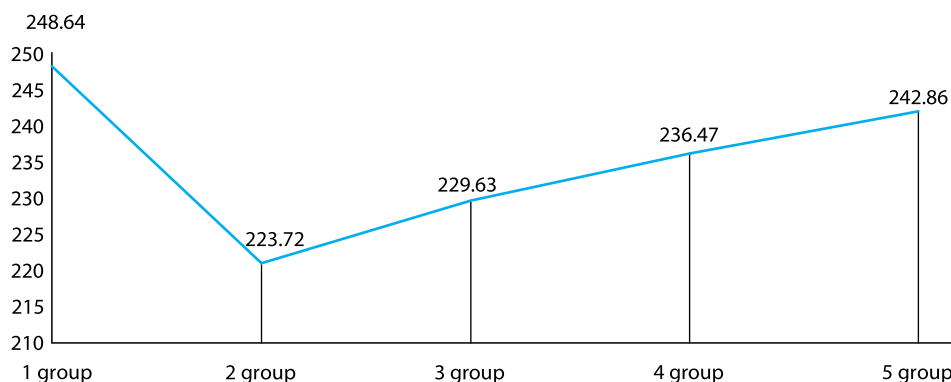


Fig. 1. Dynamics of changes in body weight of experimental animals during the study (gr)

7 days, the body weight of the rats increased from 239.35 g to 245.32 g, on average to 242.86 ± 1.37 g, which is 2.32% less than in the 1st group of the experiment, as well as 7.88%, 5.45% and 2.63% more than in the 2nd, 3rd and 4th groups (Fig. 1).

When paclitaxel was administered at a dose of 0.2 mg/kg to a group of rats with mammary gland cancer, as well as pomegranate seed oil intragastrically through a metal gastric tube for 21 days at 0.7 ml and Thymalin at a dose of 0.01 mg per day for 7 days in the form of an intramuscular injection, a reliable decrease in acute and chronic inflammatory changes in the structure of the rats' skin and the absence of disturbances in the architectonics of the skin layers were noted. The number of skin keratinocytes increased, and the immune cell composition was represented mainly by lymphocytes, macrophages and neutrophils. In the control group, a sharp increase in the number of mast cells was noted compared to the experimental animals. Biocorrection reduced damage to the histological structures of the skin of experimental animals and is consistent with modern literature data on reducing the inflammatory effect of biocorrection on the skin.

When a group of rats with experimental breast cancer were administered paclitaxel at a dose of 0.2 mg/kg, as well as pomegranate seed oil intragastrically through a metal gastric tube for 21 days and thymalin at a dose of 0.01 mg per day for 7 days as an intramuscular injection, the rat skin consisted of epidermis and a well-developed dermis layer containing connective tissue with a basal membrane. Under it is the hypodermis – a layer of subcutaneous fat from fibrous connective tissue and numerous fat cells. The basal, spinous, granular and horny layers of the epidermis showed a decrease in thickness compared to the epidermal layer in rats of the 1st group, but an increase compared to the epidermal layer in experimental animals of the 2nd, 3rd and 4th groups. Chemotherapy in experimental animals of the 5th group after biocorrection and immunotherapy focal changes in the epidermis of the rat skin were eliminated, which led to relatively positive shifts.

When paclitaxel was administered at a dose of 0.2 mg/kg to a group of rats with mammary gland cancer, as well as intragastric administration of pomegranate seed oil in a volume of 0.7 ml through a metal gastric tube for 21 days and intramuscular



administration of thymalin at a dose of 0.01 mg per day for 7 days, the total thickness of the epidermal layer of the rats' skin fluctuated from 59.63 μm to 65.38 μm , an average of $62.74 \pm 2.09 \mu\text{m}$, which is 0.73% less than in the 1st group of the experiment, and 17.44%, 11.22% and 2% more than in the 2nd, 3rd and 4th groups of the experiment. The thickness of the basal layer of the skin varied from 6.81 μm to 7.32 μm , on average $7.05 \pm 1.42 \mu\text{m}$, which is 2.08% less than in the 1st experimental group, and also 27.66%, 12.06% and 6.7% more than in the 2nd, 3rd and 4th experimental groups. The thickness of the spinous layer of the skin varied from 18.13 μm to 20.29 μm , on average $19.11 \pm 2.26 \mu\text{m}$, which is 0.98% less than in the 1st experimental group, and also 14.7%, 7.9% and 1.05% more than in the 2nd, 3rd and 4th experimental groups. The thickness of the granular layer of the skin varied from 8.46 μm to 10.76 μm , an average of $9.37 \pm 1.24 \mu\text{m}$, which is 2.9% less than in the 1st experimental group, and 13.55%, 5.02% and 4.27% more than in the 2nd, 3rd and 4th experimental groups. The thickness of the stratum corneum varied from 23.79 μm to 27.68 μm , an average of $25.83 \pm 2.19 \mu\text{m}$, which is 3.98% less than in the 1st experimental group, and 28.38%, 15.6% and 3.6% more than in the 2nd, 3rd and 4th experimental groups (Fig. 2).

Keratinocytes at different stages of development in different layers of the epidermis showed healing of epidermal lesions. The spinous layer consists of polygonal cells in 2–4 rows. It is flattened towards the granular layer and is located relatively orderly. Cellular spines – cytoplasmic outgrowths formed connections with the cells of the basal layer. The granular layer consists of 2–3 rows of relatively flat cells, in the cytoplasm of which keratohyalin granules are visible, which indicates the normalization of the keratinization process. The loss of water from the epidermis due to damage to glycolipids and free lipid bilayers of membranes under the action of hydrolytic enzymes was significantly reduced in the experimental animals of the 2nd, 3rd and 4th groups compared to the control animals (Fig. 2).

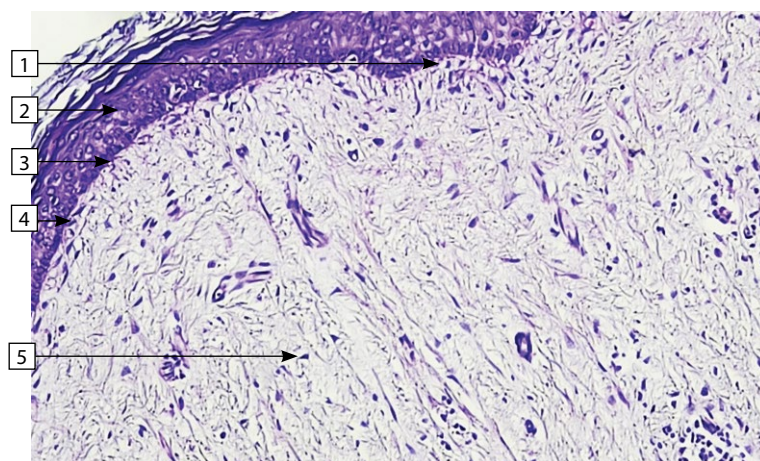


Fig. 2. Skin microscopy in rats with mammary gland cancer in the experiment. Hematoxylin-eosin staining. OK 10 × OB 40. 1 – basal layer, 2 – stratum corneum, 3 – granular layer, 4 – spinous layer, 5 – dermis layer

In the experiment after biocorrection and immunotherapy, the hair follicles and sebaceous glands in the deep layers of the dermis of the rat skin showed positive morphological changes. After biocorrection of mammary gland cancer in rats, the number of hair follicles increased compared to the experimental animals of the 2nd, 3rd and 4th groups, but the number of damaged hair follicles decreased compared to the experimental animals of the 1st group. In the experimental rats, no swelling of the inner membrane of the hair follicle and no atrophy of the hair follicle or thickening of its membranes was observed.

Keratinization of skin keratinocytes in the main typical cells of the epidermis was reduced compared to the skin of rats of groups 2, 3 and 4. Due to a decrease in the production of cytokines by monocytes and macrophages. With inflammation of the skin, inflammation in keratinocytes decreases, their participation in the elimination of bacterial factors and other products increases, and the immunocompetent properties of cells are additionally activated. Cellular cytokines of keratinocytes act on immunocytes and endothelial cells, significantly increasing tissue resistance to the inflammatory reaction.

In an experiment in a group of rats with mammary gland cancer, the introduction of paclitaxel at a dose of 0.2 mg/kg, as well as pomegranate seed oil intragastrically through a metal gastric tube for 21 days at 0.7 ml and thymalin at a dose of 0.01 mg per day for 7 days as an intramuscular injection in the skin of rats increased the number of immune cells, the cellular composition of which mainly consisted of lymphocytes, macrophages and single neutrophils.

Migrating cells move through the blood into the dermis. These include macrophages, mast cells, neutrophils and lymphocytes.

Groups of rats with mammary gland cancer were administered paclitaxel at a dose of 0.2 mg/kg, as well as pomegranate seed oil intragastrically through a metal gastric tube for 21 days at 0.7 ml and thymalin at a dose of 0.01 mg per day intramuscularly for 7 days, the number of macrophages in the skin of rats fluctuated from 25.47 pcs to 31.29 pcs, an average of 8.17 ± 2.53 pcs, which is 3 times more than in the 1st group of the experiment, and also 34.47% more compared to the indicators of the experimental animals of the 2nd group, 24.56% more than compared to the indicators of the experimental animals of the 3rd group and 9.8% more than compared to the indicators of the experimental animals of the 4th group. Macrophages are the most numerous immune and are considered secondary cells of the dermis. They are mainly formed in the red bone marrow and then migrate from the blood vessels to the dermal layer of the skin. They participate in non-specific immunity and perform a wide range of functions to cleanse damaged tissues.

The number of mast cells varies from 24.03 to 27.14 pcs, an average of 25.34 ± 2.83 pcs, which is 2.5 times more than in the 1st group, 42.82% more than in the 2nd group, 32.52% more than in the 3rd group and 12.63% more than in the 4th experimental group. Mast cells directly phagocytose inflammatory mediators and prevent the inflammatory process (Fig. 3).

Normally, lymphoid cells of the skin are descendants of T-lymphocytes. T-lymphocytes of the skin have the ability to transform into cytotoxic cells and memory cells. During the study, the number of lymphocytes among the cellular elements in the skin of rats receiving biocorrection and immunotherapy after chemotherapy for breast cancer ranged from 18.47 to 24.36, with an average of 21.06 ± 1.29 , which is 9 times more than in the 1st group, 2 times more than in the 2nd group, 1.6 times more than in the 3rd group and

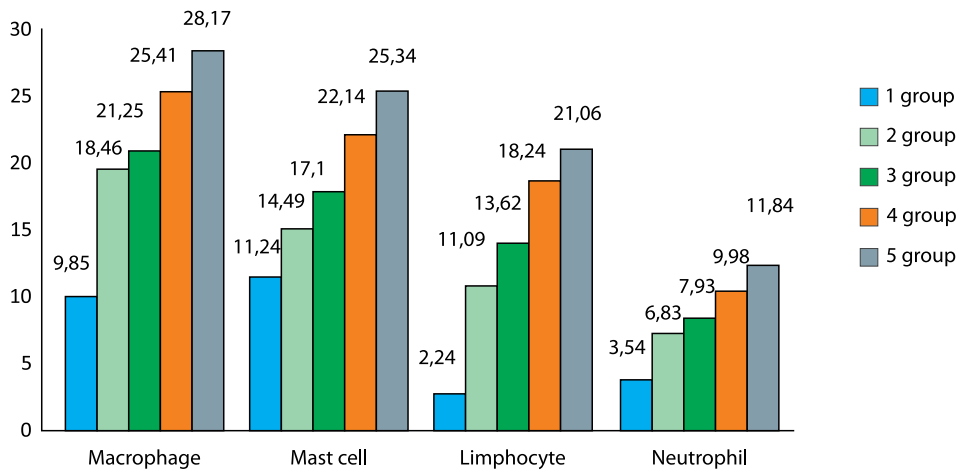


Fig. 3. Dynamics of the number of immune cells in experimental animals during the study (number per 1000 cells)

13.4% more than in the 4th group of the experiment. B-lymphocytes and plasma cells are usually located perivascularly in small quantities in the dermis.

A group of rats with mammary gland cancer was administered paclitaxel at a dose of 0.2 mg/kg, as well as 0.7 ml of pomegranate seed oil intragastrically for 21 days through a metal gastric tube and intramuscularly thymalin at a dose of 0.01 mg per day for 7 days, the number of neutrophils among the cellular elements of the rats' skin fluctuated from 8.51 pcs to 14.38 pcs, an average of 11.84 ± 2.76 pcs, which is 4 times more than in the 1st group, 2 times more than in the 2nd group, 33.02% more than in the 3rd group and 15.71% more than in the 4th group. Neutrophils are normally present in the skin in small quantities, but their number increases significantly during inflammatory processes. Neutrophils activate regeneration and stimulate the production of growth factors by fibroblasts and lymphocytes in the skin.

When paclitaxel was administered at a dose of 0.2 mg/kg to a group of rats with experimental mammary gland cancer, as well as pomegranate seed oil intragastrically through a metal gastric tube for 21 days at 0.7 ml and thymalin at a dose of 0.01 mg per day intramuscularly for 7 days, a reliable increase in the number of cellular elements in the connective tissue between the basement membrane on the surface of the 5th group was noted by 15 and 19%, respectively.

In our experiment, the total thickness of the dermis fluctuates from 55.31 μm to 56.35 μm , an average of 54.57 ± 1.36 μm , which is 0.13% more than in the 1st group of the experiment, and also 11.27%, 8.75% and 2.05% less than in the 2nd, 3rd and 4th groups of the experiment. The thickness of the papillary dermis varies from 37.74 μm to 41.91 μm , with an average of 39.05 ± 0.33 μm , which is 1.66% more than in the 1st experimental group, and 15.84%, 5.9% and 1.09% less than in the 2nd, 3rd and 4th experimental groups. The thickness of the reticular layer varies from 5.64 μm to 6.07 μm , an average of 5.72 ± 1.48 μm , which is 3.85% more than in the 1st experimental group, and 32.7%, 19.44% and 4.35% less than in the 2nd, 3rd and 4th experimental groups. During chemotherapy, interstitial

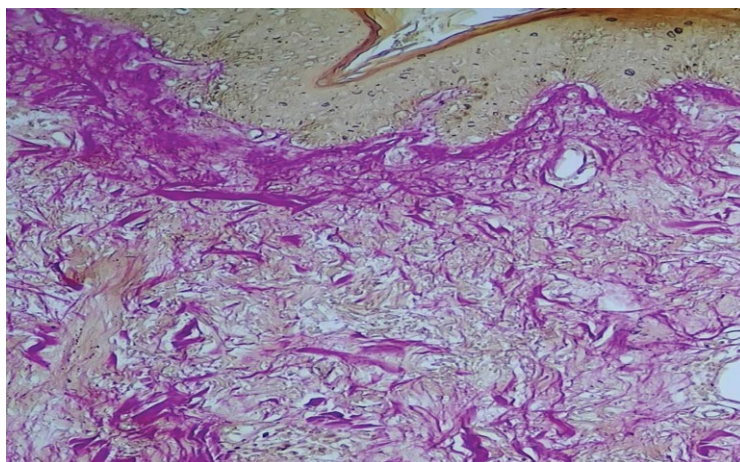


Fig. 4. Skin microscopy in rats with mammary gland cancer in an experiment. Van Gieson staining. OK 10 × OB 40. Increased number of collagen fibers

edema is more pronounced in the dermis of rat skin, since blood circulation and nutrition of the epidermis are carried out through the dermis. In the experimental animals of the 5th group of our experiment, when examining histological preparations, a decrease in the fragmentation of collagen fibers and their appearance in a swollen state was noted.

■ CONCLUSION

During the experiment, it was noted that the use of biocorrection in patients undergoing chemotherapy for breast cancer led to a decrease in the thickness of the epidermis (18.04%) compared to the control group, but an increase in the thickness of the dermis (12.84%) and the number of immune cells (macrophages by 2 times, lymphocytes by 5 times, mast cells by 37.83% and neutrophils by 53.9%). When pomegranate seed oil and thymalin were used together in chemotherapy for breast cancer, the thickness of the epidermal layers of the skin of experimental animals (basal layer 27.66%, spinous layer 14.7%, granular layer 13.55% and stratum corneum 28.38%) and the number of immune cells in the skin tissue (macrophages 34.47%, lymphocytes 2 times, mast cells 42.82% and neutrophils 2 times) increased, but the total thickness of the dermis (11.27%) and the thickness of its layers (papillary layer 15.84% and reticular layer 32.7%) decreased.

■ REFERENCES

1. Teshayev S.J., Khudoyberdiyev D.K., Davlatov S.S. The impact of exogenous and endogenous factors on the stomach wall, macro-, microscopic anatomy of newborn white rats. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021;13(1):679–682. doi: 10.31838/ijpr/2021.13.01.101
2. Khasraw M., Bell R., Dang C. Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast*. 2012;21:142–9. doi: 10.1016/j.breast.2011.12.012
3. Aslam I., Salim D., Dilnavoz Y., Elmurod E., Nafisa S., Zilolakhon A., G'olib K., Jamshid K., Gulhayo A., Xursanoy B., Difuza N., Doston H. Synergistic Effects of Silica Nanoparticles with Cisplatin in Ovarian Cancer Management: A Review. *Journal of Nanostructures*. 2025;15(1):255–65. doi: 10.22052/JNS.2025.01.025
4. Koschwanez H.E., Broadbent E. The use of wound healing assessment methods in psychological studies: a review and recommendations. *Br J Health Psychol*. 2011;16:1–32. doi: 10.1348/135910710X524633



5. Andrade T.A.M., Iyer A., Das P.K., Foss N.T., Garcia S.B., Coutinho-Netto J., Jordão-Júnior A.A., Frade M.A.C. The inflammatory stimulus of a natural latex biomembrane improves healing in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(10):1036–1047. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500116
6. Stricker-Krongrad A., Shoemaker C.R., Pereira M.E., Gad S.C., Brocksmith D., Bouchard G.F. Miniature swine breeds in toxicology and drug safety assessments: what to expect during clinical and pathology evaluations. *Toxicol Pathol.* 2016;44(3):421–427. doi: 10.1177/0192623315618294
7. Goldwater S., Griffiths T.L., Johnson M. A Bayesian framework for word segmentation: Exploring the effects of context. *Cognition.* 2009;112(1):21–54. doi: 10.1016/j.cognition.2009.03.008
8. Elias P.M., Gruber R., Crumrine D., Menon G., Williams M.L., Wakefield J.S., et al. Formation and functions of the corneocyte lipid envelope (CLE). *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841:314–318. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.011
9. Bakhronov J.J., Teshaeve S.J., Shodieva M.S. Morphometric characteristics of parts of rat kidney nephron in normal and under the influence of an antiseptician – facility 2 road stimulator on the background of chronic radiating disease. *Int J Pharm Res.* 2021;13(1):683. doi: 10.31838/ijpr/2021.13.01.102
10. Maarouf M., Maarouf C.L., Yosipovitch G., Shi V.Y. The impact of stress on epidermal barrier function: an evidence-based review. *Br J Dermatol.* 2019;181(6):1129–1137. doi: 10.1111/bjd.17854
11. Manrique P., Bolduc B., Walk S.T., van der Oost J., de Vos W.M., Young M.J. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(27):10400–10405. doi: 10.1073/pnas.1601060113
12. Bay L., Barnes C.J., Fritz B.G., Thorsen J., Restrup M.E.M., Rasmussen L., Sørensen J.K., Hesselvig A.B., Odgaard A., Hansen A.J., et al. Universal dermal microbiome in human skin. *mBio.* 2020;11(1):e02945–19. doi: 10.1128/mBio.02945–19
13. Bewick G.S., Banks R.W. Mechanotransduction in the muscle spindle. *Pflugers Arch.* 2015;467(1):175–190. doi: 10.1007/s00424-014-1536-9
14. Davronova S., Davronov R., Bakhronov J. Structural and functional features of immune system cells in the dynamics of experimental temperature exposure. *BIO Web Conf.* 2024;121:03017. doi: 10.1051/bioconf/202412103017
15. Price M.J., Trbovich M. Thermoregulation following spinal cord injury. *Handb Clin Neurol.* 2018;157:799–820. doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00048-0
16. Borkowski A.W., Gallo R.L. The coordinated response of the physical and antimicrobial peptide barriers of the skin. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):285–287. doi: 10.1038/jid.2010.360
17. McEwan Jenkinson D., Elder H.Y., Bovell D.L. Equine sweating and anhidrosis. Part 1: Equine sweating. *Vet Dermatol.* 2006;17(6):361–392. doi: 10.1111/j.1365-3164.2006.00545.x
18. Vasileiadis I., Alevrakis E., Ampelioti S., Vagionas D., Rovina N., Koutsoukou A. Acid-Base Disturbances in Patients with Asthma: A Literature Review and Comments on Their Pathophysiology. *J Clin Med.* 2019;8(4):563. doi: 10.3390/jcm8040563

CAR-T-терапия впервые применена в МНИОИ имени П.А. Герцена

1 октября 2025 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале НМИЦ радиологии Минздрава России впервые проведена терапия с использованием российского индивидуального биомедицинского клеточного продукта (БМКП) анти-CD19 CAR-T.

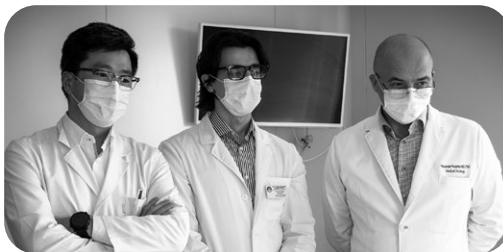
Первым пациентом, получившим инновационное лечение, стал мужчина с диагнозом «диффузная В-крупноклеточная лимфома», с одной из самых распространенных и агрессивных форм этого заболевания. Болезнь развивалась стремительно: уже через два месяца после первой линии терапии произошло раннее прогрессирование, были поражены практически все кости скелета (за исключением грудины), а также центральная нервная система. На второй линии лечения удалось достичь лишь частичного ответа, однако болезнь продолжала прогрессировать.

В данном случае проведение трансплантации костного мозга было невозможно из-за тяжелых сопутствующих кардиологических заболеваний пациента и лишь частичного противоопухолевого эффекта на проведенную терапию второй линии. Единственным вариантом эффективного лечения оставалась инновационная CAR-T-терапия.

Клеточный продукт был произведен в GMP-условиях Научно-производственного комплекса – НМИЦ радиологии Минздрава России. Изготовление заняло девять дней, после чего препарат был введен пациенту в специализированных условиях.

Лечащий врач пациента старший научный сотрудник группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена кандидат медицинских наук Мобил Ахмедов сообщил: «Сегодня мы сделали важный шаг не только в лечении конкретного пациента, но и в развитии практики CAR-T-терапии в нашей стране. Пациент хорошо перенес введение, чувствует себя бодро, общается, улыбается. В настоящий момент проводится профилактика возможных иммунологических и инфекционных осложнений. Через месяц будет проведено контрольное ПЭТ-исследование, мы надеемся углубить противоопухолевый эффект и добиться стойкой ремиссии».

CAR-T-терапия – это революционный метод лечения онкогематологических заболеваний. Для создания препарата используются собственные иммунные клетки пациента, которые подвергаются генетической модификации: в Т-лимфоциты внедряется химерный антигенный рецептор, способный распознавать опухолевую мишень и тем самым уничтожать опухолевые клетки. Метод демонстрирует эффективность даже в тех случаях, когда стандартные виды терапии оказываются неэффективными, и дает шанс пациентам, ранее считавшимся безнадежными.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подписанные подписи. Подписи должны быть переведены на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.