

Международный научно-практический журнал

# ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2026, том 14, № 2

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2026, volume 14, number 2

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

Каминные часы  
«Аллегория науки»  
в стиле ампир.  
Франция. Начало XIX века



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

2026, том 14, № 2

2026 Volume 14 Number 2

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.

**Заместитель директора** Глушук В.А.

**Начальник отдела рекламы**

**и маркетинга** Коваль М.А.

**Заведующий редакционно-корректорским бюро**

Лейман А.В.

**Технический редактор** Нужин Д.В.

### Editorial office:

**Director** Evtushenko L.

**Deputy director** Glushuk V.

**Head of Advertising**

**and Marketing Department** Koval M.

**Head of the editorial and proofreading bureau**

Leiman N.

**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: 10.06.2026

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ №

Sent for the press 10.06.2026

Circulation is 500 copies (Belarus).

Order №

Формат 70×100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> (165×240 мм). Печать офсетная

Format 70×100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> (165×240 mm). 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», 2026

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2026

### © "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, 2026

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2026

## 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)

Колядич 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)

Малевич 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](http://onco.recipe.by), в Научной электронной библиотеке [elibrary.ru](http://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

2026, том 14, № 2

2026 Volume 14 Number 2

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. Авторемзавод, 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: 10.06.2026

Дата выхода в свет: 22.06.2026

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70×100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> (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», 2026

## 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, Avtozemzavod 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 "Krieditiv 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: 10.06.2026

Release date: 22.06.2026

Litho Circulation is 3000 copies

Order No.

Format 70×100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> (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", 2026

## **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)

## **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)

### **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. Asatylae, 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

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. Tillyshayxov, 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

*Марданова К.*

Оценка генетических изменений сигнального пути РАМ и их клинико-прогностической значимости при раке шейки матки ..... 162

*Каленик О.А., Жаркова Е.Ю., Савич Т.В., Иваницкая Т.А., Саридзе Э.Х., Конопля Н.Е.*

Ранняя гематологическая токсичность CAR T-терапии, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (ИКАНТ): патогенез, стратификация риска, подходы к лечению ..... 169

*Энас Абдул Карим Аль-Саади*

Анализ данных 100 пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом в Кербеле, Ирак: комплексное иммунофенотипическое и генетическое исследование ..... 180

*Гринкевич М.В., Жданович В.Н.*

Клинико-патологические предикторы результатов лечения колоректального рака ободочной кишки: анализ 100 клинических наблюдений ..... 188

*Хайитов А.А., Мадашева А.Г., Нормурадов Н.А., Нарзуллаев И.Д.*

Состояние системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с раком гортани в до- и послеоперационном периоде ..... 194

*Попель Г.А., Моисеенко И.А., Попель О.Н., Мартынов Е.П., Ерзинкян Ф.В.*

Применение биологического сосудистого протеза в реконструктивной хирургии нижней полой вены при первичной лейомиосаркоме: клинический опыт ..... 202

*Шапо Г.М., Лях Я.Н., Олендор Ю.А.,*

*Сушко В.П., Орехва А.В.,*

*Денисенко В.Л., Дятко М.В.*

Тактика «Watch&Wait» в лечении низкого рака прямой кишки: важность тщательного отбора пациентов ..... 216

*Иванов А.В., Ревтович М.Ю., Красько О.В.*

Оценка вероятности развития метастатической перитонеальной диссеминации после радикального лечения рака желудка ..... 228

*Шепетько М.М., Исков И.А., Валева М.И., Герасимович О.В., Матюшко Т.С., Усс А.Л.*

Гипогаммаглобулинемия как проявление вторичного иммунодефицита у взрослых пациентов с различными видами лимфом перед ауто-ТГСК: проспективное когортное исследование ..... 242

## Обзоры. Лекции

*Гулиева Т., Ибрагимов Э.,*

*Сафарова Р., Гетемов Я., Абдиева С.*

Генетические аспекты сарком мягких тканей ..... 253

*Жилинский Н.С., Ревтович М.Ю.*

Неoadъювантная химиоиммунотерапия в лечении немелкоклеточного рака легкого IB–IIIA стадии: современный взгляд на проблему ..... 259

## Клинический случай

*Сариева Э., Магеррамов Н.,*

*Рзаева А., Аббасов Б., Ахмедли Ф.*

Применение экспресс-биопсии во время кесарева сечения у женщины со зрелой тератомой: описание клинического случая ..... 278

## Экспериментальная онкология

*Асадова Н.Х.*

Морфофункциональные свойства тимуса и изменения в действии биостимуляторов при лучевой болезни ..... 289

**Original Research**

*Mardanova K.*

Evaluation of PAM Signaling Pathway Genetic Alterations and Their Clinical-Prognostic Relevance in Cervical Cancer ..... 161

*Kalenik V., Zharkova E., Savich T., Ivanitskaya T., Saridze E., Konoplya N.*

Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity Following CAR T-cell Therapy: Pathogenesis, Risk Stratification and Management ..... 170

*Enass Abdul Kareem Al-Saadi*

An Analysis of 100 Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in Kerbala, Iraq: A Comprehensive Immunophenotypic and Genetic Study ..... 179

*Grinkevich M., Zhdanovich V.*

Clinicopathological Predictors of Treatment Outcomes in Colorectal Cancer of the Colon: an Analysis of 100 Clinical Cases..... 189

*Khayitov A., Madasheva A., Normuradov N., Narzullayev I.*

Dynamics of Fibrinolysis Markers and Risk of Thrombotic Complications in Surgical Treatment of Laryngeal Cancer ..... 195

*Popel H., Maiseyenko I., Popel A., Martynov E., Erzinkyan F.*

Application of Biological Vascular Graft in Reconstructive Surgery of the Inferior Vena Cava for Primary Leiomyosarcomas: Clinical Experience ..... 203

*Shappo H., Liakh Y., Alendar Y., Sushko U., Orekhva A., Denisenko V., Dziatco M.*

The "Watch&Wait" Approach in Low Rectal Cancer: Emphasizing the Importance of Rigorous Patient Selection ..... 218

*Ivanov A., Reutovich M., Krasko O.*

Assessment of the Probability of Developing Metachronous Peritoneal Dissemination after Radical Treatment of Gastric Cancer ..... 230

*Shapetska M., Iskrau I., Valevskaya M., Gerasimovich O., Matyushko T., Uss A.*

Hypogammaglobulinemia as a Manifestation of Secondary Immunodeficiency in Adult Patients with Various Types of Lymphoma before Auto-HSCT: a Prospective Cohort Study ..... 243

**Reviews. Lectures**

*Guliyeva T., Ibrahimov E., Safarova R., Hetemov Ya., Abdiyeva S.*

Genetic Aspects of Soft Tissue Sarcomas ..... 252

*Zhylynski M., Reutovich M.*

Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in the Treatment of Stage IB–IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: a Modern View on the Problem ..... 260

**Clinical Case**

*Sariyeva E., Maharramov N., Rzayeva A., Abbasov B., Ahmadli F.*

Application of Frozen Section During Cesarean Delivery in a Woman with Mature Teratoma: a Case Report ..... 277

**Experimental Oncology**

*Asadova N.*

Morphofunctional Properties of the Thymus and Changes in the Effect of Biostimulants in Radiation Sickness ..... 288

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.002>



Mardanova K.  
National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

## Evaluation of PAM Signaling Pathway Genetic Alterations and Their Clinical-Prognostic Relevance in Cervical Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 04.02.2026

Accepted: 22.05.2026

Contacts: konul.mardanova@gmail.com

### Abstract

**Purpose.** This study aimed to evaluate the association between genetic alterations in the PI3K/AKT/mTOR (PAM) signaling pathway and overall survival (OS) in patients with cervical cancer.

**Materials and methods.** A total of 116 HPV-negative female patients diagnosed with cervical cancer at the National Oncology Center (2017–2020) were included in this retrospective cohort study. DNA was extracted from FFPE tumor samples using Qiagen kits. Mutational analyses of PIK3CA, AKT1, PTEN, and mTOR genes were performed using real-time PCR (EntroGen) and RT-qPCR. Survival analyses were conducted using the Kaplan–Meier method and log-rank test.

**Results.** Patients without genetic alterations (wild-type) showed a median OS of 49.6 months, while those harboring at least one mutation had a markedly reduced median OS of 8.8 months ( $p < 0.001$ ). A stepwise decline in survival was observed with an increasing number of genetic alterations, and cases with  $\geq 2$  mutations exhibited extremely poor prognosis.

**Conclusion.** The number of genetic alterations within the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway serves as an independent prognostic factor in cervical cancer. Higher molecular alteration burden correlates with more aggressive disease progression and reduced survival. These findings highlight the clinical value of incorporating molecular profiling into personalized treatment strategies for cervical cancer patients.

**Keywords:** cervical cancer, PI3K/AKT/mTOR, genetic alteration, prognostic biomarker, survival

Марданова К.

Национальный онкологический центр, Баку, Азербайджан

## Оценка генетических изменений сигнального пути РАМ и их клинико-прогностической значимости при раке шейки матки

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 04.02.2026

Принята: 22.05.2026

Контакты: konul.mardanova@gmail.com

### Резюме

---

**Цель.** Настоящее исследование было направлено на оценку связи между генетическими изменениями в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR (PAM) и общей выживаемостью (ОВ) у пациенток с раком шейки матки.

**Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование были включены 116 пациенток с отрицательным статусом ВПЧ, у которых диагностирован рак шейки матки в Национальном онкологическом центре (2017–2020 гг.). ДНК извлекали из образцов опухолевой ткани, фиксированных в формалине и заключенных в парафин (FFPE), с использованием наборов Qiagen. Мутационный анализ генов PIK3CA, AKT1, PTEN и mTOR проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (EntroGen) и количественной ПЦР в реальном времени (RT-qPCR). Анализ выживаемости выполняли с использованием метода Каплана – Мейера и логрангового теста (log-rank test).

**Результаты.** У пациенток без генетических изменений (дикий тип) медиана общей выживаемости составила 49,6 месяца, тогда как у пациенток, имевших хотя бы одну мутацию, медиана ОВ была значительно снижена и составила 8,8 месяца ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось ступенчатое снижение выживаемости по мере увеличения количества генетических изменений, а случаи с  $\geq 2$  мутациями характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом.

**Заключение.** Количество генетических изменений в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR является независимым прогностическим фактором при раке шейки матки. Более высокая нагрузка молекулярных изменений коррелирует с более агрессивным течением заболевания и снижением выживаемости. Полученные данные подчеркивают клиническую значимость включения молекулярного профилирования в стратегии персонализированного лечения пациенток с раком шейки матки.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, PI3K/AKT/mTOR, генетические изменения, прогностический биомаркер, выживаемость

---

### ■ INTRODUCTION

Cervical cancer (CC) remains one of the most common malignant tumors among women and continues to constitute a significant public health burden, particularly in low- and middle-income countries due to its high incidence and mortality rates.

The pathogenesis of the disease is a multistep process characterized not only by persistent high-risk HPV infection but also by the involvement of genetic and epigenetic alterations occurring across multiple signaling pathways. One such pathway, the PI3K/AKT/mTOR (PAM) pathway, is considered one of the most frequently activated signaling networks in human cancers and plays a key regulatory role in cell growth, differentiation, metabolism, and apoptosis [1].

Recent molecular studies have demonstrated that mutations in PIK3CA, AKT1, and PTEN-genes encoding components of the PAM pathway – along with alterations in their expression levels are strongly associated with tumor initiation, progression, and therapeutic resistance in both HPV-positive and HPV-negative cervical carcinomas [2, 3]. Notably, the frequent co-occurrence of PIK3CA hotspot mutations and PTEN loss leads to persistent pathway activation and contributes to a more aggressive tumor phenotype [1, 3].

Clinical investigations have shown that PIK3CA mutation status is associated with poorer overall survival (OS) in many patients and may significantly increase mortality risk in stage IB–II CC patients undergoing radical chemoradiotherapy [4]. These findings have been partially confirmed in larger cohorts and meta-analyses, which report that both overall and disease-free survival, are frequently reduced in individuals harboring PIK3CA mutations [5]. More recent studies emphasize that evaluating PIK3CA mutational status together with copy number variation (CNV) may provide additional prognostic information regarding post-chemoradiotherapy outcomes [6].

Moreover, studies conducted in the Azerbaijani population have indicated that genetic alterations in key PAM pathway genes (PIK3CA, AKT1, mTOR, PTEN) may influence tumor biological behavior and survival outcomes, particularly among HPV-negative CC patients [7]. These results highlight that treatment strategy and multimodal approaches may be critical for improving overall survival in patients exhibiting active and stable PAM pathway signaling [7].

Collectively, current evidence suggests that the number and type of genetic alterations within the PAM signaling pathway may serve as prognostic and potentially predictive biomarkers in cervical cancer management [1, 3, 4, 6]. The present study aims to evaluate the association between PAM-related genetic alterations and overall survival in cervical cancer patients, providing substantial theoretical and practical significance for identifying high-risk groups and planning personalized therapeutic strategies [5, 7].

## ■ MATERIALS AND METHODS

This study was a retrospective cohort investigation based on clinical and molecular-genetic analyses and was conducted at the Departments of Oncogynecology and Molecular Oncology Laboratory (MOL) of the National Oncology Center (NOC) of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan during the years 2017–2020. The study was approved by the Ethics Committee of the National Oncology Center (Protocol No. D/8-1074). The participants were women who presented to the NOC Department for the Diagnosis and Treatment of Precancerous Diseases and were diagnosed with cervical cancer. Molecular-genetic analyses were performed at the Molecular Oncology Laboratory within the NOC. A total of 116 HPV-negative patients were included in the study.

### **DNA Extraction**

Genetic material (DNA) was isolated from tumor samples embedded in paraffin blocks (FFPE) using Qiagen kits in accordance with the manufacturer's protocol [8].

### **Genotyping of the PIK3CA Gene**

Genotyping analysis of the PIK3CA gene was performed using the PIK3CA kit (cat. PI3K-RT48, EntroGen Inc., CA, USA) following the manufacturer's guidelines. The analysis was carried out on genomic DNA extracted from FFPE tumor samples using real-time PCR (qPCR). This kit detects 11 somatic mutations in the PIK3CA gene (C420R; Exon 9: E542K, E545A, E545D, E545G, E545K, Q546E, Q546R; Exon 20: H1047L, H1047R, H1047Y) in a 6-reaction/test format and requires signal reading through FAM, ROX, and Cy5 channels. Internal and external controls were provided by the manufacturer. Measurements were performed on a real-time PCR instrument capable of reading FAM/ROX/Cy5 channels, and the interpretation of results as well as quality criteria (successful internal control and presence of mutation-specific signal) were evaluated according to the manufacturer's algorithm. It should be noted that genotyping was performed using commercially available qPCR-based hotspot mutation kits, which detect a predefined panel of 11 common PIK3CA mutations. Due to the absence of next-generation sequencing (NGS) infrastructure in our setting, rare or non-hotspot variants outside the targeted regions could not be assessed. Consequently, the mutation profile reported in this study reflects only the spectrum of alterations detectable by the applied assays.

### **Gene Expression Analysis (PTEN, AKT1, mTOR)**

Quantitative assessment of gene expression was performed using a one-step RT-qPCR protocol. Primers were synthesized by DIT (Turkey). Reactions were prepared in accordance with the manufacturer's instructions, and -RT, NTC, and appropriate positive control samples were included in each run. Measurements were conducted on the CFX96 Real-Time PCR platform (Bio-Rad, USA). Primer/probe sets for target and reference genes were based on manufacturer-validated or literature-validated designs [9]. Ct values were determined using [software name, version], and relative expression levels were calculated using the  $\Delta\Delta C_t$  method normalized to [selected reference gene(s)]. The absence of amplification signals in -RT and NTC reactions was considered a quality criterion. Expression analysis of PTEN, AKT1 and mTOR was performed for exploratory purposes; however, these findings were not included in the final statistical model, as the primary scope of the study was centered on genomic alterations.

### **Statistical Analysis**

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics software (version 26.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data distribution was evaluated using the Shapiro – Wilk test. Parametric tests (e.g., Student's t-test, ANOVA) were used for normally distributed data, while the Mann–Whitney U and Kruskal – Wallis tests were applied for non-normally distributed data. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  (chi-square) or Fisher's exact test. Survival analyses were performed using the Kaplan – Meier method, and differences between groups were assessed with the log-rank test. Multivariate analysis was conducted using the Cox proportional hazards model. Results were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (min–max), and statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

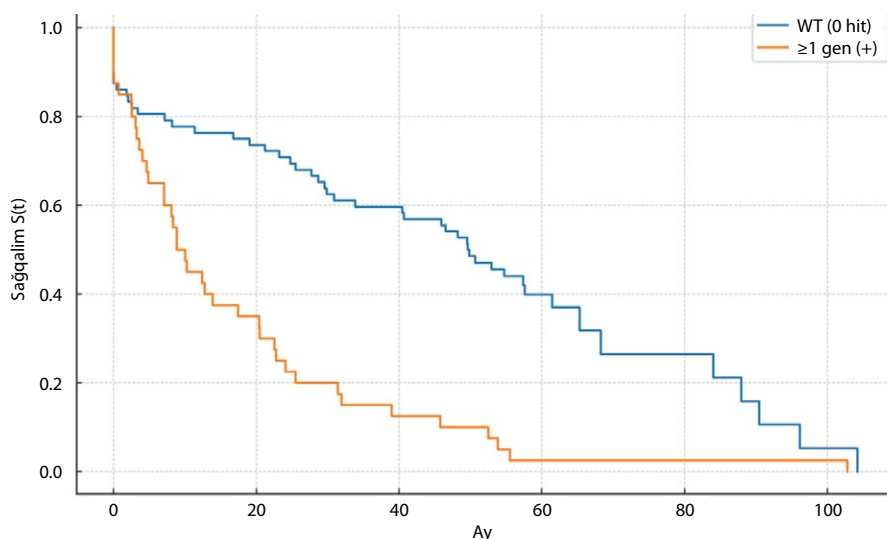
## RESULTS AND DISCUSSION

A total of 116 HPV-negative female patients diagnosed with cervical cancer were included in the study. Molecular analyses were performed on the major components of the PAM signaling pathway, and samples without detectable genetic alterations were classified as wild type (WT).

The distribution of PAM pathway mutations across age groups was assessed using the chi-square ( $\chi^2$ ) test. Although the mutation rate appeared numerically higher in the 50–59-year age group (78.4%) compared with the younger ( $\leq 39$  years: 55.6%) and older groups (40–49 years: 64.7%;  $\geq 60$  years: 66.7%), this difference did not reach statistical significance. The chi-square analysis demonstrated no significant association between age category and the presence of mutations ( $\chi^2=3.31$ ,  $df=3$ ,  $p=0.346$ ). These results indicate that PAM pathway genetic alterations are relatively evenly distributed across age groups and that mutation occurrence is independent of patient age in this cohort.

**Table 1**  
**Distribution of mutations across age groups and most frequent co-mutations**

Age group (years)	Total patients (n)	Mutation-positive (n)	Mutation rate (%)	Most frequent co-mutations
$\leq 39$	18	10	55.6%	PTEN loss; PIK3CA E545K
40–49	34	22	64.7%	PIK3CA E545K; PIK3CA H1047R
50–59	37	29	78.4%	PIK3CA H1047R; AKT1 E17K
$\geq 60$	27	18	66.7%	PIK3CA H1047R; mTOR alterations
Total	116	79	68.1%	–



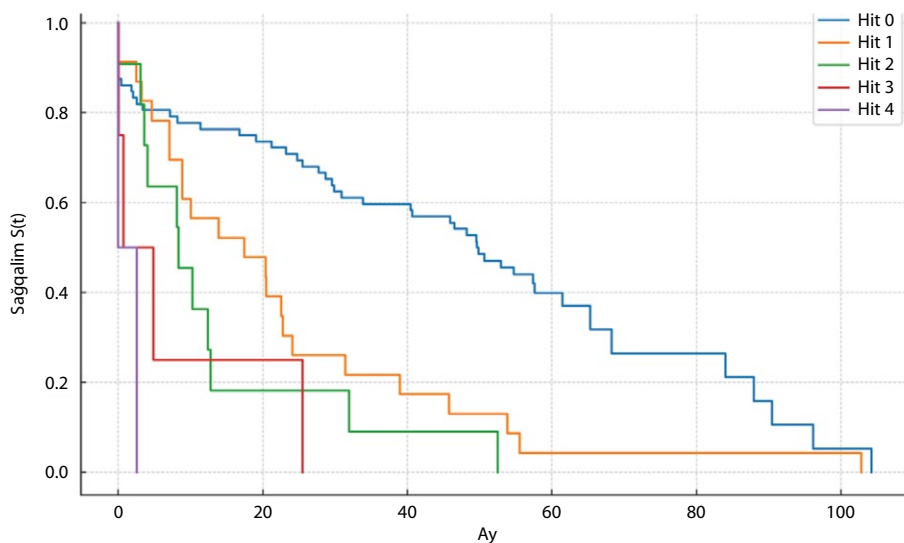
**Fig. 1. Kaplan – Meier survival curves showing overall survival (OS) for patients in the WT (0 hit) group and those with at least one gene mutation ( $\geq 1$  gene (+))**

In Figure 1, the overall survival (OS) of patients in the WT group is compared with the OS of patients in whom at least one mutation was identified. Overall survival is presented in months.

According to the analysis, the median overall survival was 49.6 months in the WT group, whereas it was only 8.8 months in the  $\geq 1$  gene (+) group. The difference between the groups was highly statistically significant (log-rank test:  $\chi^2=20.24$ ;  $p=7 \times 10^{-6}$ ). As clearly illustrated by the curve, patients carrying at least one genetic alteration in the PI3K/AKT/mTOR pathway exhibited a markedly reduced survival. The vast majority of these patients died within the first 12 months. In contrast, survival was considerably longer in the WT group, with a substantial proportion of patients living 36–60 months or more. These findings indicate that the presence of genetic alterations in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway is a strong indicator of poor prognosis in cervical cancer patients. Multigene alterations are associated with a more aggressive clinical course, underscoring the potential value of these genetic changes both as prognostic markers and as therapeutic targets in clinical practice.

In Figure 2, the overall survival (OS) durations of patients with mutations detected in individual genes of the PAM signaling pathway are presented in comparison with the wild-type (WT) group.

This analysis was conducted to evaluate the impact of the number of genetic alterations (mutations) in the PAM signaling pathway on the overall survival (OS) of patients. According to the results, the median overall survival in patients without any genetic alterations (WT, 0 alterations) was approximately 49.6 months. In patients with a single genetic alteration, this value decreased to 17.4 months ( $p=0.004$ ). In the group with two genetic alterations, median survival dropped to only 8.3 months ( $p=0.0001$ ). Notably, patients harboring



**Fig. 2. Kaplan – Meier survival curves illustrating overall survival (OS) of patients stratified by the number of genetic alterations, ranging from 0 to 4**

**Table 2**  
**Recommended follow-up schedule by molecular risk**

Risk Group	0–24 months	24–60 months	>60 months
Low risk (WT)	Clinical assessment every 6 months; pelvic US/MRI as clinically indicated	Annual clinical follow-up	Annual surveillance
Intermediate risk (1 mutation / isolated PIK3CA+)	Clinical assessment every 4–6 months with optional imaging	Clinical evaluation every 6–12 months	Annual surveillance
High risk ( $\geq 2$ mutations / non-PIK3CA+)	Clinical assessment every 3 months; pelvic MRI routinely; PET/CT if indicated	Clinical evaluation every 6 months	Annual surveillance
Very high risk ( $\geq 3$ mutations and/or AKT1+PTEN co-alterations)	Clinical evaluation every 3 months + imaging; early restaging recommended	Clinical evaluation every 6 months	Annual surveillance

three genetic alterations had a median survival of 0.7 months ( $p=0.001$ ), and in the group with four alterations, median survival was essentially 0.0 months ( $p=0.003$ ).

As illustrated by the curves, survival among wild-type (WT) patients was longer and more stable. However, each additional genetic alteration (an added mutation in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway) led to a monotonic worsening of overall survival, resulting in a pronounced downward shift in the survival curves. These findings indicate that as the molecular damage burden increases, the clinical course of the disease becomes more aggressive and overall survival is significantly reduced.

As evident from the curves, survival in wild-type (WT) patients is longer and more stable. However, each additional genetic alteration (an added mutation within the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway) leads to a monotonic deterioration in overall survival, resulting in a pronounced decline in the survival curves. These findings demonstrate that as the molecular damage burden increases, the clinical course of the disease becomes more aggressive and overall survival decreases significantly.

At the same time, it was determined that multigene alterations ( $\geq 2$  mutations) within the PI3K/AKT/mTOR pathway exert a profoundly negative prognostic effect. A cumulative impact of genetic damage is observed in patients, whereby each additional mutation markedly increases the risk of mortality. The reported results are consistent with other studies conducted in this field and align with the observations of previous authors [10, 11].

Thus, determining the number of genetic alterations (mutations) holds substantial clinical value both for accurately assessing disease prognosis and for guiding the future personalization of molecular targeted therapy strategies.

### Limitations

Although mRNA expression analysis for PTEN, AKT1 and mTOR was performed as part of the methodological workflow, these results were intentionally excluded from the final manuscript. The primary aim of the study was to evaluate the prognostic significance of genomic alterations, and integrating transcriptional expression data would have required complex comparative modeling with PIK3CA mutational status, an area already extensively characterized in previous publications. To maintain analytical focus, avoid redundancy,

and ensure methodological consistency, the present work reports only the genomic-level findings. Future studies will explore the combined prognostic impact of gene expression profiles and mutational alterations in a more comprehensive analytical framework.

## ■ CONCLUSION

In cervical cancer patients, the number of genetic alterations (mutations) within the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway was identified as an independent prognostic indicator of overall survival. Each additional mutation is associated with a significant reduction in survival duration, and cases exhibiting two or more genetic alterations ("multigene damage") are strongly associated with an extremely poor prognosis.

---

## ■ REFERENCES

1. Glaviano A., Diana P., Bosco B., et al. (2023). PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Molecular Cancer*, 2023;22:138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
2. Bossler F., Hoppe-Seyler K., Hoppe-Seyler F. PI3K/AKT/mTOR signaling regulates the virus/host cell crosstalk in HPV-positive cervical cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019;20(9):2188. <https://doi.org/10.3390/ijms20092188>
3. Bahrami A., Hasanzadeh M., Hassanian S.M., et al. The potential value of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for assessing prognosis in cervical cancer and as a target for therapy. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017;118(12):4163–4169. <https://doi.org/10.1002/jcb.26067>
4. McIntyre J.B., Wu J.S., Craighead P.S., et al. PIK3CA mutational status and overall survival in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy. *Gynecologic Oncology*, 2013;128(3):409–414. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.019>
5. Pergialiotis V., Nikolaou C., Haidopoulos D., et al. PIK3CA mutations and their impact on survival outcomes of patients with cervical cancer: A systematic review. *Acta Cytologica*, 2020;64(6):547–555. <https://doi.org/10.1159/000509095>
6. Martell K., McIntyre J.B., Kornaga E.N., et al. PIK3CA mutation and CNV status and post-chemoradiotherapy survival in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 2020;158(3):776–784. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.506>
7. Mardanova K.S., Rahimzade S.E., Aliyev J.A., et al. Cervical cancer with the active and stable PI3K/MTOR/AKT pathway in Azerbaijan patients. *Journal of Cervical Cancer*, 2024;1(2):1–9. <https://doi.org/10.14302/issn.2997-2108.jcc-23-4838>
8. [www.qiagen.com/shop/QIAamp\\_DNA\\_FFPE\\_Tissue\\_Kit](http://www.qiagen.com/shop/QIAamp_DNA_FFPE_Tissue_Kit)
9. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the  $2(-\Delta\Delta C(T))$  Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. doi: 10.1006/meth.2001.1262
10. Wu W., Zhao S., Zhang X. Effects of AKT1 E17K hotspot mutation: A pan-cancer perspective with relevance to cervical cancer. *Oncology Letters*. 2020;20(6):300–308. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12165>
11. Di Fiore R., Anneo A., Tesoriere G. The role of FBXW7 in gynecologic malignancies and links to PI3K signaling. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):700. <https://doi.org/10.3390/cancers15030700>

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.006>  
УДК 616.41-008.9-085.38



Каленик О.А.✉, Жаркова Е.Ю., Савич Т.В., Иваницкая Т.А., Саридзе Э.Х., Конопля Н.Е.  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской  
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Ранняя гематологическая токсичность CAR Т-терапии, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (ICAHT): патогенез, стратификация риска, подходы к лечению

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 12.12.2025

Принята: 22.04.2026

Контакты: olga.a.kalenik@mail.ru

### Резюме

Генетически модифицированные Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR) стали эффективным методом лечения рецидивных/рефрактерных В-клеточных неходжкинских лимфом. Гематологические побочные эффекты, классифицированные в 2023 г. как гематотоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (ICAHT), встречаются достаточно часто и могут предрасполагать к развитию тяжелых инфекционных осложнений. Поскольку восстановление кроветворения после терапии CAR Т-клетками отличается от миелосупрессии, связанной с химиотерапией, была введена новая система классификации для ранней и поздней ICAHT. Кроме того, была разработана система стратификации риска под названием CAR-HEMATOTOX для выявления пациентов с высоким риском ICAHT. В лечении ICAHT основой является поддержка факторами роста, такими как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), а при недоступности или неэффективности G-CSF могут использоваться инфузии гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе гематотоксичности, остаются малоизученными, исследования, проведенные в последние годы, позволяют предположить, что индуцированное CAR Т-клетками воспаление и исходная функция кроветворения являются ключевыми факторами пролонгированной цитопении. Мы представляем обзор спектра гематологической токсичности после терапии CAR Т-клетками и результаты собственного опыта.

**Ключевые слова:** CAR Т-клетки, гематологическая токсичность, иммунные эффекторные клетки

Kalenik V.✉, Zharkova E., Savich T., Ivanitskaya T., Saridze E., Konoplya N.  
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

# Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity Following CAR T-cell Therapy: Pathogenesis, Risk Stratification and Management

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors contributed equally.

Submitted: 12.12.2025

Accepted: 22.04.2026

Contacts: olga.a.kalenik@mail.ru

## Abstract

---

Genetically modified T cells with chimeric antigen receptor (CAR) have become an effective treatment for relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphomas. Hematological side effects, classified in 2023 as Immune Effector Cell-Associated HematoToxicity (ICAHT), are quite frequent and may predispose to the development of severe infectious complications. Since the recovery of hematopoiesis after CAR T-cell therapy differs from chemotherapy-related myelosuppression, a new classification system for early and late ICAHT was introduced. Furthermore, a risk stratification system called CAR-HEMATOTOX was developed to identify patients at high risk of ICAHT. The cornerstone of ICAHT management is growth factor support, such as Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), while hematopoietic stem cell (HSC) infusions can be used when G-CSF is unavailable or ineffective. Although the pathophysiological mechanisms underlying hematotoxicity remain poorly understood, research conducted in recent years suggests that CAR T-cell-induced inflammation and baseline hematopoietic function are key factors for prolonged cytopenia. In this review, we present an overview of the spectrum of hematologic toxicity after CAR T-cell therapy and the results of our own experience.

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphoma, chemoimmunotherapy, CAR-T therapy

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Клеточная иммунотерапия с использованием генетически модифицированных Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR), нацеленных на антигены В-клеток, быстро изменила подход к лечению В-клеточных неходжкинских лимфом. Кроме того, применение CAR Т-клеток активно исследуется для лечения некоторых солидных опухолей и аутоиммунных заболеваний [1]. Хотя много внимания уделяется синдрому высвобождения цитокинов (CRS) и синдрому иммуноопосредованной нейротоксичности (ICANS) как типичным побочным эффектам, гематотоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками (ICAHT), является наиболее

частым нежелательным явлением, связанным с CAR T-терапией, как в клинических испытаниях, так и в реальной практике [2, 3]. Гематотоксичность наблюдается независимо от применяемого продукта CAR T-клеток, антигена-мишени и нозологии [4].

Гематотоксичность нельзя объяснять исключительно как следствие миелотоксичной лимфодеплетирующей химиотерапии, применяемой перед инфузией CAR T-клеток (в основном используются флударабин и циклофосфамид). Цитопении часто носят длительный и отсроченный характер, возникают спустя долгое время после введения CAR T-клеток, обычно характеризуются бифазным временным течением с промежуточным восстановлением, за которым следует второе уменьшение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН). У небольшой части пациентов были описаны тяжелые случаи аплазии костного мозга (апластический фенотип) [5]. Кроме того, пролонгированные цитопении описывались как длящиеся от месяцев до нескольких лет после инфузии CAR T-клеток [6]. Вместе эти клинические наблюдения позволяют предполагать индуцированный CAR T-клетками механизм миелосупрессии, хотя лежащая в основе патофизиология остается недостаточно изученной.

Клиническая значимость гематотоксичности заключается в первую очередь в повышенном риске инфекционных осложнений. Как нейтропения, так и лимфопения предрасполагают к бактериальным, грибковым и вирусным инфекциям. Риск инфекции дополнительно усугубляется аплазией В-клеток и гипогаммаглобулинемией как ожидаемыми on-target off-tumor токсичностями терапии CAR T-клетками, нацеленными на В-клетки. В результате опасные для жизни инфекционные осложнения являются основной причиной смертности в отсутствие рецидива (non-relapse mortality) после терапии CAR T-клетками [7].

В 2023 году Европейская гематологическая ассоциация (ЕНА) совместно с Европейским обществом по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) разработали классификацию ICAHT как отдельную категорию токсичности клеточной терапии с собственной системой градации тяжести и рекомендациями по лечению в зависимости от тяжести [8].

В этой статье мы представляем обзор спектра гематологической токсичности после терапии CAR T-клетками, описываем системы классификации, клинические факторы риска и терапевтические опции, а также представляем результаты собственного опыта применения CAR T-терапии.

## ■ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ICAHT

Первоначальные клинические испытания, исследующие терапию CART-клетками, главным образом описывали цитопении в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Однако такая количественная система градации не отражает особенности гематотоксичности после CAR T-терапии и не определяет риск развития инфекций на фоне нейтропении. Этот риск основан не только на глубине, но и на продолжительности тяжелой нейтропении (например, затяжная нейтропения, длящаяся более 7 дней). Чтобы учесть эти особенности, группа экспертов от ЕНА и ЕВМТ разработала новую систему градации для ICAHT (табл. 1), которая выделяет раннюю (дни 0–30) и позднюю (после дня 30) ICAHT. В ранней ICAHT оценивается продолжительность непрерывной тяжелой (АЧН <500/мкл) или глубокой (АЧН <100/мкл) нейтропении. Градация ранней ICAHT следует категориям тяжести: легкая, умеренная, тяжелая и угрожающая жизни.

**Таблица 1**  
**Градация ICANT**  
**Table 1**  
**ICANT grading**

ICANT	G1	G2	G3	G4
Ранняя, 0–30-й дни (АЧН, 10 <sup>9</sup> )	<0,5 в течение 1–6 дней	<0,5 в течение 7–14 дней	<0,5 более 14 дней или <0,1 более 7 дней	Никогда не выше 0,5 или <0,1 более 14 дней
Поздняя, 30+ дней (АЧН, 10 <sup>9</sup> )	<1,5	<1,0	<0,5	<0,1

## ■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТИ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ CAR T-КЛЕТКАМИ

Факторы риска, которые способствуют развитию цитопений после терапии CAR T-клетками, можно разделить на несколько категорий: связанные с хозяином (пациентом), с заболеванием и с лечением. Гетерогенность клинических данных, ассоциированных с пролонгированными цитопениями, показывает, что гематотоксичность не опосредована какой-либо одной причиной. Такие факторы, как резерв ГСК, микроокружение костного мозга, системные воспалительные медиаторы и характеристики экспансии CAR T-клеток, действуют совместно.

### **Роль резерва гемопоэтических стволовых клеток**

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) служат предшественниками для широкого спектра клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Регенеративное свойство ГСК и их способность реагировать на внешние стимулы у пациентов, получающих терапию CAR T-клетками, зависят от многих факторов, включая кумулятивный цитотоксический стресс, вызванный предыдущей химиотерапией (особенно леналидомидом и алкилирующими агентами), процесс естественного старения [9]. Все это может способствовать развитию возрастного клонального кроветворения и клонального кроветворения неопределенного потенциала (CHIP – clonal haematopoiesis of indeterminate potential), которое определяется проявлением соматических драйвер-мутаций с частотой аллельных вариантов более 2% в периферической крови. Распространенность CHIP по своей природе зависит от возраста с ожидаемой частотой 10–20% у лиц 70 лет и старше, а наличие CHIP ассоциируется с неблагоприятными исходами лечения [10]. У пациентов, получающих терапию CAR T-клетками, распространенность CHIP описывается между 34 и 56% [11]. ГСК не только реагируют на инфекции и воспалительные стимулы, но и служат основой иммунного ответа, восполняя специфические популяции иммунных клеток [12]. Соответственно, наличие клонального кроветворения может потенцировать воспалительный ответ на CAR T-клетки.

### **Роль микроокружения костного мозга**

Микроокружение костного мозга организовано сложным взаимодействием клеток и факторов, регулирующих гемопоэз, включая мезенхимальные стволовые клетки, сосудистую стенку, образованную эндотелиальными клетками и периваскулярными стромальными клетками, а также адипоциты и клетки костной ткани [9]. Растворимые факторы, такие как цитокины и факторы роста, опосредуют регуляторные

пути. Kitamura и коллеги сообщили, что микроокружение костного мозга значительно нарушено у пациентов с пролонгированными цитопениями, получивших терапию CAR T-клетками, когда идентифицировали нарушение CD271+ стромальных клеток на основе использования трехмерного анализа изображений образцов биопсии костного мозга [13]. Более того, авторы обнаружили, что хемокин CXCL12 (кодирующий SDF-1) и фактор стволовых клеток (SCF; кодирующий лиганд c-Kit), необходимые для восстановления кроветворения, были снижены в костном мозге пациентов с пролонгированной цитопенией. Инфильтрация костного мозга является одним из независимых предикторов тяжелой гематотоксичности после CAR T-клеток. Одно из возможных объяснений этого наблюдения – миграция CAR T-клеток к клеткам-мишеням в костном мозге с развитием локального воспаления и высвобождением цитокинов и факторов роста в непосредственной близости от гемопоэтических клеток. Даже при отсутствии клеток лимфомы в костном мозге взаимодействия между CAR T-клетками и эндогенными популяциями предшественников B-клеток могут способствовать локальным воспалительным процессам и изменениям микроокружения, которые впоследствии приводят к пролонгированным цитопениям.

### **Роль системных воспалительных медиаторов**

Показано, что IFN- $\gamma$  играет ключевую регуляторную роль в пролиферации и дифференцировке ГСК. Хроническое воспаление является особенно опасным, вызывая долгосрочные изменения в микроокружении костного мозга, способствуя возрастным изменениям и потенциально приводя к недостаточности костного мозга [14]. Juluri и коллеги [15] обнаружили, что более высокие пиковые концентрации IL-6 в сыворотке были ассоциированы с более медленным восстановлением кроветворения, и подобные повышения концентраций IL-6 наблюдались локально в пределах костного мозга. Авторы также отметили высокие концентрации TGF- $\beta$  в сыворотке у пациентов с хорошим восстановлением кроветворения; TGF- $\beta$  является плеiotропным цитокином, который может опосредовать пролиферацию миелоидпродуцирующих ГСК.

Роль экспансии CAR T-клеток в развитии цитопений не полностью изучена и может зависеть от вида цитопении. Пациенты с бифазным восстановлением нейтрофилов (рецидивирующие снижения нейтрофилов) показывают заметно более высокую экспансию и персистенцию CAR T-клеток по сравнению с пациентами с апластическим восстановлением. Интермиттирующая цитопения может отражать экстравазацию иммунных клеток. И наоборот, иммунная дисрегуляция, которая является как воспалительной (например, высокие концентрации IFN- $\gamma$  и IL-18), так и супрессивной для T-клеток, может объяснить парадоксальное обнаружение более низкой экспансии CAR T-клеток у пациентов с апластическим восстановлением нейтрофилов. Эти результаты предполагают, что экспансия CAR T-клеток может усугублять уже существующее воспаление, тем самым индуцируя повреждение костного мозга.

## **■ ЛЕЧЕНИЕ**

Для стратификации пациентов по риску развития цитопений и ассоциированных инфекций до начала лимфодеплеции была предложена система оценки CAR-HEMATOTOX, которая была изучена в многоцентровой когорте пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, а затем валидирована для пациентов с мантийноклеточной лимфомой и множественной миеломой [16].

Шкала CAR-HEMATOTOX была предложена для стратификации пациентов на группы высокого и низкого риска развития тяжелой гематотоксичности после терапии CAR T-клетками. Оценка рассчитывается до начала лимфодеплетирующей химиотерапии и включает общий анализ крови (АЧН, гемоглобин и количество тромбоцитов) и два сывороточных маркера воспаления (С-реактивный белок и ферритин). Пациенты, относящиеся к высокому риску (оценка  $\geq 2$ ), демонстрируют повышенную частоту тяжелой и пролонгированной нейтропении, тяжелой тромбоцитопении и анемии по сравнению с пациентами low risk (оценка 0–1). Помимо тяжелой ICAHT, высокие баллы CAR-HEMATOTOX также сопряжены с тяжелыми инфекциями, повышенной смертностью в отсутствие рецидива и плохим исходом лечения, что показывает широкую ее применимость [10]. Данная шкала может быть использована на более ранних временных точках (т. е. до проведения лейкафереза), что позволит выполнить профилактический сбор аутологичных CD34+ стволовых клеток как потенциальную стратегию спасения у пациентов с очень высоким риском гематологической токсичности.

В первую неделю после инфузии CAR T-клеток развитие цитопений – это ожидаемый процесс. У пациентов с сохраняющейся тяжелой нейтропенией позже 10-го дня рекомендуются следующие диагностические исследования: первым шагом должны быть исключены другие причины нейтропении, такие как инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые или сепсис) и лекарственно-индуцированная миелосупрессия (антибиотики) [17]. Более углубленное исследование должно быть проведено у пациентов с тяжелой или угрожающей жизни ранней ICAHT и у тех, кто является рефрактерным к G-CSF (отсутствие восстановления числа нейтрофилов по крайней мере после 10 дней использования G-CSF). Это обследование должно включать расширенные вирусные исследования и исследования костного мозга, чтобы исключить сохраняющееся поражение (прогрессирование заболевания) и оценить признаки гемофагоцитоза или миелодисплазии, которые могут быстро появиться после инфузии CAR T-клеток. Однако типичной находкой является гипоцеллюлярный костный мозг без диспластических изменений.

Когда терапия CAR T-клетками вошла в клиническую практику, существовало опасение применять факторы роста для лечения цитопений, так как доклинические исследования показывали, что использование гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) может способствовать развитию синдрома высвобождения цитокинов [18]. Однако несколько клинических исследований показало, что G-CSF может назначаться достаточно рано, начиная с первой недели, или даже профилактически без статистически значимого увеличения частоты CRS или ICANS 3-й степени и выше. Так, Lievin с соавт. показали, что раннее введение G-CSF (начиная с дня 2) у пациентов с нейтропенией было ассоциировано со снижением частоты фебрильной нейтропении без негативных влияний на экспансию CAR T-клеток или клинические исходы [19]. Дальнейшее ретроспективное исследование 197 пациентов изучило эффекты профилактического использования G-CSF, при этом большинство пациентов получали пегилированный G-CSF перед терапией CAR T-клетками [20]. Хотя было небольшое увеличение частоты CRS 2-й степени (но не 3-й степени), профилактическое введение G-CSF было ассоциировано с более быстрым восстановлением нейтрофилов и необходимостью более короткого курса антибактериальной терапии. Более того, авторы показали, что применение G-CSF у пациентов с CRS 1-й степени не усугубляло тяжести CRS.

Большинство пациентов, получающих терапию CAR T-клетками, в конечном итоге либо спонтанно восстанавливают количество нейтрофилов, либо показывают быстрое улучшение показателей при использовании G-CSF [3]. Однако некоторое количество пациентов не отвечает на G-CSF (<20%), и лечение этих пациентов может быть клинически сложным, так как они имеют высокий риск развития опасных для жизни инфекций. Если криоконсервированные CD34+ стволовые клетки доступны, инфузия ГСК должна быть предпочтительной стратегией спасения [21–23]. Однако опрос EHA и EBMT 2023 г. показал, что инфузии ГСК часто были недоступны, даже когда они рассматривались как терапевтический вариант [8]. Профилактический сбор стволовых клеток у кандидатов на терапию CAR T-клетками, которые находятся в высоком риске развития тяжелой гематотоксичности, может быть связан с дополнительными затратами [24]. Другие опции для пациентов, рефрактерных к G-CSF, включают агонистов рецептора тромбопоэтина, такие как элтромбопаг или ромиплостин, хотя доказательства этого ограничены и неясно, является ли их использование лучше выжидательной тактики [25]. У пациентов с ICANT 3-й или 4-й степени с CRS и повышенными воспалительными маркерами может быть предпринята попытка использования пульс-терапии кортикостероидами. Если ICANT 4-й степени сохраняется (<5% пациентов), как последний вариант может быть предложена аллогенная ТГСК. Однако это лечение неизбежно приведет к эрадикации CAR T-клеток, поэтому это решение должно учитывать несколько факторов: наличие донора, цели лечения пациента, возможность спонтанного восстановления количества нейтрофилов, риск фатальных инфекций и вероятность рецидива заболевания.

## ■ СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

### Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное исследование, одобренное комитетом по этике центра, включен 71 пациент, получивший лечение с июня 2021 по август 2025 г. в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Критериями включения в исследование стали: возраст старше 18 лет, рецидивное/рефрактерное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с наличием экспрессии CD19; проведенные ранее 2 и более линии терапии.

Анти-CD19 химерный рецептор второго поколения был сконструирован из CD19 антитела FMC 63, Ig G4 hinge, CD 28 трансмембранного домена, 41-BB костимуляторного домена, CD3zeta цепи и транскрипированной молекулы EGFR.

Перед введением анти-CD19 CAR T-клеток пациенты получали лимфодеплетирующую химиотерапию (флударабин, циклофосфамид).

### Результаты

При оценке гематологической токсичности по критериям CTCAE (табл. 2) нейтропения является доминирующим и наиболее тяжелым проявлением. Подавляющее большинство пациентов (66,2%) перенесли нейтропению 4-й степени тяжести. Еще у 9,9% была нейтропения 3-й степени. Таким образом, в сумме тяжелая нейтропения (3–4-й степени) зафиксирована у 76,1% пациентов. Это подтверждает, что нейтропения – ключевая проблема CAR T-терапии, ведущая к высокому риску инфекций.

Тяжелые формы тромбоцитопении (3–4-й степени) отмечены у 26,7% пациентов, у 35,2% была легкая тромбоцитопения.

Наиболее часто встречалась анемия 1-й и 2-й степени тяжести (26,8% и 30,9%), тяжелые формы анемии зафиксированы у 12,7% пациентов.

При оценке ранней гематологической токсичности по шкале ИКАНТ (табл. 3), которая оценивает не только глубину, но и длительность нейтропении:

- 1-я степень (легкая) наблюдалась у 36,1% пациентов, нейтропения длилась менее 7 дней;
- 2-я степень (умеренная) встречалась у 38,3% пациентов, нейтропения длилась 7–14 дней;
- 3-я степень (тяжелая) была у 21,3%, продолжительность нейтропении – более 14 дней;
- у 2 пациентов (4,2%) имела место 4-я степень гематологической токсичности, нейтропения была глубокой и длительной.

Таким образом, 12 (25,5%) пациентов имели тяжелую степень токсичности (3–4-ю) по шкале ИКАНТ. Из них с баллом CAR-HEMATOTOX  $\geq 2$  (высокий риск) оказалось 7 (63,6%) пациентов. Т. е. почти две трети пациентов с самой тяжелой гематотоксичностью были заранее идентифицированы шкалой CAR-HEMATOTOX как группа высокого риска, сопряженная с увеличением частоты тяжелой и пролонгированной нейтропении.

Внедрение системы градации ИКАНТ, учитывающей не только глубину, но и продолжительность нейтропении, позволило более точно, чем CTCAE, идентифицировать группу наивысшего риска – у 25,5% пациентов была диагностирована тяжелая или угрожающая жизни форма токсичности.

В первые 30 дней после инфузии CAR T-клеток были зафиксированы три серьезных инфекционных события. У двух пациентов (2,8% от общей когорты) с нейтропенией 4-й степени развился сепсис (*Acinetobacter baumannii*), приведший к летальному

**Таблица 2**  
Гематологическая токсичность по критериям CTCAE

**Table 2**  
Hematologic toxicity graded according to CTCAE criteria

Проявление	G1	G2	G3	G4
Нейтропения	1 (1,4 %)	3 (4,2%)	7 (9,9%)	47 (66,2%)
Анемия	19 (26,8%)	22 (30,9%)	7 (9,9%)	2 (2,8%)
Тромбоцитопения	25 (35,2%)	10 (14,1%)	14 (19,7%)	5 (7%)

**Таблица 3**  
Гематологическая токсичность по шкале ИКАНТ

**Table 3**  
Hematologic toxicity by the ICANT scale

Степень токсичности	Число пациентов (n=47)
G1	17 (36,1%)
G2	18 (38,3%)
G3	10 (21,3%)
G4	2 (4,2%)

исходу. У третьего пациента на 8-й день после инфузии была диагностирована двусторонняя пневмония, потребовавшая коррекции антибактериальной терапии с использованием препаратов резерва. Все три пациента были заранее отнесены шкалой CAR-HEMATOTOX к группе высокого риска (балл  $\geq 2$ ), что подтверждает ее прогностическую ценность в отношении не только гематотоксичности, но и ассоциированных с ней жизнеугрожающих инфекций.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подтвердило высокую частоту гематологической токсичности после терапии CAR T-клетками с преобладанием нейтропении. Применение шкалы ICAHT позволило выявить, что примерно у каждого четвертого пациента (25,5%) развивается тяжелая или угрожающая жизни форма токсичности, которая определяет группу наивысшего риска инфекционных осложнений и смертности без прогрессирования.

Шкала CAR-HEMATOTOX является мощным инструментом для разделения пациентов на группы низкого и высокого риска, что позволяет персонализировать подход к лечению и профилактике осложнений CAR T-терапии путем оценки консенсусно индивидуального риска и стратификации пациентов до начала терапии.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schett G., Mackensen A., Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034–2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
2. Lee D.W., Santomasso B.D., Locke F.L., et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625–638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
3. Logue J.M., Zucchetti E., Bachmeier C.A., et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(4):978–986. doi: 10.3324/haematol.2019.238634
4. Rejeski K., Subklewe M., Aljurf M., et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood*. 2023;142(10):865–877. doi: 10.1182/blood.2023020578
5. Rejeski K., Perez A., Sesques P., et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138(24):2499–2513. doi: 10.1182/blood.2020010543
6. Cordeiro A., Bezerra E.D., Hirayama A.V., et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):26–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.003
7. Dos Santos D.M.C., Tix T., et al. Infections Drive Non-Relapse Mortality Following CAR-T Therapy across Disease Entities and CAR Products - a Meta-Analysis of Clinical Trials and Real-World Studies. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):1064. doi: 10.1182/blood-2023-187516
8. Rejeski K., Greco R., Onida F., et al. An International Survey on Grading, Diagnosis, and Management of Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity (ICAHT) Following CAR T-cell Therapy on Behalf of the EBMT and EHA. *Hemisphere*. 2023;7(5):e889. doi: 10.1097/H59.0000000000000889
9. Saleem K., Franz J., Klem M.L., et al. Second primary malignancies in patients with haematological cancers treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2022;9(12):e906–e918. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00289-7
10. Miller P.G., Sperling A.S., Brea E.J., et al. Clonal hematopoiesis in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Adv*. 2021;5(15):2982–2986. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004554
11. Teipel R., Kroschinsky F., Kramer M., et al. Prevalence and variation of CHIP in patients with aggressive lymphomas undergoing CD19-directed CAR T-cell treatment. *Blood Adv*. 2022;6(6):1941–1946. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005747
12. Weeks L.D., Ebert B.L. Causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Blood*. 2023;142(26):2235–2246. doi: 10.1182/blood.2023022222
13. Kitamura W., Asada N., Naoi Y., et al. Bone marrow microenvironment disruption and sustained inflammation with prolonged hematologic toxicity after CAR T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2023;202(2):294–307. doi: 10.1111/bjh.18747
14. Leimkühler N.B., Schneider R.K. Inflammatory bone marrow microenvironment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):294–302. doi: 10.1182/hematology.2019000045
15. Juluri K.R., Wu Q.V., Voutsinas J., et al. Severe cytokine release syndrome is associated with hematologic toxicity following CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 2022;6(7):2055–2068. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004142
16. Rejeski K., Perez A., Iacoboni G., et al. The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL. *J Immunother Cancer*. 2022;10(5):e004475. doi: 10.1136/jitc-2021-004475
17. Curtis B.R. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):187–193. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.187
18. Barreto J.N., Bansal R., Hathcock M.A., et al. The impact of granulocyte colony stimulating factor on patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Am J Hematol*. 2021;96(10):E399–E402. doi: 10.1002/ajh.26313

19. Liévin R, Di Blasi R, Morin F, et al. Effect of early granulocyte-colony-stimulating factor administration in the prevention of febrile neutropenia and impact on toxicity and efficacy of anti-CD19 CAR-T in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(3):431–439. doi: 10.1038/s41409-021-01526-0
20. Miller K.C., Johnson P.C., Abramson J.S., et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on toxicities after CART cell therapy for lymphoma and myeloma. *Blood Cancer J.* 2022;12(10):146. doi: 10.1038/s41408-022-00741-2
21. Jain T., Knezevic A., Pennisi M., et al. Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *Blood Adv.* 2020;4(15):3776–3787. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002509
22. Rejeski K., Burchert A., Iacoboni G., et al. Safety and feasibility of stem cell boost as a salvage therapy for severe hematotoxicity after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2022;6(16):4719–4725. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007776
23. Gagelmann N., Wulf G.G., Duell J., et al. Hematopoietic stem cell boost for persistent neutropenia after CAR T-cell therapy: a GLA/DRST study. *Blood Adv.* 2023;7(4):555–559. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008042
24. Mohan M., Szabo A., Patwari A., et al. Autologous stem cell boost improves persistent immune effector cell associated hematotoxicity following BCMA directed chimeric antigen receptor T (CAR) cell therapy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(5):647–652. doi: 10.1038/s41409-024-02233-2
25. Drillet G., Lhomme F., De Guibert S., et al. Prolonged thrombocytopenia after CAR T-cell therapy: the role of thrombopoietin receptor agonists. *Blood Adv.* 2023;7(4):537–540. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008066

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.013>



Enass Abdul Kareem Al-Saadi  
College of Medicine, University of Karbala, Karbala, Iraq

# An Analysis of 100 Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in Kerbala, Iraq: A Comprehensive Immunophenotypic and Genetic Study

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 15.04.2026

Accepted: 29.05.2026

Contacts: inas.a@uokerbala.edu.iq

## Abstract

**Introduction.** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia in adults. It is caused by the buildup of mature but dysfunctional B-lymphocytes in the blood, bone marrow, and lymphoid organs.

**Purpose.** This study examines immunophenotypic markers (CD5, CD19, CD38, LAIR1) and genetic changes (17p, 11q, 13q deletions) in a group of CLL patients from Kerbala, Iraq. Flow cytometry using BD/FACS LYRICS and FISH was performed, and the results from the lab were compared to the clinical findings.

**Materials and methods.** This retrospective study evaluated 100 treatment-naïve CLL patients diagnosed at Al-Mujtaba Hospital for Hematological Diseases and Bone Marrow Transplantation. The diagnosis was confirmed following the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) criteria, immunophenotypic confirmation via flow cytometry.

**Results.** The most recent study found that 68% of patients had elevated LAIR1, which is linked to rapid disease progression ( $p < 0.001$ ). Additionally, 17p deletion (18%) combined with CD38+ was associated with worse survival (median PFS: 14 months). A new high-risk profile was identified: CD38+/LAIR1+/17p del (3-year OS: 42%).

**Conclusion.** This study shows that LAIR1 and 17p deletion are crucial for predicting outcomes in Iraqi CLL patients.

**Keywords:** CLL, immunophenotyping, 17p deletion, LAIR1, CD38

Энас Абдул Карим Аль-Саади  
Медицинский колледж, Университет Кербелы, Кербела, Ирак

## Анализ данных 100 пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом в Кербеле, Ирак: комплексное иммунофенотипическое и генетическое исследование

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 15.04.2026

Принята: 29.05.2026

Контакты: inas.a@uokerbala.edu.iq

### Резюме

---

**Введение.** Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – наиболее распространенный тип лейкомии у взрослых. Он вызывается накоплением зрелых, но дисфункциональных В-лимфоцитов в крови, костном мозге и лимфоидных органах.

**Цель.** В данном исследовании изучаются иммунофенотипические маркеры (CD5, CD19, CD38, LAIR1) и генетические изменения (делеции 17p, 11q, 13q) в группе пациентов с ХЛЛ из Кербелы, Ирак. Была проведена проточная цитометрия с использованием BD/FACS LYRICS и FISH, а результаты лабораторных исследований сравнивались с клиническими данными.

**Материалы и методы.** В этом ретроспективном исследовании были оценены данные 100 пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения, которым был поставлен диагноз в больнице гематологических заболеваний и трансплантации костного мозга Аль-Муджтаба. Диагноз был подтвержден в соответствии с критериями Международного рабочего совещания по хроническому лимфоцитарному лейкозу (IWCLL), а также иммунофенотипически подтвержден с помощью проточной цитометрии.

**Результаты.** В последнем исследовании было установлено, что у 68% пациентов наблюдался повышенный уровень LAIR1, что связано с быстрым прогрессированием заболевания ( $p < 0,001$ ). Кроме того, делеция 17p (18%) в сочетании с CD38+ была связана с худшей выживаемостью (медиана выживаемости без прогрессирования 14 месяцев). Был выявлен новый профиль высокого риска: CD38+/LAIR1+/делеция 17p (3-летняя общая выживаемость 42%).

**Заключение.** Данное исследование показывает, что LAIR1 и делеция 17p имеют решающее значение для прогнозирования исходов у иракских пациентов с ХЛЛ.

**Ключевые слова:** ХЛЛ, иммунофенотипирование, делеция 17p, LAIR1, CD38

---

### ■ INTRODUCTION

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia in adults in Western countries, affecting 4 to 5 out of every 100,000 people each year. It is caused by the buildup of mature but dysfunctional B-lymphocytes in the blood, bone marrow,

and lymphoid organs. Most people with this condition are older, with a median age of 70 when they are diagnosed. CLL has a very varied clinical course, with some cases being so mild that they don't need treatment for years and others being so aggressive that they need therapy right away [1, 2].

Immunophenotyping is used to make a diagnosis, but cytogenetic abnormalities and mutational status are used to help choose the best treatment [1]. Targeted therapies like Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors and BCL-2 antagonists have made a big difference in how well patients do [3]. Genetic problems, epigenetic changes, and interactions with the microenvironment that help leukemic cells survive and grow are all part of the etiology [4].

The clinical profile shows that CLL mostly affects older adults, with a small male-to-female ratio of about 1.7:1 [5]. Approximately 25% of patients exhibit no symptoms upon diagnosis, and standard blood tests inadvertently uncover them [6].

Certain immunophenotypes (CD5+/CD19+/CD23+) determine the diagnostic criteria. Recent data highlights both prognostic indicators: CD38: A transmembrane glycoprotein linked to aggressive illness [7], and LAIR1 as an immune checkpoint molecule that suppresses T-cell responses [8]. Genetic anomalies Deletion of 17p (loss of TP53) predicts resistance to chemotherapy [4], but isolated deletion of 13q is associated with a favorable prognosis [9].

Although there are potential regional variations in disease biology, no prior studies have comprehensively evaluated these markers in Iraqi CLL patients. Immunophenotypic markers (CD38, LAIR1), genetic aberrations (17p, 11q deletions), and microenvironment interactions all contribute to the variable clinical behavior of chronic lymphocytic leukemia (CLL) [10].

This underscores the necessity of developing prognostic models capable of forecasting disease progression, treatment timelines, and survival outcomes in this heterogeneous condition. The Rai and Binet staging systems were established in the late 1970s to early 1980s. Patients were categorized into distinct stages according to clinical features and test results. Although these basic staging methods remain in use, additional prognostic indicators are necessary for personalized evaluation. Recent advancements in genomic techniques have enhanced the molecular understanding of CLL, resulting in the emergence of novel prognostic markers [11].

#### **Established prognostic factors:**

- Rai and Binet staging systems (0–III) [12, 13].
- Serum markers ( $\beta$ 2M and HLA class I complex microglobulin, TK) [14, 15].
- IGHV somatic hypermutation status [16].
- TP53 mutations [17, 18].
- Cytogenetic changes in CLL are Del17(p) [ deletions of the short arm of chromosome 17 (del[17p]) [19, 20], deletions in chromosome 11 (11q23) [4, 14], Trisomy 12 [21], PI3K protein [22], NOTCH1 mutations [22, 23] and SF3B1 mutations [24].

CLL treatment has evolved significantly over the past few years, with new drugs like BTK, BCL-2, chemoimmunotherapy and PI3K inhibitors being used [25].

Developing a region-specific predictive model, the interaction between genetic anomalies and surface indicators, and the prevalent immunophenotypes in Iraqi CLL patients are some of the topics covered in this work.

## ■ MATERIALS AND METHODS

### **Patient Selection and Study Design**

This retrospective study evaluated 100 treatment-naïve CLL patients diagnosed at Al-Mujtaba Hospital for Hematological Diseases and Bone Marrow Transplantation, Kerbala, Iraq, between 2022 and 2024. The diagnosis was confirmed following the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) criteria, which include peripheral blood lymphocytosis ( $\geq 5 \times 10^9/L$  B-lymphocytes sustained for  $\geq 3$  months), immunophenotypic confirmation via flow cytometry (CD5+/CD19+/CD23+ with weak surface immunoglobulin).

CLL immunophenotypic analysis by flow cytometry, which is validated by multiple methods. So, the following antibody panel was utilized with a 10-color BD FACS LYRICs flow cytometer:

- B-cell markers include sIgM (weak), CD19, CD20 (dim), and CD23.
- T-cell/NK markers include CD3 (T-cell control) and CD5 (co-expression on B-cells).
- Prognostic indicators: LAIR1 (CD305) and CD38.
- Additional markers include kappa/lambda light chains (which measure clonality), CD43, CD31, CD10 (which excludes other lymphomas), and CD11c (which excludes hairy cell leukemia).

### **Positive threshold values**

These values are obtained by results which promoted 30% of leukemic cells have the CD38 gene and LAIR1 has an expression level of at least 20% (7, 8).

For the purpose of identifying genetic aberrations, fluorescence in situ hybridization (FISH) was carried out on samples of peripheral blood using Vysis probes, which were manufactured by Abbott Molecular: both 17p13 (a loss of TP53) and 11q22.3 (a deletion of ATM), 13q14 and the loss of D13S25 and RB1, and trisomy 12 (the CEP12 probe).

Clinical data collection and follow-up are conducted based on demographics (age, sex, Rai/Binet stage), laboratory parameters (hemoglobin, platelet count, LDH,  $\beta_2$ -microglobulin, and therapy response), and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

### **Inclusion criteria**

- Age  $\geq 18$  years.
- Recently diagnosed, undergoing treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia.
- Readiness to provide informed consent.

### **Exclusion criteria**

- Previous therapy aimed at chronic lymphocytic leukemia (CLL).
- Simultaneous active malignancies.
- Infection with HIV or HTLV-1.

### **Data analysis**

For quantitative data, we used the mean + SD, ranges, percentages, and frequencies tools in SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 26. For qualitative data, we utilized the frequency function. Survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier curve, with comparisons were conducted with the log-rank test. Multivariate

Cox regression analysis was conducted to ascertain independent predictive variables, adjusting for age, stage, CD38, LAIR1, and 17p deletion. A p-value below 0.05 was deemed statistically significant.

## ■ RESULTS

This group of predominantly male CLL patients (median age: 62 years) had a statistically significant number of advanced-stage illnesses (Rai III–IV: 23% [p-value<0.001], Binet C: 22% [p-value=0.002]). Even though universal lymphocytosis confirmed the diagnostic criteria, splenomegaly (47% [p-value=0.04]) and lymphadenopathy (63% [p-value=0.01]) were both prevalent. Because 65% of the people were male, the sex distribution was not statistically significant (p-value=0.12) (Table 1).

Flow cytometry showed that CD5 and CD19 were expressed in all cells (100%). There was a strong link between the level of LAIR1 (68%) and the condition of the sickness (p<0.001), as well as the level of CD28 (42%; p=0.003). There was a lot of CD23 expression (92%), but it wasn't statistically significant (p=0.21). IgM expression was low (38%; p=0.08), although the number of people with Stage C illness (88%) did not have a statistically significant relationship (p=0.15) (Table 2).

**Table 1**  
**Patient characteristics**

Parameter	%	p-value
Median Age	62 years (45–80)	–
Sex (male : female)	65:35	0.12
<b>Rai Stage</b>		
Stage 0 (low risk)	32	–
Stage I–II (intermediate)	45	0.03
Stage III–IV (high risk)	23	<0.001
<b>Binet Stage</b>		
Stage A	40	–
Stage B	38	0.08
Stage C	22	0.002
Lymphocytosis ( $\geq 5 \times 10^9/L$ )	100	–
Splenomegaly	47	0.04
Lymphadenopathy	63	0.01

**Table 2**  
**Expression of principal immunophenotypic markers**

Parameter	%	p-value of disease status
CD 5	100	–
CD 19	100	–
CD 23	92	0.21
CD 28	42	0.003
LAIR1	68	<0.001
slgM	38	0.08
Stage C	88	0.15

**Table 3**  
**Prevalence of cytogenetic abnormalities by FISH**

Genetic Abnormality	%	OS (months)	PFS (months)	p-value
17p deletion (TP53 loss)	18	28	14	<0.001
11q deletion (ATM loss)	22	42	22	0.01
13q deletion (sole)	35	None	60	0.002
Trisomy 12	15	55	36	0.08
Normal FISH	10	72	48	–

**Table 4**  
**Comparison high-risk with low-risk**

Parameter	High-risk (n=12)	Low-risk (n=35)	p-value of disease status
3-Year OS (%)	42%	89%	<0.001
Median PF	14	48	
Treatment failure	83%	12%	

Note: high-risk: CD38+/LAIR1+/17p del, low-risk: CD38-/LAIR1-/normal FISH.

FISH testing showed that 18% of patients had a deletion on 17p (TP53 loss), which was linked to a worse prognosis (OS: 28 months, PFS: 14 months [p-value<0.001]). The 11q deletion (22%) similarly indicated bad results (overall survival: 42 months, progression-free survival: 22 months [p-value=0.01]). The solitary 13q deletion was the most common problem, affecting 35% of people. It was linked to a 60-month progression-free survival rate [p-value=0.002]. Trisomy 12 (15%) had an intermediate survival rate that was not statistically significant (overall survival: 55 months, progression-free survival: 36 months; [p-value=0.08]). Patients who did not have chromosomal abnormalities (10%) had a very good chance of surviving (overall survival: 72 months, progression-free survival: 48 months) (Table 3).

Patients with high-risk CLL (n=12) did much worse than patients with low-risk CLL (n=35). This was shown by a lower 3-year overall survival rate (42% vs. 89% [p<0.001]), a shorter median progression-free survival rate (14 vs. 48 months [p<0.001]), and a higher rate of treatment failure (83% vs. 12% [p<0.001]). BTK inhibitors improved progression-free survival in people with 17p deletions (p=0.02), however chemoimmunotherapy didn't work in 83% of high-risk individuals. These results support risk-stratified therapy methods and support personalized treatments for illnesses with a high hereditary risk (Table 4).

## ■ DISCUSSION

The progressive proliferation and accumulation of mature lymphocytes that are functionally incompetent are the hallmarks of CLL, a monoclonal disorder. In the image below, the histologic sample illustrates the morphology of these lymphocytes [26]. CLL is the most prevalent form of leukemia for adults in Western countries. It is not uncommon for patients to succumb to complications from CLL within a few years of their diagnosis; however, the majority of patients survive for a minimum of five years [27].

In order to diagnose CLL, it is necessary to conduct a microscopic examination of the peripheral blood and a flow cytometry analysis of the lymphocytes to confirm clonality

and molecular expression [1]. A modest blood sample is sufficient to perform both procedures [28]. A flow cytometer instrument is capable of analyzing the expression of molecules on individual cells. This necessitates the utilization of specific antibodies that target fluorescent markers on cell-surface molecules that exhibit recognition by the instrument [29]. In CLL, the lymphocytes are genetically identical due to their descent from the same B cell lineage. CLL cells have the ability to express both conventional B-cell markers, such as CD19 and CD20, and aberrant surface markers, such as CD5 and CD23 [30].

Because of the significant clinical variability of CLL, reliable prognostic markers are essential for directing risk-adapted treatment. Our study offers the first thorough examination of genetic (17p, 11q, 13q deletions) and immunophenotypic (CD38, LAIR1) markers in Iraqi CLL patients, presenting a number of important discoveries with biological and therapeutic ramifications. With male predominance (65%), consistent with global CLL epidemiology [1]. Also, with high-risk Rai stages (III–IV) in 23%, similar to Western cohorts [4].

Our research revealed LAIR1 overexpression in 68% of patients, markedly exceeding the 30–45% documented in European populations (8, 44). This gap may indicate ethnic or microenvironmental variations within Middle Eastern people. LAIR1 (Leukocyte-Associated Immunoglobulin-Like Receptor 1) is an immunological checkpoint protein that suppresses T-cell activation, perhaps facilitating immune evasion in CLL [8]. LAIR1 interaction with collagen in the lymph node microenvironment transmits inhibitory signals that diminish cytotoxic T-cell responses, hence promoting leukemia cell survival [31]. Our findings that LAIR1+ patients exhibited markedly worse progression-free survival (18 vs. 48 months,  $p < 0.001$ ) corroborate recent research indicating LAIR1 as an autonomous predictor of aggressive illness. The findings indicate that LAIR1 testing ought to be integrated into standard CLL prognostication, especially for high-risk individuals [32].

The current study detected 17p deletion in 18% of patients, consistent with global reports [1, 4]. However, the poor survival in our cohort (median OS: 28 months vs. 32–36 months in Western studies) may reflect delayed access to targeted therapies (e.g., BTK inhibitors) in Iraq. Notably, CD38+/17p del patients had the worst outcomes (3-year OS: 42%), reinforcing the concept that CD38 amplifies B-cell receptor (BCR) signaling, exacerbating TP53-deficient CLL aggressiveness [7, 33]. This synergy has been reported in prior studies, as in CLL4 trial showed that 17p del patients had a median PFS of <12 months with chemoimmunotherapy [34], similar to our cohort (14 months). Also, RESONATE-2 study confirmed that ibrutinib improves outcomes in 17p del patients, supporting our recommendation for first-line BTK inhibitors in this subgroup [35].

Although there have been advancements in the biology of CLL, CD38 is still a strong prognostic marker; our cohort had a positivity rate of 42%, whereas Western studies have found a positivity rate of 30–50% [7, 36]. According to study by Ten Hacken and Burger, CD38 is involved in BCR activation and microenvironment interactions; hence, CD38+ patients exhibited higher Rai stages ( $p = 0.003$ ) and worse PFS [37]. Also, it's found that CD38+ CLL cells have elevated NF- $\kappa$ B activation, which promotes survival, according to recent single-cell RNA sequencing studies [38]. Especially in low-resource areas where FISH would not be easily accessible, our data suggest keeping CD38 in risk categorization models.

The results of our FISH research indicated a number of outcomes with a variety of objectives. Similar to Western cohorts [9], 13q deletion accounts for 35% of cases and is related with positive outcomes (median progression-free survival: 60 months). In addition, there is a 22 percent deletion of 11q, which is slightly greater than the 15–18 percent that was observed in the United States [4]. This may be related to regional genetic variances. Based on a previous study, trisomy 12 (15%) is considered to be within the expected ranges and has an intermediate prognosis [39]. Therefore, ten percent of patients showed normal FISH, which is a lower proportion than in European studies (20–25%) (9). This indicates that there may be undiscovered mutations (such as NOTCH1 and SF3B1) that require next-generation sequencing in subsequent research.

Our data observed a new high-risk subgroup consisting of 12% of patients who had CD38+/LAIR1+/17p del alleles and had a three-year overall survival rate of only 42%. Emerging research suggests that combined immunogenetic indicators perform better than separate abnormalities [40]. There were reports of findings that were comparable in the outcomes. The MDACC 2019 cohort found CD38+/TP53mut combination had the shortest median overall survival (3.1 years), highlighting the need for alternative treatment strategies like BTKi/BCL2i-based regimens for high-risk patients [1].

Another study is conducted a study group analysis and showed that patients with 17p del/CD38+ had a 5-year survival rate of less than 30%. In this extremely high-risk cohort, these findings highlight the importance of utilizing alternative medicines such as venetoclax combined with anti-CD20 chemotherapy [34].

Limitations in our study are observed. First is a retrospective, single-center design (prospective validation is required). Second, there is insufficient information on IGHV mutations; future research should incorporate molecular profiling. Last but not least, a small group of 12 high-risk individuals. Therefore, collaborating at multiple locations could strengthen the statistics.

## ■ CONCLUSION

Our work shows that Iraqi CLL patients have unique immunophenotypic (LAIR1, CD38) and genetic (17p del) patterns. These patterns can help doctors figure out how to best treat these patients and how to lower their risk. These results show how important it is to do CLL research in specific areas to get the best results for groups that aren't well represented.

---

## ■ REFERENCES

1. Hallek M, Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(25):2745–60.
2. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. *Journal of clinical and experimental hematopathology*. 2020;60(4):146–58.
3. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., Flinn I.W., Burger J.A., Blum K.A., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(1):32–42.
4. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., Leupolt E., Kröber A., Bullinger L., et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(26):1910–6.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2023;73(1).
6. Eichhorst B., Ghia P. EHA endorsement of ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of chronic lymphocytic leukemia. *LWW*. 2021. p. e520.
7. Damle R.N., Wasil T., Fais F., Ghiotto F., Valetto A., Allen S.L., et al. Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia: Presented in part at the 40th Annual Meeting of The American Society of Hematology, held in Miami Beach, FL, December 4–8, 1998. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;94(6):1840–7.

8. Meyaard L. The inhibitory collagen receptor LAIR-1 (CD305). *Journal of Leucocyte Biology*. 2008;83(4):799–803.
9. Oscier D.G., Rose-Zerilli M.J., Winkelmann N., Gonzalez de Castro D., Gomez B., Forster J., et al. The clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(3):468–75.
10. Al-Kzayer LaFy, Saeed R.M., Ghali H.H., Tanaka M., Al-Jadiry M.F., Faraj S.A., et al. Comprehensive genetic analyses of childhood acute leukemia in Iraq using next-generation sequencing. *Translational Pediatrics*. 2023;12(5):827.
11. Braish J., Cerchione Z., Ferrajoli A. An overview of prognostic markers in patients with CLL. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1371057.
12. Binet J., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguet H., Goasguen J., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206.
13. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P., Chanana A.D., Levy R.N., Pasternack B.S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219–34.
14. Parikh S.A., Shanafelt T.D. (eds) Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in oncology*. 2016: Elsevier.
15. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute – Working Group 1996 guidelines. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(12):5446–56.
16. Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A., Oscier D.G., Stevenson F.K. Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;94(6):1848–54.
17. Cortese D., Sutton L.A., Cahill N., Smedby K., Geisler C., Gunnarsson R., et al. On the way towards a 'CLL prognostic index': focus on TP53, BIRC3, SF3B1, NOTCH1 and MYD88 in a population-based cohort. *Leukemia*. 2014;28(3):710–3.
18. Catherwood M.A., Gonzalez D., Donaldson D., Clifford R., Mills K., Thornton P. Relevance of TP53 for CLL diagnostics. *Journal of clinical pathology*. 2019;72(5):343–6.
19. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Busch R., Mayer J., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1164–74.
20. Seiffert M., Dietrich S., Jethwa A., Glimm H., Lichter P., Zenz T. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(6):1023–31.
21. Autore F., Strati P., Laurenti L., Ferrajoli A. Morphological, immunophenotypic, and genetic features of chronic lymphocytic leukemia with trisomy 12: a comprehensive review. *Haematologica*. 2018;103(6):931.
22. Thompson P.A., Tam C.S., O'Brien S.M., Wierda W.G., Stingo F., Plunkett W., et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(3):303–9.
23. Rossi D., Rasi S., Fabbri G., Spina V., Fangazio M., Forconi F., et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(2):521–9.
24. Rossi D., Bruscazzin A., Spina V., Rasi S., Khiabani H., Messina M., et al. Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(26):6904–8.
25. Bewarder M., Stilgenbauer S., Thurner L., Kaddu-Mulindwa D. Current treatment options in CLL. *Cancers*. 2021;13(10):2468.
26. Nabhan C., Rosen S.T. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *Jama*. 2014;312(21):2265–76.
27. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American journal of hematology*. 2021;96(12):1679–705.
28. Didehban S., Jafari E., Hosseini A., Esmaili P.K. Evaluation of the Findings of Peripheral Blood Smear, Bone Marrow Aspiration and Biopsy, Iron Storage, and Immunophenotype in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Iranian Journal of Pathology*. 2024;19(2):152.
29. Cossarizza A., Chang H.D., Radbruch A., Abrignani S., Addo R., Akdis M., et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies. *European journal of immunology*. 2021;51(12):2708–3145.
30. Strati P., Jain N., O'Brien S. (eds) *Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; 2018: Elsevier.
31. Perbellini O., Falisi E., Giaretta I., Boscaro E., Novella E., Facco M., et al. Clinical significance of LAIR1 (CD305) as assessed by flow cytometry in a prospective series of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(5):881.
32. Vijver S.V., Singh A., Mommers-Elshof E.T., Meeldijk J., Copeland R., Boon L., et al. Collagen fragments produced in cancer mediate T cell suppression through leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor 1. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:733561.
33. Pascoal Ramos M.I., van der Vliet M., Meyaard L. Inhibitory pattern recognition receptors: lessons from LAIR1. *Nature Reviews Immunology*. 2025:1–14.
34. Burger J.A., Landau D.A., Taylor-Weiner A., Bozic I., Zhang H., Sarosiek K., et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nature communications*. 2016;7(1):11589.
35. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J., Coutre S., Seymour J.F., Munir T., et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The lancet oncology*. 2016;17(6):768–78.
36. Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M., Robak T., Owen C., Ghia P., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(25):2425–37.
37. Ibrahim S., Keating M., Do K-A., O'Brien S., Huh Y.O., Jilani I., et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(1):181–6.
38. Ten Hacken E., Burger J.A. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2016;1863(3):401–13.
39. Wang L., Brooks A.N., Fan J., Wan Y., Gambe R., Li S., et al. Transcriptomic characterization of SF3B1 mutation reveals its pleiotropic effects in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer cell*. 2016;30(5):750–63.
40. Puente X.S., Beà S., Valdés-Mas R., Villamor N., Gutiérrez-Abril J., Martín-Subero J.I., et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015;526(7574):519–24.



Гринкевич М.В.✉, Жданович В.Н.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

## Клинико-патологические предикторы результатов лечения колоректального рака ободочной кишки: анализ 100 клинических наблюдений

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста – Гринкевич М.В.; статистическая обработка данных, анализ результатов, редактирование статьи – Жданович В.Н. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Подана: 30.11.2025

Принята: 22.05.2026

Контакты: msanina17@mail.ru

### Резюме

**Введение.** Колоректальный рак ободочной кишки остается одной из наиболее значимых онкологических патологий, характеризующейся вариабельностью клинического течения и исходов, которые не всегда коррелируют с общепринятыми прогностическими параметрами.

**Цель.** Провести ретроспективный анализ клинико-патологических характеристик и непосредственных исходов у 100 пациентов с колоректальным раком ободочной кишки, пролеченных в условиях хирургического стационара.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое исследование на базе хирургического отделения. Проанализированы данные 100 последовательных пациентов с верифицированным диагнозом аденокарциномы ободочной кишки за период с января 2024 по сентябрь 2025 г. Оценивались локализация опухоли, стадия по TNM, вид лечения и исходы госпитализации.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $65,3 \pm 8,7$  года. Выявлен парадокс краткосрочных исходов: процент благоприятных исходов был больше у пациентов с IV стадией после паллиативных операций (75,9%) по сравнению с пациентами со стадиями II–III после радикального лечения (65,2%). Ключевым фактором, ухудшающим исходы радикального лечения, стали послеоперационные осложнения, частота которых составила 18,8%, а летальность в этой подгруппе была достоверно выше (11,1% против 2,6%,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Непосредственный успех лечения рака ободочной кишки в условиях стационара в значительной степени определяется не столько распространенностью опухолевого процесса, сколько технической успешностью хирургического вмешательства и отсутствием тяжелых послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, ободочная кишка, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения, паллиативная помощь, ретроспективный анализ

Grinkevich M., Zhdanovich V.  
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

# Clinicopathological Predictors of Treatment Outcomes in Colorectal Cancer of the Colon: an Analysis of 100 Clinical Cases

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept and design, data collection and processing, manuscript drafting – Grinkevich M.; statistical data processing, analysis and interpretation of results, manuscript editing – Zhdanovich V. All authors approved the final version of the manuscript prior to submission.

Submitted: 30.11.2025

Accepted: 22.05.2026

Contacts: msanina17@mail.ru

## Abstract

**Introduction.** Colorectal cancer of the colon remains one of the most significant oncological pathologies, characterized by variability in clinical presentation and outcomes that do not always correlate with established prognostic parameters.

**Purpose.** To conduct a retrospective analysis of clinicopathological characteristics and immediate outcomes in 100 patients with colorectal cancer of the colon treated in a surgical hospital setting.

**Materials and methods.** A retrospective single-center study was conducted based on a surgical department. Data from 100 consecutive patients with a verified diagnosis of colon adenocarcinoma for the period from January 2024 to September 2025 were analyzed. Tumor location, TNM stage, type of treatment, and hospitalization outcomes were assessed.

**Results.** The mean patient age was  $65.3 \pm 8.7$  years. A paradox of short-term outcomes was revealed: the percentage of favorable outcomes was higher in patients with stage IV disease after palliative operations (75.9%) compared to patients with stages II–III after radical treatment (65.2%). Postoperative complications were a key factor worsening the outcomes of radical treatment, with a frequency of 18.8%, and mortality in this subgroup was significantly higher (11.1% vs. 2.6%,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The immediate success of treatment for colon cancer in a hospital setting is largely determined not so much by the prevalence of the tumor process as by the technical success of the surgical intervention and the absence of severe postoperative complications.

**Keywords:** colorectal cancer, colon, surgical treatment, postoperative complications, palliative care, retrospective study

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак ободочной кишки сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире и в Республике Беларусь [1, 2, 16]. Современные подходы к лечению, включающие радикальную хирургию,

неoadъювантную и адъювантную терапию, позволяют достичь хороших отдаленных результатов, особенно на ранних стадиях [4, 7, 10, 11]. Однако значительная часть пациентов с раком ободочной кишки впервые обращается за помощью уже с осложненными формами заболевания [3, 5, 14]. Прогноз в таких случаях определяется не только стадией опухолевого процесса по TNM, но и тяжестью самого осложнения (непроходимость, перфорация, кровотечение), а также безопасностью и эффективностью выполненного хирургического вмешательства [6, 13, 21, 24]. Наблюдаются клинические ситуации, когда пациенты с диссеминированным процессом в ободочной кишке после паллиативных операций демонстрируют удовлетворительный краткосрочный исход, в то время как пациенты с потенциально курабельным заболеванием сталкиваются с тяжелыми послеоперационными осложнениями, сводящими на нет преимущества радикального вмешательства [8, 12, 18, 20].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести ретроспективный анализ клинико-патологических характеристик и непосредственных исходов у 100 пациентов с колоректальным раком ободочной кишки, пролеченных в условиях хирургического стационара, с акцентом на влияние осложнений заболевания и хирургического лечения на конечный результат.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### **Дизайн исследования и пациенты**

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование на базе хирургического отделения. В исследование включены 100 последовательных пациентов с верифицированным диагнозом «аденокарцинома ободочной кишки», находившихся на лечении в период с января 2024 по сентябрь 2025 г. Анализировались обезличенные данные выписных эпикризов, протоколов исследований (КТ, УЗИ, эндоскопических, патогистологических).

Критерии включения:

- гистологически верифицированный диагноз «аденокарцинома ободочной кишки»;
- наличие полной медицинской документации, включая данные о проведенном лечении и исходе госпитализации.

Критерии исключения:

- неполнота медицинской документации;
- наличие синхронных злокачественных новообразований другой локализации.

### **Методы исследования**

Стадирование заболевания проводилось по классификации TNM 8-го издания (UICC). Оценивались локализация опухоли в ободочной кишке, стадия заболевания, наличие и характер осложнений колоректального рака при поступлении, вид выполненного хирургического лечения, наличие послеоперационных осложнений [18, 20]. Исход госпитализации классифицировался как благоприятный (выписка с улучшением/выздоровлением) и неблагоприятный (выписка без улучшения, перевод в другое отделение для продолжения лечения осложнений, летальный исход).

### Статистический анализ

Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Python 3.8 с библиотеками pandas и scipy.stats. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса или точный критерий Фишера. Рассчитывались отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

### Демографические и клиничко-патологические характеристики

Общая характеристика 100 пациентов представлена в таблице. Средний возраст пациентов составил  $65,3 \pm 8,7$  года. В исследовании преобладали мужчины (65%). На стадии II и III пришлось 82% случаев, в то время как метастатический рак (стадия IV) был диагностирован у 10% пациентов. По локализации в ободочной кишке преобладало левостороннее поражение (65% в сумме). Подавляющее большинство пациентов имели сопутствующую патологию.

### Анализ исходов лечения

Проведенный анализ краткосрочных исходов лечения выявил, что наибольший процент благоприятных исходов наблюдался в группе пациентов с IV стадией рака ободочной кишки, которым выполнялись паллиативные хирургические вмешательства (75,9%). В группе пациентов со стадиями II–III, перенесших радикальные операции, этот показатель был ниже (65,2%). Ключевым фактором, нивелирующим преимущества радикального лечения, стало развитие послеоперационных осложнений. Летальность в группе с послеоперационными осложнениями была достоверно выше и составила 11,1% против 2,6% в группе без осложнений ( $p < 0,05$ ).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные подтверждают существование парадоксальных клинических ситуаций при раке ободочной кишки, когда пациенты с распространенным процессом демонстрируют лучшую краткосрочную выживаемость после паллиативных

### Демографические и клиничко-патологические характеристики пациентов с раком ободочной кишки (n=100)

#### Demographic and clinicopathological characteristics of patients with colon cancer (n=100)

Параметр	Значение	%
Пол:		
■ мужской	65	65,0
■ женский	35	35,0
Средний возраст (лет)	$65,3 \pm 8,7$	
Стадия по TNM (8-е изд.):		
■ I	8	8,0
■ II	37	37,0
■ III	45	45,0
■ IV	10	10,0
Локализация в ободочной кишке:		
■ правосторонняя	35	35,0
■ левосторонняя	45	45,0
Ректосигмоидный отдел	20	20,0

вмешательств по сравнению с пациентами с локальными формами, но развившими тяжелые послеоперационные осложнения [8, 9].

Объяснением данного феномена служит различие целей лечения. У пациентов с IV стадией рака ободочной кишки паллиативная операция была направлена на решение конкретного жизнеугрожающего осложнения [20]. Успешное достижение этой цели закономерно трактовалось как благоприятный исход в рамках данной госпитализации. В то же время обширное радикальное вмешательство на ободочной кишке само по себе является значительным фактором риска развития осложнений, что может нивелировать его долгосрочные онкологические преимущества в контексте краткосрочных исходов [17, 19]. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, указывающих на послеоперационные осложнения как на независимый фактор ухудшения онкологической выживаемости при раке ободочной кишки [22, 23].

## ■ ВЫВОДЫ

1. На репрезентативной выборке в 100 пациентов подтверждено, что более половины случаев рака ободочной кишки диагностируется в осложненной форме, требующей неотложной хирургической помощи [3, 6], при этом выявлены различия в право- и левосторонней локализации опухолей [15].
2. Выявлен парадокс краткосрочных исходов при раке ободочной кишки: процент благоприятных исходов был больше у пациентов с IV стадией после паллиативных операций по сравнению с пациентами со стадиями II–III после радикального лечения.
3. Проведенный анализ позволяет считать послеоперационные осложнения одним из значимых факторов, ассоциированных с менее благоприятными исходами после радикального лечения рака ободочной кишки [18, 23].
4. Полученные данные свидетельствуют о важности комплексного подхода, при котором достижение онкологической радикальности дополняется безусловным вниманием к качеству технического выполнения хирургического вмешательства для оптимизации общих результатов лечения [18, 24].

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Huang Z.S., Wu J.W., Li Y., et al. Effect of sidedness on survival among patients with early-stage colon cancer: a SEER-based propensity score matching analysis. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):127. doi:10.1186/s12957-021-02240-3
2. Sun R., Zhang G., Sun X., et al. Comparing the techniques and outcomes of laparoscopic transverse colectomy to laparoscopic hemicolectomy in mid-transverse colon cancer resection. *Front Surg.* 2023;9:1012947. doi:10.3389/fsurg.2022.1012947
3. Cosmin N., Bogdan A.S., Tudor A., et al. Emergency Treatment of Transverse Colon Cancer. In: *Current Topics in Colorectal Surgery. IntechOpen.* 2021. doi:10.5772/intechopen.98765
4. Song S., Wang J., Zhou H., et al. Poorer Survival in Patients with Cecum Cancer Compared with Sigmoid Colon Cancer. *Medicina (Kaunas).* 2022;59(1):45. doi:10.3390/medicina59010045
5. Mangone L., Pinto C., Mancuso P., et al. Colon cancer survival differs from right side to left side and lymph node harvest number matter. *BMC Public Health.* 2021;21(1):906. doi:10.1186/s12889-021-10746-4
6. Dutta A., Pratiti R., Kalantary A., et al. Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Current Situation and Screening in North and Central Asian Countries. *Cureus.* 2023;15(1):e33424. doi:10.7759/cureus.33424
7. Jaruathai S., Santidamrongkul A., Wiwitkeyoonwong J., et al. The Impact of Colon Cancer Sites on Survival Rates after Curative Resection and Adjuvant Chemotherapy: A Single Center Study. *Asian Pac J Cancer Care.* 2022;7(4):615–620. doi:10.31557/apjcc.2022.7.4.615
8. Zenger S., Gurbuz B., Can U., et al. Mid-transverse Location in Primary Colon Tumor: A Poor Prognostic Factor? *Dis Colon Rectum.* 2022;65(6):817–826. doi:10.1097/DCR.0000000000002083
9. Jiang Y., Zou Z., Zhang Z., et al. Long-term outcomes of radical surgery for transverse colon cancer staged from I to IIIC. *Cancer Manag Res.* 2020;12:13043–13049. doi:10.2147/CMAR.S287654

10. Pericay C., Montagut C., Reina J.J., et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the adjuvant treatment of colon cancer (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024;26(11):2812–2825. doi:10.1007/s12094-024-03559-5
11. Lin B.R., Lin Y.L., Lai H.S., et al. Overall survival of stage III colon cancer with only one lymph node metastasis is independently predicted by preoperative carcinoembryonic antigen level and lymph node sampling status. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137053. doi:10.1371/journal.pone.0137053
12. Molina-Cerrillo J., San Román M., Pozas J., et al. BRAF mutated colorectal cancer: New treatment approaches. *Cancers.* 2020;12(6):1571. doi:10.3390/cancers12061571
13. Roberto M., Arrivi G., Lo Bianco F., et al. Evaluation of prognostic factors for survival in transverse colon cancer. *Cancers.* 2020;12(9):2457. doi:10.3390/cancers12092457
14. Abe S., Kawai K., Nozawa H., et al. Clinical impact of primary tumor sidedness and sex on unresectable post-recurrence survival in resected pathological stage II–III colorectal cancers: a nationwide multicenter retrospective study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):486. doi:10.1186/s12885-022-09615-z
15. Kim Y., Kim M.K., Lee S. A comparative genomic analysis of left-and right-sided colon cancer using real-world data from the AACR project GENIE BPC dataset. *Am J Cancer Res.* 2025;15(9):4182.
16. Jiang Y., Yuan H., Li Z., et al. Global pattern and trends of colorectal cancer survival: a systematic review of population-based registration data. *Cancer Biol Med.* 2021;19(2):175–186. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0634
17. Pashkov D.V., Venina A.R., Ivantsov A.O., et al. Microsatellite-unstable colorectal cancer in elderly patients: clinical features and the role of immunodeficiency. *Siberian oncology journal.* 2020;19(1):31–39. doi:10.21294/1814-4861-2020-19-1-31-39
18. Kaminskij Yu.D., Kulikov E.P., Botov A.V., et al. Possibilities of surgical treatment of locally advanced colon cancer. *Bulletin of the N.I. Pirogov national medical and surgical center.* 2024;19(3):159–161. doi:10.25881/20728255\_2024\_19\_3\_159
19. Korolev P.A., Sidorov D.V., Lozhkin M.V., et al. Multivisceral resections in the treatment of colon cancer. *Oncology.P.A. Gertzen journal.* 2018;7(4):46–51. doi:10.17116/onkolog20187446
20. Yakimenko Ya., Kutukov V., Bogomolov D., et al. Difficulties in surgical treatment of colon cancer. *Caspian bulletin of medicine and pharmacy.* 2024;5(3):41–45. doi: 10.17021/2712-8164-2024-3-41-45
21. Natanson M.A. Risk factors and screening for colon cancer. *General practice doctor's reference book.* 2024;5:6–15. doi:10.33920/med-10-2405-01
22. Sagakyants A.B., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., et al. Major and minor populations of lymphocytes: local features in different stages of colon cancer. *South Russian Journal of Oncology.* 2023;4(1):34–42. doi:10.37748/2686-9039-2023-4-1-4
23. Bykasov S.A., Sidorov D.V., Lozhkin M.V., et al. Results of D3 lymph node dissection in colon cancer. *Oncology.P.A. Gertzen journal.* 2020;9(2):9–15. doi:10.17116/onkolog202090219
24. Patalyak S.V., Sinyansky L.E. Molecular-biological and morphological predictors of colon cancer outcome. *International journal of humanities and natural sciences.* 2023;11–3(86):74–76. doi:10.24412/2500-1000-2023-11-3-74-76



Хайитов А.А.<sup>1</sup>✉, Мадашева А.Г.<sup>1</sup>, Нормурадов Н.А.<sup>1</sup>, Нарзуллаев И.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

<sup>2</sup> Университет Альфраганус, Ташкент, Узбекистан

## Состояние системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с раком гортани в до- и послеоперационном периоде

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование – Хайитов А.А.; сбор материала – Мадашева А.Г.; обработка – Нормурадов Н.А.; написание текста – Нарзуллаев И.Д.

Подана: 25.02.2026

Принята: 22.04.2026

Контакты: luna1088@mail.ru

### Резюме

**Введение.** Исследование системы гемостаза при онкопатологии обусловлено ролью фибринолиза в процессах инвазии и метастазирования. Особую значимость имеет оценка рисков тромботических осложнений, которые вызывают до 7,1% летальных исходов при опухолях головы и шеи.

**Цель.** Провести сравнительный анализ компонентов фибринолиза и маркеров внутрисосудистого свертывания крови для оценки их прогностической значимости в развитии послеоперационных коагулопатий у пациентов с раком гортани.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 45 пациентов с плоскоклеточным раком гортани (II стадия – 13, III стадия – 32 человека). Группу контроля составили 15 здоровых лиц. Оценивали уровни фибриногена, продуктов деградации фибрина (ПДФ/ПРФ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и эуглобулиновый лизис исходно, на 3-и и 7–8-е сутки после операции.

**Результаты.** Установлено, что тяжесть коагулопатии коррелирует со стадией заболевания. При III стадии зафиксирована выраженная гиперфибриногенемия ( $4,3 \pm 0,2$  г/л) и угнетение фибринолиза (лизис  $245 \pm 22$  мин). Выявлена достоверная связь между уровнем ПРФ и наличием регионарных метастазов: у 81,8% пациентов с метастазами уровень ПРФ достигал критических значений (до 500 мкг/мл). Доказано, что патогенетическим триггером «неплазминового» протеолиза является накопление ЦИК. В послеоперационном периоде выявлено критическое окно на 7–8-е сутки, характеризующееся максимальной депрессией фибринолиза (345 мин) и парадоксальным пиком ПРФ ( $198,0 \pm 42,0$  мкг/мл) за счет активации лизосомальных ферментов раны.

**Выводы.** Мониторинг ПРФ и ЦИК позволяет прогнозировать метастатический потенциал опухоли. Сохранение протромботического статуса к концу первой недели после операции обосновывает необходимость пролонгации антикоагулянтной профилактики до 10–14 дней.

**Ключевые слова:** рак гортани, система гемостаза, фибринолиз, продукты расщепления фибриногена, гиперкоагуляция, метастазирование, послеоперационные осложнения, циркулирующие иммунные комплексы

Khayitov A.<sup>1</sup>✉, Madasheva A.<sup>1</sup>, Normuradov N.<sup>1</sup>, Narzullayev I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

<sup>2</sup> Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan

## Dynamics of Fibrinolysis Markers and Risk of Thrombotic Complications in Surgical Treatment of Laryngeal Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** research concept and design, editing – Khayitov A.; material collection – Madasheva A.; processing – Normuradov N.; text writing – Narzullayev I.

Submitted: 25.02.2026

Accepted: 22.04.2026

Contacts: luna1088@mail.ru

### Abstract

**Introduction.** The study of the hemostatic system in oncopathology is driven by the fundamental role of fibrinolysis in tumor invasion and metastasis. Evaluating the risk of thrombotic complications is of particular importance, as they account for up to 7.1% of fatalities in patients with head and neck tumors.

**Purpose.** To conduct a comparative analysis of fibrinolysis components and markers of intravascular blood coagulation in patients with laryngeal cancer to evaluate their prognostic significance in the development of postoperative coagulopathies.

**Materials and methods.** A prospective study included 45 patients with squamous cell laryngeal carcinoma (Stage II – 13, Stage III – 32). The control group consisted of 15 healthy individuals. Fibrinogen, fibrin degradation products (FDP), circulating immune complexes (CIC), and euglobulin lysis time were assessed at baseline, on day 3, and days 7–8 post-surgery.

**Results.** It was found that the severity of coagulopathy correlates with the disease stage. In Stage III, pronounced hyperfibrinogenemia ( $4.3 \pm 0.2$  g/L) and inhibition of fibrinolysis (lysis time  $245 \pm 22$  min) were recorded. A significant correlation was revealed between FDP levels and regional metastasis: in 81.8% of patients with metastases, FDP reached critical values (up to 500 mug/mL). It was proved that CIC accumulation acts as a pathogenic trigger for "non-plasmin" fibrin proteolysis. In the postoperative period, a "critical window" was identified on days 7–8, characterized by maximum fibrinolysis depression (345 min) and a paradoxical FDP peak ( $198.0 \pm 42.0$  mg/mL) due to the activation of lysosomal enzymes in the wound.

**Conclusion.** Monitoring FDP and CIC allows for predicting the metastatic potential of the tumor. The persistence of prothrombotic status by the end of the first postoperative week justifies the extension of anticoagulant prophylaxis to 10–14 days.

**Keywords:** laryngeal cancer, hemostatic system, fibrinolysis, fibrinogen degradation products, hypercoagulation, metastasis, postoperative complications, circulating immune complexes

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы интерес к системе гемостаза при онкопатологии неуклонно растет. Современные исследования подтверждают, что гиперфибриногенемия тесно связана с распространенностью процесса и метастазированием при плоскоклеточном раке гортани [1, 2]. Согласно актуальным представлениям, опухолевые клетки способны активно воздействовать на локальный и системный гемостаз, секретировав специфические протеиназы, в частности активаторы плазминогена [3, 4].

Наряду с ферментативными нарушениями, важную роль в модуляции коагуляционного каскада может играть иммунологическая реактивность организма. Формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их воздействие на эндотелий сосудов способствуют дополнительной активации тромбоцитарного звена и угнетению фибринолиза, что создает условия для формирования микротромбов [5, 6]. Высокая активность активаторов плазминогена инициирует каскад образования коллагенолитических ферментов, что играет ключевую роль в деградации внеклеточного матрикса, напрямую способствуя инвазии опухоли и метастазированию [7, 8]. Таким образом, фибринолитическая система перестает выполнять лишь защитную роль и становится важным звеном в агрессивном росте новообразования [9, 10].

Особую сложность представляет коррекция гемостаза в ходе хирургического лечения. Оперативное вмешательство сопровождается повреждением тканей, из которых в общий кровоток попадает значительное количество тромбопластических и фибринолитических субстанций [11, 12]. Это провоцирует риск развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), проявляющегося в виде критических тромбозов или массивных геморрагий. Статистические данные указывают на то, что до 7,1% летальных исходов среди пациентов с опухолями головы и шеи связаны именно с послеоперационными коагулопатиями и кровотечениями [13, 14].

Несмотря на значимость проблемы, сведения о состоянии различных звеньев фибринолиза конкретно при раке гортани остаются весьма ограниченными. Большинство доступных работ не позволяют сформировать целостное представление о динамике этой высокореактивной системы, особенно в критический послеоперационный период [15]. Кроме того, значительная часть предшествующих исследований базировалась на рутинных методах анализа, которые не обладают достаточной чувствительностью для раннего выявления скрытых нарушений [16, 17].

В связи с этим существует острая необходимость в изучении состояния фибринолиза при раке гортани с применением современных высокочувствительных биохимических тестов. Определение уровня фибриногена, продуктов его деградации, ЦИК и динамики активности компонентов системы позволит не только лучше понять патогенез заболевания, но и разработать более точные критерии для прогнозирования риска метастазирования и выбора тактики антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде [18, 19].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ компонентов фибринолиза и маркеров внутрисосудистого свертывания крови для оценки их прогностической значимости в развитии послеоперационных коагулопатий у пациентов с раком гортани.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 45 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортани (41 мужчина, 4 женщины) в возрасте 17–70 лет. Согласно классификации TNM (8-е изд.), пациенты распределены на две группы: II стадия (T2N0M0) – 13 человек, III стадия (T3N1-2M0) – 32 человека. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Работа одобрена этическим комитетом Самаркандского государственного медицинского университета; от всех участников получено письменное информированное согласие. Критериями исключения служили: предшествующая антикоагулянтная терапия, первичные заболевания крови, острые воспалительные процессы и тяжелая патология печени. В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартную тромбопрофилактику низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия 40 мг / 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки), которая начиналась через 12 часов после завершения операции и продолжалась в течение 5–7 суток. Мониторинг параметров гемостаза выполняли в три этапа: исходно, на 3-и сутки (ранний послеоперационный период) и на 7–8-е сутки (период стабилизации). Объектом исследования служила бедная тромбоцитами плазма, полученная путем центрифугирования (3000 об/мин, 15 мин) венозной крови, взятой натощак с использованием 3,8% цитрата натрия (9:1).

Программа исследования включала определение:

- концентрации фибриногена (модифицированный метод Клаусса);
- фибринолитической активности (ФА) по времени лизиса эуглобулинов (по В.П. Балуде);
- уровня продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) и растворимого фибрина (полуколичественный латекс-тест);
- активности тканевых активаторов плазминогена на фибриновых пластинах (мм<sup>2</sup>);
- уровня ЦИК методом преципитации с ПЭГ-6000 (по Е.Л. Насонову).

Статистическая обработка проведена в программе Statistica 12.0. После проверки нормальности распределения (критерий Шапиро – Уилка) применялись t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ параметров гемостаза у первичных пациентов с раком гортани выявил значимые отклонения, выраженность которых напрямую коррелировала со стадией процесса (табл. 1).

Анализ исходного состояния системы гемостаза выявил у всех обследованных пациентов с раком гортани достоверную гиперфибриногемию. При III стадии заболевания концентрация фибриногена достигала пиковых значений ( $4,3 \pm 0,2$  г/л), что в сочетании с двукратным повышением уровня растворимого фибрина свидетельствует о выраженной системной активации коагуляционного каскада и формировании стабильного предтромботического состояния.

Ключевым прогностическим маркером опухолевой прогрессии выступает уровень продуктов расщепления фибриногена/фибрина (ПРФ). Установлено, что концентрация ПРФ напрямую коррелирует с метастатическим потенциалом: так, при II стадии показатель оставался в пределах нормы, тогда как при III стадии зафиксирован

**Таблица 1**  
**Показатели системы гемостаза у пациентов с раком гортани в зависимости от стадии (M±m)**  
**Table 1**  
**Indicators of the hemostatic system in patients with laryngeal cancer depending on the stage (M±m)**

Показатель	Контроль (n=15)	II стадия (n=13)	III стадия (n=32)
Фибриноген, г/л	2,5±0,1	3,2±0,12	4,3±0,2**
ПРФ, мкг/мл	3,9±0,4	3,9±0,5	124,5±45,0**
ФА (эуглобулиновый лизис)	180±15	145±12*	245±22**
Растворимый фибрин, отн. ед.	1,0	1,4*	2,0**
ЦИК, усл. ед.	45,3±3,2	62,1±4,8*	98,7±8,5**

Примечания: \* p<0,05 в сравнении с контролем; \*\* p<0,01 в сравнении с контролем.

его резкий рост до 124,5±45,0 мкг/мл. Детальный анализ показал, что у 81,8% пациентов с верифицированными метастазами в лимфатические узлы шеи и щитовидную железу уровень ПРФ достигал критических значений (от 9,7 до 500 мкг/мл). Напротив, в группе без признаков метастазирования значения ПРФ сохранялись в пределах референсного интервала. Это позволяет рассматривать данный маркер как чувствительный индикатор инвазивной активности опухоли.

Состояние фибринолитической системы носило фазный характер: адаптивная активация на ранних этапах (сокращение времени лизиса до 145±12 мин при II стадии) сменялась глубоким угнетением при III стадии (245±22 мин, p<0,01). Подобный дисбаланс на фоне гиперфибриногенемии создает условия для генерализованного микротромбообразования.

Патогенетическим обоснованием этого феномена служит выявленная нами прямая корреляционная связь между уровнем ЦИК и ПРФ. Вероятно, ЦИК индуцируют высвобождение специфических протеиназ (в частности, лейкоцитарной эластазы) как из активированных лейкоцитов, так и из опухолевых клеток. Это инициирует интенсивный локальный гидролиз фибрина вне классического плазминового пути, что объясняет накопление продуктов деградации на фоне общего угнетения фибринолиза.

Степень выраженности коагулопатии напрямую зависела от морфологической структуры новообразования (табл. 2).

Следует уточнить, что ввиду единичного случая низкодифференцированного рака в нашей выборке соответствующие показатели приведены в виде абсолютных значений и требуют дальнейшего накопления материала для верификации.

**Таблица 2**  
**Зависимость показателей гемостаза от гистологического типа опухоли (M±m)**  
**Table 2**  
**Dependence of hemostasis indicators on tumor histological type (M±m)**

Гистологический тип	Фибриноген, г/л	Активатор плазминогена, мм <sup>2</sup>
Контроль	2,5±0,1	267±24
Низкодифференцированный рак	6,0 (абс. знач.)	–
Плоскоклеточный неороговевающий	4,3±0,4*	362±18*
Плоскоклеточный ороговевающий	3,8±0,23	287±25
Твердая папиллома (предраковое)	3,6±0,15	–

Примечание: \* p<0,05 в сравнении с контролем.

Тем не менее предварительный анализ демонстрирует, что пиковая активность активаторов плазминогена и максимальный уровень фибриногена характерны именно для низкодифференцированных и неороговевающих форм плоскоклеточного рака. Это подтверждает высокую биологическую агрессивность данных гистотипов и их доминирующее влияние на систему гемостаза.

Переходя к анализу послеоперационного периода, важно отметить, что радикальное удаление опухоли не приводило к немедленной нормализации показателей. Напротив, хирургическое вмешательство выступало дополнительным триггером коагуляционных нарушений. Динамическое исследование выявило фазный характер изменений системы: если на 3-и сутки после операции у всех пациентов наблюдалось отчетливое угнетение фибринолиза, то наиболее критический дисбаланс фиксировался к 7–8-м суткам.

В этот период на фоне сохраняющейся депрессии системного фибринолиза отмечался вторичный пиковый подъем уровня ПДФ (ПРФ). Данный феномен, вероятно, обусловлен локальной активацией лизосомальных протеиназ в зоне хирургического вмешательства. В сочетании с общим гиперкоагуляционным сдвигом это формирует окно высокого риска тромботических осложнений в период относительной клинической стабилизации (конец первой недели после операции), что диктует необходимость продленной антикоагулянтной профилактики.

Основные изменения показателей в динамике представлены в табл. 3.

У пациентов обеих групп в раннем послеоперационном периоде зафиксировано отчетливое угнетение фибринолитической активности. Наиболее выраженные изменения наблюдались при III стадии заболевания: время эуглобулинового лизиса к 3-м суткам увеличилось на 26% относительно дооперационного уровня. Сочетание нарастающей гиперфибриногенемии ( $5,6 \pm 0,4$  г/л) и резкого роста концентрации растворимого фибрина свидетельствует о переходе системы гемостаза в состояние критической гиперкоагуляции, создающей условия для генерализованного микро-тромбообразования.

К 7–8-м суткам депрессия фибринолиза достигала своего максимума (345 мин при III стадии). Характерной особенностью этого периода стал парадоксальный пиковый рост концентрации ПДФ (ПРФ), несмотря на удаление основного массива опухоли.

**Таблица 3**  
**Динамика показателей системы гемостаза в послеоперационном периоде (M±m)**  
**Table 3**  
**Dynamics of hemostasis system indicators in the postoperative period (M±m)**

Показатель	Срок исследования	II стадия (n=13)	III стадия (n=32)
Фибриноген, г/л	3-и сутки	4,1±0,3*	5,6±0,4*
	7–8-е сутки	3,8±0,2*	4,9±0,3**
ПРФ, мкг/мл	3-и сутки	8,5±1,2	156,0±38,0**
	7–8-е сутки	12,4±2,1*	198,0±42,0**
ФА (лизис), мин	3-и сутки	195±18	310±25**
	7–8-е сутки	215±20*	345±28**
Растворимый фибрин, ед.	3-и сутки	1,6±0,1*	2,4±0,2**
	7–8-е сутки	1,5±0,1*	2,3±0,2**

Примечания: \* p<0,05 в сравнении с исходным фоном; \*\* p<0,01 в сравнении с исходным фоном.

У пациентов с III стадией уровень ПДФ достиг  $198,0 \pm 42,0$  мкг/мл. Данный феномен, по-видимому, обусловлен массивным высвобождением специфических лизосомальных протеиназ (в частности, лейкоцитарной эластазы и коллагеназы) в зоне хирургического вмешательства. Активация этих ферментов в ране способствует продолжению деструкции фибриногена и фибрина даже в условиях глубокого угнетения системного фибринолиза. Таким образом, конец первой недели после операции является наиболее опасным периодом в плане развития отсроченных коагулопатий.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что рак гортани сопровождается глубокой дестабилизацией системы гемостаза, тяжесть которой коррелирует со стадией процесса и степенью анаплазии опухоли. Центральным звеном этих нарушений является хроническая гиперфибриногемия. Согласно современным представлениям, фибриноген при онкопатологии выступает не только субстратом коагуляции, но и адгезивной молекулой, способствующей фиксации опухолевых клеток и их инвазии в эндотелий. Выявленный нами двукратный рост уровня растворимого фибрина при III стадии свидетельствует о переходе системы в состояние «тромботической готовности». Эти данные согласуются с результатами исследователей Huang et al. (2023), рассматривающих фибриноген как независимый маркер прогрессирования плоскоклеточного рака гортани, создающий защитный экран для опухолевых клеток в системном кровотоке.

Особое значение имеет динамика продуктов деградации фибрина (ПДФ/ПРФ). Установленная нами ассоциация пиковых значений ПРФ (до 500 мкг/мл) с наличием регионарных метастазов перекликается с выводами Wang et al. (2022) об участии белков коагуляции в деградации внеклеточного матрикса. Наши результаты дополняют эти сведения, указывая на возможность использования мониторинга ПРФ для оценки метастатического потенциала. Патогенетическим триггером здесь выступает накопление ЦИК, которые провоцируют дегрануляцию лейкоцитов и активацию «неплазминового» протеолиза. Данный механизм объясняет парадоксальное сочетание высокого уровня ПРФ с системным угнетением фибринолитической активности.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Изменения в системе фибринолиза у пациентов с раком гортани носят фазный характер и детерминированы стадией заболевания и степенью гистологической дифференцировки опухоли. Наиболее глубокие нарушения в виде выраженной гиперфибриногемии и депрессии фибринолиза характерны для III стадии (T3N0-1M0) и низкодифференцированных форм плоскоклеточного рака.
2. Повышение уровня продуктов расщепления фибриногена/фибрина достоверно коррелирует с наличием регионарных метастазов (у 81,8% пациентов), что позволяет рассматривать ПРФ в качестве дополнительного биохимического маркера метастатического потенциала опухоли.
3. Установлено, что патогенетическим триггером «неплазминового» протеолиза фибрина является накопление циркулирующих иммунных комплексов. Это объясняет сохранение высокого уровня ПРФ даже в условиях системного угнетения фибринолитической активности.

4. Хирургическое вмешательство выступает фактором дополнительной дестабилизации гемостаза, провоцируя прогрессирующее угнетение фибринолиза, которое достигает максимума к 7–8-м суткам после операции. Парадоксальный пик ПРФ в этот период, обусловленный активацией лизосомальных ферментов в зоне раны, формирует критическое окно высокого риска тромботических осложнений.
5. Выявленный пролонгированный характер коагуляционных нарушений обосновывает необходимость расширения протоколов тромбопрофилактики и продления антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде до 10–14 суток.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Huang Q, et al. The prognostic role of coagulation markers in the progression and metastasis of laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2023;23(1):901. doi:10.1186/s12885-023-11394-y
2. Qi H. Role and research progress of hematological markers in laryngeal squamous cell carcinoma. *Diagn Pathol*. 2023;18(1):50. doi:10.1186/s13000-023-01337-6
3. Hisada Y, Mackman N. Profibrinolytic Factors and Cancer Progression, Metastasis, and Survival. *J Thromb Haemost*. 2025;23(2):112–124.
4. Wang J, et al. Fibrinogen like protein-1 knockdown suppresses the proliferation and metastasis of laryngeal cancer. *Exp Cell Res*. 2022;410(1):112937. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112937
5. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462–1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
6. Kozłowska A, et al. The management of advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers: single-centre experience. *Otolaryngol Pol*. 2021;75(4):1–10. doi:10.5604/01.3001.0014.8587
7. Prasad M, et al. Hemostatic abnormalities in head and neck cancer: A systematic review of coagulation biomarkers. *Oral Oncol*. 2021;118:105342.
8. Li X, et al. Circulating immune complexes and their role in the pathogenesis of malignant tumors: A review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(2):45–58.
9. Sapkota D, et al. Fibrinogen-like protein 2 (FGL2) in the tumor microenvironment: A potential target for immunotherapy in head and neck cancer. *Mol Cancer*. 2023;22(1):34.
10. Zhang Q, et al. D-dimer and FDP as predictors of cervical lymph node metastasis in laryngeal cancer. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):e24391.
11. Nasretdinova MT, Abdiev KM, Rakhimov ZhKh, et al. Features of treatment tactics for patients with laryngeal cancer with bronchopulmonary complications. *Eurasian J Oncol*. 2025;13(3):262–267. doi:10.34883/PI.2025.13.3.007
12. Vasilev SA, et al. Modern aspects of pathogenesis and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. *Oncohematology*. 2022;17(2):112–120.
13. Demir A, et al. Influence of tracheostomy on pulmonary and hemostatic status in head and neck cancer surgery. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2023;61(3):145–152.
14. Kheirbek M, Ibrahim M, Radwan F. A Laboratory Study of Blood Fibrinogen in Patients with laryngeal cancer before and after surgery. *J Clin Oncol Res*. 2024;12(1):45–52.
15. Topcu I, et al. Evaluation of blood viscosity and hemostatic parameters in laryngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(6):3105–3112.
16. Froesch M, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) and their interaction with the coagulation system in cancer patients. *Blood Rev*. 2024;63:101132.
17. Petrova IV, et al. Predictive value of soluble fibrin monomer complexes in head and neck surgery. *J Onco-Surg*. 2023;12(3):88–94.
18. Guo Y, et al. Relationship between histological differentiation and coagulation markers in squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2021;21(4):289.
19. Nasonov EL. Circulating immune complexes in clinical practice. *Ter Arkh*. 1986;58(10):141–147. (In Russ.)



Попель Г.А.<sup>1</sup>✉, Моисеенко И.А.<sup>1</sup>, Попель О.Н.<sup>1</sup>, Мартынов Е.П.<sup>2</sup>, Ерзинкян Ф.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Применение биологического сосудистого протеза в реконструктивной хирургии нижней полой вены при первичной лейомиосаркоме: клинический опыт

**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, написание текста, редактирование статьи; Попель О.Н. – сбор и обработка материала, редактирование статьи; Мартынов Е.П., Ерзинкян Ф.В. – сбор и обработка материала.

**Финансирование:** исследование не имеет спонсорской поддержки.

Подана: 01.02.2026

Принята: 22.04.2026

Контакты: [hpopel@mail.ru](mailto:hpopel@mail.ru)

### Резюме

**Цель.** Оценить результаты хирургического лечения пациентов с первичной лейомиосаркомой нижней полой вены (НПВ).

**Материалы и методы.** С 2020 по 2025 год были прооперированы 6 пациентов с первичной лейомиосаркомой НПВ (5 женщин и 1 мужчина; средний возраст  $56,8 \pm 5,9$  года). Варианты венозной реконструкции включали: 1) резекцию НПВ и пластику заплатой; 2) резекцию и протезирование НПВ биологическим сосудистым протезом; 3) резекцию и протезирование НПВ биологическим сосудистым протезом с имплантацией почечных вен (ПВ); 4) резекцию НПВ и одной из ПВ, протезирование и имплантацию ПВ в протез НПВ. НПВ классифицировали по ее анатомическим сегментам (инфраренальный, параренальный, супраренальный, ретропеченочный и надпеченочный). Анализировали частоту осложнений, проходимость сосудистого трансплантата, рецидивы и прогрессирование заболевания, выживаемость.

**Результаты.** Всем пациентам выполнена радикальная резекция НПВ с венозной реконструкцией. Боковая резекция  $>50\%$  окружности НПВ с пластикой заплатой выполнена в одном случае, в остальных – циркулярная резекция НПВ протяженностью от 8 до 15 см. Для венозной реконструкции применяли биологические сосудистые протезы, изготовленные из ксеноперикарда. Трем пациентам выполнено протезирование НПВ и ПВ. Комбинированная резекция подразумевала правостороннюю нефрадреналэктомию, резекцию печени и была выполнена у 5 пациентов. Во всех случаях достигнута радикальность (R0). Параллельное искусственное кровообращение применяли у 2 пациентов. Забрюшинная гематома и кровотечение развились у 2 пациентов. Тромбоз инфраренального сегмента НПВ наступил у 1 пациента (на 2-е сутки после повторной операции). Частичный тромбоз трансплантата правой ПВ был зарегистрирован у 1 пациента (через 12 месяцев). При этом почечной и венозной недостаточности выявлено не было. Проходимость вен и сосудистых трансплантатов в остальных случаях сохранена. Летальных исходов в раннем и отдаленном

послеоперационных периодах не было. Локального рецидива не зарегистрировано. Прогрессирование заболевания выявлено у 1 пациента (метастазы в легких через 6 месяцев, в печени – через 26 месяцев). Адъювантную химиотерапию получали 2 пациента. Средняя продолжительность наблюдения – 32,5 месяца.

**Заключение.** Радикальная резекция и реконструкция НПВ с использованием биологических сосудистых трансплантатов является технически выполнимым, безопасным и эффективным методом лечения первичной лейомиосаркомы. Избранная тактика обеспечивает высокую проходимость трансплантатов, предотвращает венозную недостаточность и способствует долгосрочной выживаемости пациентов.

**Ключевые слова:** венозная лейомиосаркома, нижняя полая вена, комбинированная резекция, биологический сосудистый трансплантат, ксеноперикард

Popel H.<sup>1</sup>✉, Maiseyenko I.<sup>1</sup>, Popel A.<sup>1</sup>, Martynov E.<sup>2</sup>, Erzinkyan F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

## Application of Biological Vascular Graft in Reconstructive Surgery of the Inferior Vena Cava for Primary Leiomyosarcomas: Clinical Experience

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Popel H. – concept and design of the study, data collection and analysis, writing, editing the article; Maiseyenko I. – collection and processing of materials, writing, editing the article; Popel A. – collection and processing of materials, editing the article; Martynov E., Erzinkyan F. – collection and processing of materials.

**Funding:** the study has no sponsorship.

Submitted: 01.02.2026

Accepted: 22.04.2026

Contacts: hpopel@mail.ru

### Abstract

**Purpose.** To evaluate the outcomes of surgical treatment in patients with primary leiomyosarcoma of the inferior vena cava (IVC).

**Materials and methods.** Between 2020 and 2025, six patients with primary IVC leiomyosarcoma underwent surgery (five women and one man; mean age 56.8±5.9 years). Variants of venous reconstruction included: (1) IVC resection with patch plasty; (2) IVC resection and replacement with a biological vascular graft; (3) IVC resection and replacement with a biological vascular graft with implantation of renal veins (RVs); (4) IVC resection with one RV, replacement, and implantation of the RV into the IVC graft. The IVC was classified according to its anatomical segments (infra-renal, para-renal, supra-renal, retro-hepatic, and supra-hepatic). Complication rates, graft patency, recurrence and disease progression, and survival were analyzed.

**Results.** All patients underwent radical IVC resection with venous reconstruction. Lateral resection of >50% of the IVC circumference with patch plasty was performed in one case; in the others, circular resections of 8–15 cm length were carried out. Biological vascular grafts made of xenopericardium were used for reconstruction. Three patients underwent

IVC and RV grafting. Combined resections included right nephroadrenalectomy and liver resection, performed in five patients. Radicality (R0) was achieved in all cases. Parallel cardiopulmonary bypass was used in two patients. Retroperitoneal hematoma and bleeding occurred in two patients. Thrombosis of the infra-renal IVC segment developed in one patient (on day 2 after reoperation). Partial thrombosis of the right RV graft was recorded in one patient (at 12 months). No renal or venous insufficiency was observed. Patency of veins and vascular grafts was preserved in the remaining cases. No perioperative or late deaths occurred. No local recurrence was registered. Disease progression was observed in one patient (lung metastases at 6 months, liver metastases at 26 months). Two patients received adjuvant chemotherapy. Mean follow-up duration was 32.5 months.

**Conclusion.** Radical resection and reconstruction of the IVC using biological vascular grafts is technically feasible, safe, and effective for the treatment of primary leiomyosarcoma. This approach ensures high graft patency, prevents venous insufficiency, and contributes to long-term patient survival.

**Keywords:** venous leiomyosarcoma, inferior vena cava, combined resection, biological vascular graft, xenopericardium

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Первичные злокачественные новообразования магистральных сосудов, исходящие непосредственно из стенки, представляют собой крайне редкую патологию. Опухоли имеют мезенхимальное происхождение и наиболее часто развиваются в крупных венозных магистралах, значительно реже – в артериях. Венозная лейомиосаркома по распространенности среди этих видов опухолей занимает ведущее место. Данный тип опухоли развивается преимущественно в нижней полой вене (НПВ), на долю которой приходится более 60% всех зарегистрированных случаев. Несмотря на это, лейомиосаркома НПВ продолжает оставаться казуистической патологией. Большинство из представленных исследований ограничиваются описанием отдельных случаев или серий ретроспективных наблюдений.

Согласно эпидемиологическим данным, ее частота в популяции взрослого населения составляет менее 0,001% от всех злокачественных новообразований и около 0,5% от общего числа сарком мягких тканей [1]. Первое описание лейомиосаркомы НПВ, положившее начало ее систематическому изучению, датируется 1871 годом и принадлежит Леопольду Перлу и Рудольфу Вирхову [2].

По данным систематических обзоров и ретроспективных серий наблюдений, в мировой литературе к настоящему времени зарегистрировано около 450 случаев лейомиосаркомы НПВ [3], что подчеркивает ее исключительную редкость и необходимость дальнейшего накопления клинического материала для разработки стандартизированных подходов к диагностике и лечению.

Лейомиосаркома НПВ развивается из гладкомышечных клеток средней оболочки сосудистой стенки и характеризуется интра-, экстралюминальным или смешанным ростом. При этом опухоль отличается агрессивным клиническим течением с неблагоприятным прогнозом. По мнению некоторых исследователей, определить истинный прогноз заболевания в полной мере не представляется возможным,

так как реальная частота сосудистых лейомиосарком недооценена [4]. Тем не менее, по данным крупнейшего на сегодня Международного регистра лейомиосаркомы нижней полой вены (International Registry of Inferior Vena Cava Leiomyosarcoma – IRIVCL) [5], прогноз для жизни пациентов признан неблагоприятным и зависит от расположения опухоли в НПВ.

На протяжении многих десятилетий злокачественные новообразования с инвазией в НПВ, в том числе лейомиосаркома, считались неоперабельными. И только благодаря накоплению знаний и клинического опыта, применению современных медицинских технологий и совершенствованию хирургической техники взгляды удалось изменить. Сегодня наиболее эффективным методом лечения данной категории пациентов считается хирургическая резекция и реконструкция НПВ. Вместе с этим остается еще ряд окончательно не решенных важных вопросов, которые связаны с вариантами сосудистой реконструкции, выбором пластического материала, ролью мультिवисцеральной резекции и мультимодальных методов лечения, таких как химиотерапия, лучевая терапия или сочетание их с хирургической резекцией. Клинический опыт радикальной мультिवисцеральной резекции и венозной реконструкции остается ограниченным, а данные о применении химиотерапии, лучевой терапии или их сочетания – скудными.

В настоящей статье представлена серия из 6 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение по поводу первичной лейомиосаркомы НПВ, включавшее комбинированную резекцию, а также предложены варианты венозной реконструкции с использованием ксеноперикардальных сосудистых протезов.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» и государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Для выявления пациентов с первичным опухолевым поражением НПВ проанализирована база данных пациентов с опухолями забрюшинной локализации. Критерии включения: пациенты с окончательно установленным, морфологически подтвержденным диагнозом «первичная лейомиосаркома НПВ, исходящая из гладкомышечных клеток сосудистой стенки». Критерии исключения: пациенты с другими морфологическими вариантами злокачественных новообразований, вовлекающих в опухолевый процесс полую вену, отличающимися от первичной лейомиосаркомы. Морфологическую структуру опухоли определяли по данным биопсийного материала, полученного до и после операции.

Все пациенты проходили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Для визуализации использовали неинвазивные методы диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, трехфазную мультиспиральную компьютерно-томографическую ангиографию (МСКТА), магнитно-резонансную ангиографию (МРА). Для уточнения диагноза и морфологической оценки опухоли выполняли предоперационную пункционную биопсию.

Операционные данные включали локализацию, характер и протяженность поражения НПВ, а также вовлечение в опухолевый процесс окружающих органов

и сосудов. Для стандартизации хирургической тактики НПВ классифицировали на 5 анатомических сегментов: 1) инфраренальный (ниже впадения почечных вен (ПВ)); 2) параренальный (место впадения почечных вен); 3) супраренальный (выше впадения почечных вен); 4) ретропеченочный (зона впадения основных печеночных вен); 5) надпеченочный (от диафрагмы до правого предсердия).

Для венозной реконструкции применяли биологические сосудистые протезы, изготовленные из ксеноперикарда. Синтетические сосудистые графты для протезирования вен не применялись из-за более высокого риска тромботических и инфекционных осложнений. Сосудистая реконструкция включала следующие варианты: 1) резекция НПВ и пластика заплатой; 2) резекция и протезирование НПВ биологическим сосудистым протезом; 3) резекция и протезирование НПВ биологическим сосудистым протезом с имплантацией ПВ; 4) резекция НПВ и одной из ПВ, протезирование и имплантация ПВ в протез НПВ. При вовлечении параренального сегмента выполняли протезирование НПВ и ПВ.

Ранняя послеоперационная летальность определялась как смерть в течение первых 30 дней после операции. Динамическое наблюдение за пациентами осуществляли врачи-ангиохимиurgi и врачи – онкологи-хирурги каждые 3 месяца в течение первого года, затем каждые 6 месяцев. Проходимость сосудистого трансплантата, НПВ и ПВ оценивали клинически и по данным УЗДС, МСКТА или МРА.

Для анализа демографических показателей, онкологических характеристик, периоперационных и послеоперационных исходов применяли базовые методы биомедицинской статистики.

### **Технические аспекты операции**

Некоторые технические аспекты реконструкции НПВ при удалении первичной злокачественной опухоли были описаны ранее [6, 7].

Хирургический доступ осуществляли с учетом расположения опухоли и распространенности опухолевого процесса в соответствии с сегментарной классификацией НПВ. При локализации новообразования в инфра- и параренальном сегментах применяли боковую лапаротомию справа. Если опухоль располагалась в супраренальной части НПВ, предпочтение отдавали правостороннему торакоабдоминальному разрезу с мобилизацией правой доли печени.

В тех случаях, когда выполняли резекцию боковой стенки НПВ в объеме более чем на 50% диаметра, венозную реконструкцию осуществляли с использованием ксеноперикардальной заплаты во избежание развития гемодинамически значимого стеноза вены. При циркулярной резекции НПВ использовали трубчатые биологические сосудистые протезы, изготовленные интраоперационно из пластин бычьего ксеноперикарда в соответствии с диаметром вены и длиной резецируемого участка.

Реконструкцию супра- и параренального сегментов НПВ начинали с наложения анастомоза от верхнего края резекции к нижнему, что позволило раньше восстановить венозный дренаж по ПВ. Протезирование ПВ или их имплантация в протез НПВ (особенно правой) крайне необходимы по причине отсутствия в ней путей для коллатерального венозного оттока.

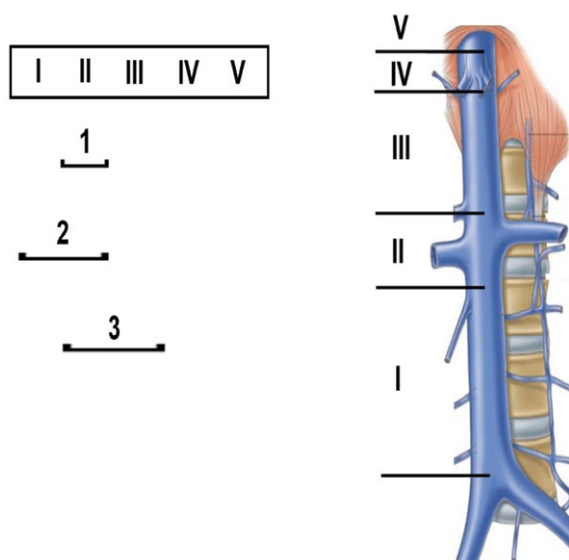
При высоком пережатии НПВ и возникновении неустойчивой гемодинамики из-за нарушения венозного возврата к сердцу на этапе резекции НПВ и сосудистой

реконструкции прибегали к использованию параллельного искусственного кровообращения с периферическим подключением (бедренные сосуды справа, внутренняя яремная вена справа). Перед снятием зажимов и восстановлением кровотока по протезу и венам осуществляли профилактику материальной и воздушной эмболии.

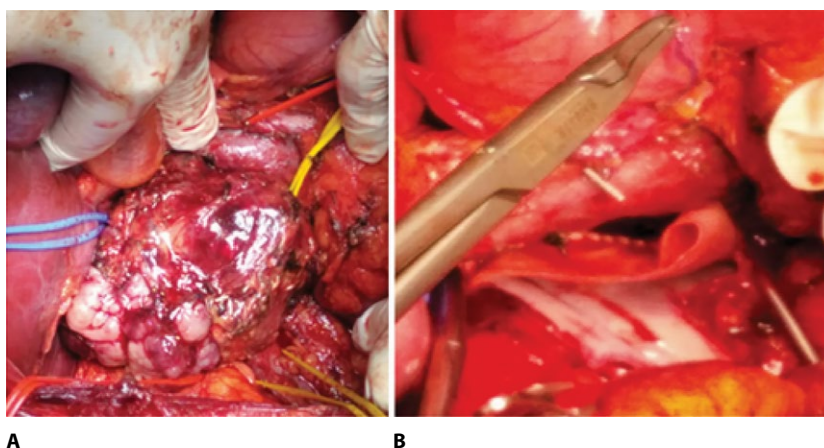
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов, радикально оперированных по поводу первичной лейомиосаркомы НПВ в период с января 2020 г. по ноябрь 2025 г. В проспективное когортное исследование включены 6 пациентов (5 женщин и 1 мужчина), средний возраст которых составил  $56,8 \pm 5,9$  года. У большинства пациентов имели место неспецифические симптомы заболевания в виде общего недомогания, слабости, потери аппетита, дискомфорта и болей в животе. У 2 пациентов заболевание было выявлено случайно при выполнении УЗИ или КТ/МР-исследования органов брюшной полости. Трое пациентов предъявляли жалобы на боль в правой боковой и поясничной областях. Отеки нижних конечностей были незначительными и наблюдались у 3 пациентов. У 1 пациента потеря веса за шестимесячный период составила 26 кг (24,5% от массы тела).

Неинвазивные методы визуализации, включающие УЗИ органов брюшной полости, трехфазную МСКТА, применяли всем пациентам (100%), МР-ангиографию – 3 пациентам (50%). На основании полученных результатов исследования лейомиосаркома НПВ была классифицирована в зависимости от частоты, локализации и распространенности ее в вене на 5 сегментов (рис. 1).



**Рис. 1. Локализация и распространенность лейомиосаркомы в соответствии с сегментарной классификацией нижней полой вены на 5 сегментов**  
**Fig. 1. Localization and prevalence of leiomyosarcoma according to the segmental classification of the inferior vena cava into 5 segments**



**Рис. 2. Резекция передней стенки НПВ и устьев обеих ПВ с пластикой заплатой из ксеноперикарда: А – лейомиосаркома, исходящая из передней стенки НПВ на уровне впадения ПВ; В – пластика НПВ и частично ПВ заплатой из ксеноперикарда**  
**Fig. 2. Resection of the anterior wall of the inferior vena cava and the orifices of both renal veins with patch plasty using xenopericardium: А – leiomyosarcoma originating from the anterior wall of the IVC at the level of the confluence of the PV; В – plastic surgery of the IVC and partially the PV with a patch of xenopericardium**

В 1 случае опухоль занимала параренальный сегмент НПВ, в 2 случаях располагалась преимущественно в инфраренальном и распространялась на параренальный сегмент и в 3 находилась в супраренальном сегменте с распространением на параренальный. Пациентов с локализацией или распространением опухоли на ретропеченочный или надпеченочный сегменты НПВ в исследуемой группе не было. В 1 случае отмечен интралюминальный рост опухоли, в 2 – экстралюминальный, в 3 – смешанный. Полная обструкция НПВ и левой ПВ опухолью с окклюзивным локальным тромбозом в инфраренальном сегменте НПВ и неокклюзивным в подвздошных венах выявлена у одного пациента (16,7%). Средний максимальный размер опухоли составил 14,3 см (диапазон 10,5–16,4 см).

Предоперационная морфологическая верификация опухоли была выполнена 3 пациентам (50%) методом чрескожной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем. Неoadъювантная химио- и лучевая терапия не проводилась. При локализации опухоли в I–II сегментах НПВ использовали правостороннюю лапаротомию, при поражении III сегмента – торакоабдоминальный доступ (в 50% случаев).

Всем пациентам выполнена радикальная резекция и сосудистая реконструкция НПВ. В качестве пластического материала для венозной реконструкции применяли биологические сосудистые протезы из ксеноперикарда. В 1 из 6 случаев произведена резекция передней стенки НПВ и частично устьев обеих ПВ с пластикой дефекта заплатой (рис. 2).

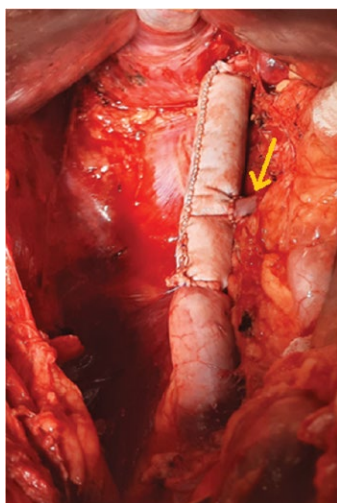
В остальных случаях выполнили протяженную от 8 до 15 см циркулярную резекцию и протезирование НПВ биологическим графтом. Резекция параренального сегмента НПВ с восстановлением почечного венозного кровотока выполнена 3 пациентам (50%). В одном случае левая ПВ была имплантирована в протез НПВ по типу «конец в бок» (рис. 3).

Двум пациентам проведены органосохраняющие операции, включающие резекцию и протезирование ПВ с имплантацией их в протез НПВ (рис. 4).

Комбинированная резекция НПВ произведена 5 пациентам. Она включала правостороннюю нефрадреналэктомию (в 3 случаях) и резекцию IV сегмента печени (в 2 случаях) (рис. 5).

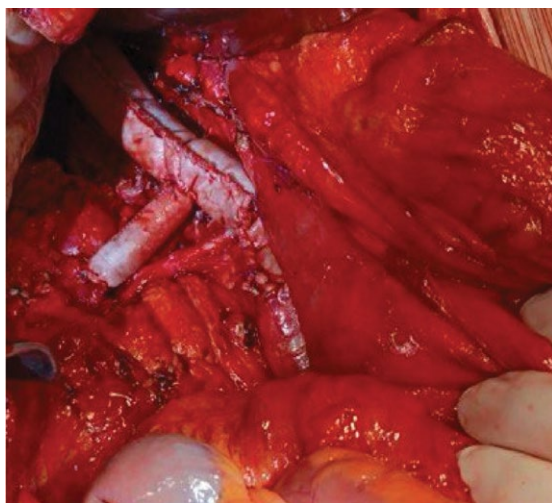
Морфологический контроль подтвердил достигнутую R0-резекцию у всех пациентов. Параллельное искусственное кровообращение применяли к 2 пациентам, у которых возникли явления нестабильной гемодинамики при резекции II–III сегментов НПВ.

Послеоперационные осложнения (кровотечение, забрюшинная гематома) возникли у 2 пациентов и потребовали хирургического вмешательства. Тромбоз протеза развился в 1 случае (16,6%) через двое суток после повторного вмешательства у пациента с полной опухолевой окклюзией НПВ и имевшимся до операции локальным окклюзивным тромбозом инфраренального сегмента НПВ. Лечение было консервативным, поскольку коллатеральная венозная система была уже сформирована и клинических проявлений венозной недостаточности таза и нижних конечностей не было. Частичный тромбоз венозного почечного трансплантата справа был зарегистрирован при контрольном наблюдении через 12 месяцев после операции. Клинических проявлений и изменений в лабораторных показателях, характерных для почечной недостаточности, у пациентов не установлено. В остальных наблюдениях проходимость НПВ и сосудистых трансплантатов сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.



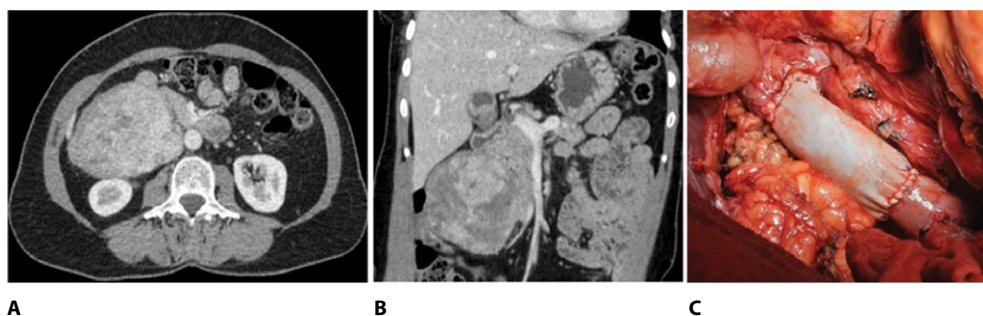
**Рис. 3. Имплантация левой почечной вены в биологический протез (стрелка)**

**Fig. 3. Implantation of the left renal vein into a biological graft (arrow)**



**Рис. 4. Резекция и протезирование НПВ и правой ПВ биологическими сосудистыми протезами и имплантация протеза ПВ в протез НПВ**

**Fig. 4. Resection and prosthetics of the inferior vena cava and the right renal vein with biological vascular graft and implantation of the renal vein prosthesis into the inferior vena cava graft**



**Рис. 5.** КТ органов брюшной полости, подтверждающая инвазию опухоли в сосуды и правую почку: А, В – аксиальная и коронарная проекции; С – реконструкция инфраренального сегмента НПВ биологическим протезом

**Fig. 5.** CT scan of the abdominal cavity, confirming the invasion of the tumor into the vessels and capsule of the right kidney: A, B – axial and coronary projections; C – reconstruction of the infrarenal segment of the IVF with a biological vascular graft

Летальных исходов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах не было. Локального рецидива опухоли не установлено, однако у 1 пациента выявлено системное прогрессирование заболевания (метастазы в легкие через 6 месяцев и в печень через 26 месяцев). Двум пациентам назначена адъювантная химиотерапия

#### Клинико-патологические характеристики пациентов с первичной лейомиосаркомой нижней полой вены

#### Clinicopathological characteristics of patients with primary leiomyosarcoma of the inferior vena cava

Пациент	Пол	Сегмент НПВ	Реконструкция	Мульти-висцеральная резекция	Статус (*R)	FNCLCC	Осложнения	Прогрессирование	АХТ	Наблюдение (месяцы)	Статус
1	М	II	Заплата (биокард)	Печень	R0	G2	Нет	Mts (легкие, печень)	Да	54	Прогрессирование
2	Ж	I-II	Протез НПВ	Почка + надпочечник	R0	G2	Гематома	Нет	Да	51	Нет
3	Ж	I-II	Протез НПВ + реимп. ЛПВ	Почка + надпочечник	R0	G1	Нет	Нет	Нет	39	Нет
4	Ж	II-III	Протез НПВ	Почка + надпочечник	R0	G3	Нет	Нет	Нет	33	Нет
5	Ж	II-III	Протез НПВ	Почка + надпочечник	R0	G3	Нет	Нет	Нет	15	Нет
6	Ж	II-III	Протез НПВ + ЛПВ + ППВ	Нет	R0	G2	Гематома	Нет	Нет	3	Нет

Примечания: \*R (R0) – радикальность резекции (микроскопически полная резекция); FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) – Национальная федерация центров борьбы с раком; G – степень злокачественности; АХТ – адъювантная химиотерапия; НПВ – нижняя полая вена; ППВ – правая почечная вена; ЛПВ – левая почечная вена.

препаратами на основе доксорубина. Медиана продолжительности наблюдения составила 36 месяцев. Клинико-патологические характеристики пациентов представлены в таблице.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичные лейомиосаркомы НПВ представляют собой редкую группу злокачественных новообразований мезенхимального происхождения. Они характеризуются агрессивным биологическим поведением и сложностью хирургического лечения. Литературные источники свидетельствуют о том, что венозные структуры являются наиболее частым источником возникновения лейомиосаркомы, а артериальные поражения остаются редким исключением [8] и в 60% всех случаев регистрируются в НПВ [9].

Результаты хирургического лечения 6 пациентов, представленные в настоящем исследовании, соответствуют тенденции малых серийных наблюдений, публикуемых в мировой литературе. В опубликованных сериях первичная лейомиосаркома НПВ встречается преимущественно у женщин старше 50 лет [10, 11], что подтверждается и нашими данными (83,3% женщин, средний возраст 56,8 года). У большинства пациентов заболевание проявлялось неспецифическими симптомами: недомоганием, слабостью, потерей аппетита, болью в животе и поясничной области. Как правило, неспецифичная клиническая картина и относительно медленный рост опухоли затрудняют раннюю диагностику заболевания. В 2 случаях опухоль была выявлена случайно при проведении диагностических исследований. Такой паттерн характерен для большинства опухолей забрюшинного пространства, но для лейомиосаркомы НПВ это является особенно критичным, так как запоздалая диагностика ограничивает возможности радикального лечения. При этом до 30% случаев лейомиосаркомы НПВ она диагностируется инцидентально. Средний размер опухоли среди оперированных пациентов составил 14,3 см и оказался сопоставимым с опубликованными данными других исследователей (10–12 см) [12].

В представленной серии опухоли чаще локализовались в супраренальном и инфраренальном сегментах НПВ, а в некоторых случаях занимали 2 и более сегмента. Опухоль характеризуется инвазивным ростом, склонностью к интра- и экстралюминальному распространению с высоким риском гематогенного метастазирования. Интралюминальный, экстралюминальный и смешанный типы роста присутствовали у пациентов представленной серии в относительно равной степени, что также отражает описанные морфологические варианты.

Радикальное иссечение с реконструкцией НПВ являются стандартом хирургического лечения пациентов с первичной лейомиосаркомой. Они были выполнены всем пациентам и позволили достичь R0-статуса во всех случаях, что подтверждает возможность выполнения радикального вмешательства даже при протяженных поражениях НПВ. Подтверждено, что именно полное удаление опухоли с гистологическим контролем края резекции является ключевым фактором улучшения показателей выживаемости данной категории пациентов. Радикально выполненная операция напрямую коррелирует с отсутствием местного рецидива. Достигнуть истинного состояния R0 для лейомиосаркомы НПВ бывает сложно из-за тесной анатомической связи с печеночными, почечными и висцеральными венами, однако именно радикальность выполненной операции определяет вероятность возникновения рецидива.

Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы [13], которые, проанализировав 22 случая, подтвердили необходимость R0-резекции, поскольку она является главным прогностическим фактором, определяющим результат лечения. Исследователи подчеркивают, что хирургическая тактика должна быть максимально агрессивной, включая резекцию и реконструкцию сосудов, чтобы достичь R0-результата. В противном случае неполная резекция (R1/R2) напрямую связана с высокой частотой ранних рецидивов и системного прогрессирования, что существенно ухудшает прогноз. Высокая частота комбинированных вмешательств в настоящей серии (83,3%) подтверждает биологическую агрессивность лейомиосаркомы НПВ.

Сосудистая реконструкция остается наиболее сложным этапом хирургического лечения пациентов с первичной лейомиосаркомой НПВ. Не исключается тот факт, что по этой причине некоторые авторы предпочитают не выполнять сосудистую реконструкцию. Они считают, что перевязка НПВ может обеспечить приемлемые результаты по числу периоперационных осложнений и по показателям общей и безрецидивной выживаемости [14, 15]. Напротив, подавляющее большинство специалистов рекомендуют радикальную резекцию и венозную реконструкцию [16]. В клинической практике мы также придерживаемся такого подхода и полагаем, что выбранная стратегия способствует достижению благоприятных долгосрочных результатов. Полученные данные в относительно небольшой серии наблюдений подтверждают тот факт, что резекция с сосудистой реконструкцией позволяет достичь радикального удаления опухоли, тем самым улучшить выживаемость и качество жизни пациентов. В то же время считаем перевязку НПВ в инфраренальной ее части возможной только в том случае, когда имеет место полная окклюзия просвета опухоли или тромбом при условии подтвержденного, хорошо развитого коллатерального венозного оттока от нижних конечностей и органов таза.

Достигнутые показатели резекции и реконструкции НПВ свидетельствуют об относительно невысокой, сопоставимой с данными мировой литературы частоте послеоперационных осложнений. В представленном наблюдении геморрагические осложнения в виде кровотечения и забрюшинной гематомы возникли у 2 пациентов (33,3%). Тромботические осложнения были зарегистрированы лишь в 2 случаях. В 1 наблюдении тромбоз развился через двое суток после повторного вмешательства по поводу кровотечения, вероятно, вследствие механической компрессии протеза марлевыми тампонами, вынужденно подведенными к печени с целью гемостаза на фоне развившейся коагулопатии потребления. Во втором случае частичный тромбоз протеза правой почечной вены был выявлен спустя 12 месяцев наблюдения и, по-видимому, был обусловлен компрессией биломой, образовавшейся в послеоперационном периоде. Оба эпизода тромботических осложнений были связаны с внешними факторами, а не с первичной несостоятельностью сосудистого трансплантата. Эти наблюдения согласуются с литературными данными, в соответствии с которыми тромбозы при реконструкции НПВ возникают при использовании как биологических, так и синтетических протезов. Основной причиной их развития являются факторы технического плана: компрессия, перегиб или нарушение гемодинамики [17]. Несмотря на возникший тромбоз трансплантатов нижней полой и правой почечной вен, клинических проявлений венозной либо почечной недостаточности не установлено. Таким образом, развившиеся осложнения не выходят за рамки ожидаемых показателей и подтверждают результаты, представленные другими авторами.

Отсутствие летальных исходов как в раннем, так и в отдаленном послеоперационных периодах имеет большое значение. Этот показатель подчеркивает возможность безопасного выполнения столь сложных вмешательств при условии, если они проводятся в специализированных центрах хирургами, обладающими необходимым опытом и техническими ресурсами. Совокупный анализ результатов хирургического лечения подтверждает, что резекция и реконструкция НПВ при первичной лейомиосаркоме могут рассматриваться как оправданный и перспективный подход, позволяющий достигнуть удовлетворительных показателей при допустимом уровне риска.

Выбор оптимального пластического материала для реконструкции НПВ остается предметом дискуссии. В большинстве центров используют в основном синтетические трансплантаты, среди которых наиболее широко применяются протезы из вспененного политетрафторэтилена (ПТФЭ) или полиэтилентерефталата (дакрона), причем чаще всего отдают предпочтение армированным графтам из ПТФЭ [18]. Использование аутологичных или гомологичных венозных трансплантатов остается ограниченным. Применение ксеноперикарда в качестве пластического материала представлено лишь в единичных наблюдениях и чаще всего ограничивается использованием заплат.

Несмотря на широкое внедрение синтетических сосудистых трансплантатов в современной хирургической практике, их применение сопряжено с повышенным риском инфекционных и тромботических осложнений [19]. Кроме того, имеются публикации, в которых зафиксированы редкие, но крайне опасные наблюдения формирования кавадуоденальной фистулы [20]. Причиной ее возникновения служит пролежень, образующийся из-за непосредственного контакта кишечной стенки с сосудистым протезом. Представленные факты акцентируют внимание на применении альтернативных материалов, обладающих более высокой биосовместимостью, низкой тромбогенностью и устойчивостью к инфекционным осложнениям.

На наш взгляд, применение биологических сосудистых протезов из ксеноперикарда для реконструкции НПВ следует рассматривать как перспективное направление, обеспечивающее высокую онкологическую радикальность и удовлетворительные функциональные результаты. В отличие от синтетических материалов (ПТФЭ, ПЭТ), использование биологических протезов потенциально снижает риск инфекционных осложнений и тромбозов, а также способствует лучшей интеграции трансплантата в сосудистую стенку. Литературные данные свидетельствуют о более благоприятном течении послеоперационного периода в случае развития инфекционных осложнений на фоне использования биологических трансплантатов [21].

Сохранение проходимости реконструированных сегментов НПВ в отдаленном периоде подтверждает состоятельность данной методики. В то же время следует указать на необходимость проведения многоцентрового исследования с большим числом наблюдений для того, чтобы дать окончательную оценку долгосрочной эффективности и выработать стандарты применения биологических протезов при опухолевом поражении НПВ.

В представленной серии наблюдений локальных рецидивов не установлено, однако у 1 пациента отмечено системное прогрессирование заболевания с развитием метастазов в легкие и печень. Эти данные согласуются с исследованиями других авторов, указывающих на высокую частоту метастазирования сосудистых лейомиосарком, несмотря на радикальное удаление первичной опухоли.

Применение адьювантной химиотерапии на основе доксорубицина у 2 пациентов соответствует современным клиническим рекомендациям. Однако имеются опубликованные исследования, в которых установлено, что влияние монотерапии на показатели общей выживаемости остается ограниченным. В то же время многоцентровое исследование показало, что комбинация доксорубицина с трабектедином по сравнению с монотерапией доксорубицином увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатической или неоперабельной лейомиосаркомой (LMS-04), хоть и с более выраженным проявлением токсичности [22].

Медиана наблюдения в нашей группе составила 36 месяцев, что сопоставимо с результатами других исследований, где показатели общей 2-летней выживаемости варьируют от 60 до 70%. Полученные результаты указывают на то, что хирургический подход остается основным методом лечения пациентов с лейомиосаркомой НПВ.

Эффективное лечение пациентов с первичной лейомиосаркомой НПВ возможно исключительно в условиях мультидисциплинарного взаимодействия, включающего специалистов в области морфологии, лучевой диагностики, онковаскулярной и онкологической хирургии, а также химиолучевой терапии. Такой командный подход позволяет не только добиться радикальности вмешательства, но и минимизировать риск осложнений, обеспечивая оптимальные онкологические и функциональные результаты.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радикальная резекция и реконструкция НПВ с использованием сосудистых трансплантатов из ксеноперикарда является оправданным, технически выполнимым, безопасным и эффективным методом лечения первичной лейомиосаркомы. Избранная тактика обеспечивает высокую проходимость трансплантатов, предотвращает веннозную недостаточность и способствует долгосрочной выживаемости пациентов.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang M.X., Menias C.O., Elsherif S.B., et al. Current update on IVC leiomyosarcoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Nov;46(11):5284–5296. doi: 10.1007/s00261-021-03256-9
2. 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)
3. Gonzalez J.L.E. Garcia-M., Luna-L., et al. González Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: Case report and review of the literature. *Eur J Surg Oncology*. 2024;50(2):109231. doi: 10.1016/j.ejso.2024.109231
4. Mingoli A., Feldhaus R.J., Cavallaro A., et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: analysis and search of world literature on 141 patients and report of three new cases. *J Vasc Surg*. 1991 Nov;14(5):688–99. doi: 10.1067/mva.1991.30426
5. Mingoli A., Cavallaro A., Sapienza P., et al. International registry of inferior vena cava leiomyosarcoma: analysis of a world series on 218 patients. *Anticancer Res*. 1996 Sep-Oct;16(5B):3201–5.
6. Popel H.A., Maiseyenko I.A., Popel A.N., et al. Epithelioid Hemangioendothelioma of the Inferior Vena Cava, a Rare Vascular Tumor: A Brief Literature Review with a Case Report. *Surgery Eastern Europe*. 2025;14(3):522–538. doi: 10.34883/PI.2025.14.3.015 (in Russian)
7. Popel H.A., Maiseyenko I.A., Popel A.N., et al. Use of a Biological Vascular Graft in Reconstructive Surgery of the Inferior Vena Cava and Right Renal Veins in Patients with Primary Vascular Leiomyosarcoma. *Eurasian Journal of Oncology*. 2025;13(4):445–456. doi: 10.34883/PI.2025.13.4.028 (in Russian)
8. Dzsinič C., Glovicki P., van Heerden J.A., et al. Primary venous leiomyosarcoma: a rare but lethal disease. *J Vasc Surg*. 1992 Apr;15(4):595–603.
9. Di Pilla M.A., Capuano M.A., Rossi M., et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *Radiol. Case Rep*. 2023;19(1):382–386. doi: 10.1016/j.radcr.2023.09.069
10. Hollenbeck S.T., Grobmyer S.R., Kent K.C., et al. Surgical treatment and outcomes of patients with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg*. 2003 Oct;197(4):575–9. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00433-2
11. Nooromid M., De Martino R., Squizzato F., et al.; Vascular Low Frequency Disease Consortium. Surgical resection and graft replacement for primary inferior vena cava leiomyosarcoma: A multicenter experience. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022 May;10(3):617–625. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.06.021

12. Shafique H.S., Commander S.J., Blazer D.G. 3rd, et al. Surgical outcomes of patients with inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024 Jul;12(4):101885. doi: 10.1016/j.jvsv.2024.101885
13. Kieffer E., Alaoui M., Piette J.C., et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: experience in 22 cases. *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):289–95. doi: 10.1097/01.sla.0000229964.71743.db
14. Daylami R., Amiri A., Goldsmith B., et al. Inferior vena cava leiomyosarcoma: is reconstruction necessary after resection? *J Am Coll Surg.* 2010 Feb;210(2):185–90. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.010
15. Goel M., Mohan A., Patkar S., et al. Leiomyosarcoma of inferior vena cava (IVC): do we really need to reconstruct IVC post resection? Single institution experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 May;407(3):1209–1216. doi: 10.1007/s00423-021-02408-1
16. Hanif H., Ali Rana M., Marek L., et al. Operative Considerations and Long-Term Outcomes after Resection of Primary Inferior Vena Cava Leiomyosarcomas with Caval Reconstruction. *Annals of Vascular Surgery.* 2026;124:283–291. doi: 10.1016/j.avsg.2025.11.136
17. Pulitanó C., Crawford M., Ho P., et al. The use of biological grafts for reconstruction of the inferior vena cava is a safe and valid alternative: results in 32 patients in a single institution. *HPB (Oxford).* 2013 Aug;15(8):628–32. doi: 10.1111/hpb.12029
18. Kalluri A.G., Jain A.K., Rodriguez H.E., et al. Polytetrafluoroethylene Is a Safe and Effective Interposition Conduit for Caval Reconstruction After Resection of Primary Leiomyosarcoma of the Inferior Vena Cava. *Ann Vasc Surg.* 2019 Jul;58:289–294. doi: 10.1016/j.avsg.2018.12.068
19. Costa D., Andreucci M., Ielapi N., et al. Infection of Vascular Prostheses: A Comprehensive Review. *Prosthesis.* 2023;5(1):148–166. doi: 10.3390/prosthesis5010012
20. Ippolito D., Querques G., Drago S.G., et al. Duodenocaval Fistula in a Patient with Inferior Vena Cava Leiomyosarcoma Treated by Surgical Resection and Caval Polytetrafluoroethylene Prosthesis. *Case Rep Radiol.* 2015;2015:575961. doi: 10.1155/2015/575961
21. Younan E.Z., Risbey C.W.G., Ye L., et al. Outcomes following inferior vena cava reconstruction at an advanced surgical unit. *European Journal of Surgical Oncology.* 2025;51(7):109740. doi: 10.1016/j.ejso.2025.109740
22. Pautier P., Italiano A., Piperno-Neumann S., et al.; French Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1044–1054. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00380-1



Шаппо Г.М.<sup>1</sup>✉, Лях Я.Н.<sup>1</sup>, Олендор Ю.А.<sup>1</sup>, Сушко В.П.<sup>3</sup>, Орехва А.В.<sup>2</sup>, Денисенко В.Л.<sup>1</sup>, Дятко М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

<sup>2</sup> Витебский областной клинический онкологический диспансер, Витебск, Беларусь

<sup>3</sup> Больница Божественного святого духа, Понта-Делгада, Португалия

## Тактика «Watch&Wait» в лечении низкого рака прямой кишки: важность тщательного отбора пациентов

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Шаппо Г.М. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста, редактирование; Лях Я.Н. – анализ полученных данных, редактирование; Олендор Ю.А. – написание текста, статистическая обработка данных; Сушко В.П. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных; Орехва А.В. – сбор, анализ и интерпретация данных; Денисенко В.Л. – анализ и интерпретация данных; Дятко М.В. – сбор материала, редактирование.

**Финансирование:** работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Подана: 28.01.2026

Принята: 22.04.2026

Контакты: gmshappo@tut.by, armis.armis@yandex.ru

### Резюме

**Введение.** Стандартное хирургическое лечение рака прямой кишки (особенно низких отделов) часто приводит к инвалидизации, колостоме или тяжелым функциональным нарушениям. В качестве альтернативы рассматривается органосохраняющая тактика «Watch&Wait» (W&W), предложенная A. Habr-Gama, которая подразумевает отказ от немедленной операции при достижении полного клинического ответа после неоадьювантной химиолучевой терапии.

**Цель.** На основе анализа литературы и собственных клинических данных уточнить критерии отбора пациентов для тактики W&W и оценить ее эффективность при низком раке прямой кишки.

**Материалы и методы.** Проведен обзор литературы и ретроспективный анализ результатов лечения 28 пациентов (12 мужчин, 16 женщин), у которых применялась тактика W&W в период с 2016 по 2024 год. Критерии включения: аденокарцинома нижнеампулярного отдела (4–7 см от края), стадия cT2–T3, cN0–1, отсутствие поражения мезоректальной фасции и экстрамуральной инвазии, размер опухоли до 5 см. Пациентам проводилась пролонгированная химиолучевая терапия (СОД 50,4 Гр) с оценкой ответа на 8, 12 и 16-й неделях с помощью МРТ, эндоскопии и пальцевого исследования. Медиана наблюдения составила 5 лет.

**Результаты.** В нашей когорте из 28 пациентов, получавших лечение по схеме «наблюдение и выжидание» после неоадьювантной химиолучевой терапии, во всех случаях был достигнут полный клинический и патологический ответ. Трое из этих

пациентов впоследствии перенесли трансанальное иссечение остаточной рубцовой ткани для гистологического подтверждения. Полный ответ чаще наблюдался при опухолях с более дистальным расположением (среднее расстояние до зубчатой линии составляло 1,5 см). В течение среднего периода наблюдения в 5 лет частота местных рецидивов составила 7,1% (n=2). Один рецидив произошел через год (3,9%), в связи с чем пациенту была проведена абдоминоперианальная резекция, в то время как второй пациент, у которого рецидив произошел через 28 месяцев, отказался от хирургического вмешательства. Двое пациентов умерли от причин, не связанных с их онкологическим диагнозом (COVID-19). Что касается функциональных результатов и качества жизни, большинство пациентов сообщили о хороших результатах по опроснику SF-36. Однако у 4 пациентов наблюдалась дисфункция кишечника, а один человек был вынужден сменить работу из-за проблем с недержанием кала.

**Заключение.** Стратегия «наблюдение и ожидание» представляет собой безопасный и воспроизводимый органосохраняющий подход для строго отобранной группы пациентов с раком прямой кишки низкой локализации, демонстрирующий результаты выживаемости, сопоставимые с радикальной хирургией, при этом предлагая значительные преимущества в виде избегания колостомии и улучшения качества жизни. Успех этого подхода основан на тщательном отборе пациентов с использованием точных критериев МРТ относительно локализации и стадии опухоли, междисциплинарном командном подходе и высокой приверженности пациентов строгому графику наблюдения, особенно каждые 3 месяца в течение первых 2–3 лет. Оптимальная оценка ответа должна проводиться не ранее чем через 8–12 недель после завершения химиолучевой терапии, а сохранение неполного ответа на этом этапе требует хирургической резекции. Наши результаты, включая низкий уровень местного рецидива в первый год (3,9%), подтверждают эффективность этой стратегии в сохранении качества жизни без ущерба для онкологической безопасности.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, тактика «Watch&Wait», МРТ, эндоскопия

Shappo H.<sup>1</sup>✉, Liakh Y.<sup>1</sup>, Alendar Y.<sup>1</sup>, Sushko U.<sup>3</sup>, Orekhva A.<sup>2</sup>, Denisenko V.<sup>1</sup>, Dziatco M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

<sup>2</sup> Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Vitebsk, Belarus

<sup>3</sup> Hospital Divino Espirito Santo, Ponta Delgada, Portugal

## The "Watch&Wait" Approach in Low Rectal Cancer: Emphasizing the Importance of Rigorous Patient Selection

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Shappo H. – development of the research concept and design, collection of material, analysis of the data obtained, statistical data processing, text preparation, editing; Liakh Y. – analysis of the data obtained, editing; Alendar Y. – writing of the text, statistical data processing; Sushko U. – development of the research design, analysis of the data obtained; Orekhva A. – collection, analysis and interpretation of data; Denisenko V. – analysis and interpretation of data; Dziatco M. – collection of material, editing.

**Funding:** the work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. The authors did not receive financial support from pharmaceutical manufacturing companies.

Submitted: 28.01.2026

Accepted: 22.04.2026

Contacts: gmsappo@tut.by, armis.armis@yandex.ru

---

### Abstract

**Introduction.** Standard surgical treatment for rectal cancer, particularly in the low-ampullary segment, often results in disability, permanent colostomy, or severe functional impairment. As an alternative, the organ-preserving "Watch & Wait" (W&W) strategy, proposed by A. Habr-Gama, is considered. This approach involves deferring immediate surgery in patients who achieve a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy.

**Purpose.** Based on an analysis of the literature and our own clinical data, to refine the patient selection criteria for the W&W strategy and to evaluate its effectiveness in the treatment of low rectal cancer.

**Materials and methods.** A literature review was conducted alongside a retrospective analysis of treatment outcomes for 28 patients (12 men, 16 women) managed under the W&W protocol from 2016 to 2024. Inclusion criteria were: adenocarcinoma of the low-ampullary rectum (4–7 cm from the anal verge), clinical stage cT2–T3, cN0–1, absence of mesorectal fascia involvement or extramural vascular invasion, and tumor size ≤5 cm. Patients received long-course chemoradiotherapy (total dose 50.4 Gy), with response assessments performed at 8, 12, and 16 weeks post-treatment using MRI, endoscopy, and digital rectal examination. The median follow-up period was 5 years.

**Results.** In our cohort of 28 patients managed with the Watch-and-Wait strategy following neoadjuvant chemoradiotherapy, a clinical and pathological complete response was achieved in all cases. Three of these patients subsequently underwent transanal excision of residual scar tissue for histological confirmation. Complete response was more frequently observed in tumors with a more distal location (median distance to the dentate line was 1.5 cm). During a median follow-up of 5 years, the local recurrence rate was 7.1% (n=2). One recurrence occurred after one year (3.9%), for which the patient underwent an abdominoperineal resection, while the second patient, who recurred at 28 months, refused surgical intervention. Two patients died from causes unrelated to their oncology

diagnosis (COVID-19). Regarding functional outcomes and quality of life, most patients reported good outcomes on the SF-36 questionnaire; however, 4 patients experienced bowel dysfunction, and one individual was forced to change their employment due to issues with fecal incontinence.

**Conclusion.** The "Watch & Wait" strategy represents a safe and reproducible organ-preserving approach for a strictly selected cohort of patients with low rectal cancer, demonstrating survival outcomes comparable to radical surgery while offering the significant benefits of colostomy avoidance and improved quality of life. The success of this approach is predicated on rigorous patient selection using precise MRI criteria regarding tumor location and stage, a multidisciplinary team approach, and high patient adherence to a stringent surveillance schedule, particularly every 3 months for the first 2–3 years. Optimal response assessment should occur no earlier than 8–12 weeks following the completion of chemoradiotherapy, and persistent incomplete response at that point mandates surgical resection. Our findings, including a low first-year local recurrence rate of 3.9%, support the efficacy of this strategy in preserving quality of life without compromising oncological safety.

**Keywords:** rectal cancer, Watch & Wait Tactics, MRI, endoscopy

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рак прямой кишки является распространенным заболеванием. По данным GLOBOCAN, в 2022 году выявлено 729 833 новых случая. В Республике Беларусь в 2024 году выявлен 1571 новый случай, в I стадии выявлено 249, во II – 450 случаев. В Витебской области – 211 новых случаев, в I–II стадии – 68,2%.

Стандартом лечения рака прямой кишки являются тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) и сфинктеросохраняющие операции. А для лечения низкого рака прямой кишки часто остается брюшно-промежностная экстирпация и пожизненная колостома. Но даже те пациенты, которые имели сфинктеросохраняющие операции, страдают от дисфункции и синдрома низкой резекции прямой кишки. В последние десятилетия четко наметились тенденции в органосохраняющем лечении рака прямой кишки. Новые технологии позволяют использовать персонализированный подход в лечении. Тотальная пролонгированная химиолучевая терапия и тактика «Watch&Wait» («наблюдай и жди») в лечении низкого рака прямой кишки, предложенная А. Nabar-Gama в 2004 году, позволяет сохранить прямую кишку, избежать операции и постоянной колостомы без риска прогрессирования и отдаленного метастазирования у тщательно отобранной когорты пациентов. Причем разработчики стратегии «наблюдай и жди» показали, что таких пациентов можно распознать клинически до начала лечения по данным МРТ, эндоскопии и клинического осмотра прямой кишки. Важное значение имеет приверженность самих пациентов длительному лечению и частым осмотрам, а также обсуждение тактики «наблюдай и жди» при низком раке прямой кишки на мультидисциплинарном консилиуме [1–3, 6]. Предполагается, что отдаленные онкологические результаты у пациентов, не оперированных после неoadъювантного лечения в связи с полным клиническим ответом, сопоставимы с подобными показателями пациентов после радикального хирургического

вмешательства. Основное преимущество безоперационной стратегии – значимое улучшение качества жизни [2, 3].

## ■ ОБЗОР

Стратегия «наблюдай и жди» подразумевает отказ от хирургического лечения в пользу выжидательной тактики с активным динамическим наблюдением. Первые 2 года пациенты приходят на осмотр, подразумевающий магнитно-резонансную томографию органов малого таза, колоноскопию и пальцевое ректальное исследование каждые 3 месяца, компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки каждые 6 месяцев [1, 2].

Хотя пациенты могут проходить неоадьювантную терапию по разным причинам, решение о применении стратегии «наблюдай и жди» принимается на основании достижения полной клинической ремиссии. Пациентам, не достигшим полной клинической ремиссии, обычно рекомендуется хирургическая резекция (тотальная мезоректумэктомия) [6].

В соответствии с данными, предоставленными многоцентровым международным исследованием A.H. Gama, Rorigo O. Perez и других авторов, пациентов с возможным полным клиническим и патоморфологическим ответом можно распознать клинически, эндоскопически и рентгенологически (МРТ) [1]. В эту когорту пациентов могут быть включены следующие характеристики: опухоли T2–T3 по данным МРТ малого таза, наличие N<sub>0-1</sub> в параректальной клетчатке. По данным колоноскопии размер опухоли ≤5 см, ≤1/2 окружности, при пальцевом исследовании не переходит на анальный канал, сохранено расстояние до зубчатой линии, торакоабдоминальная КТ или ПЭТ/КТ. Все пациенты имеют информированное согласие на консервативное лечение после обсуждения с мультидисциплинарной командой [11].

По данным A. Loria, E.E. Ramsdale и соавторов, с онкологической точки зрения у пациентов, достигших строгих и стандартизированных критериев полной клинической регрессии опухоли и прошедших выжидательную тактику, риск местного рецидива составляет около 30%, а риск отдаленных метастазов – 12% [5]. Cerdan-Santacruz, São Julião G.P., Habr-Gama A., Perez R.O. и соавторы утверждают, что этот риск наиболее высок в течение первых трех лет после достижения полной клинической реконвалесценции [6].

В ретроспективный анализ результатов лечения пациентов НИИ КО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» были включены 27 человек, у которых наблюдался клинически полный ответ. Снижение клинической стадии T после проведенного лечения обнаружено у 21 (77,7%) пациента. Снижение стадии N отмечено у 14 (100%) пациентов с исходными данными о поражении регионарных лимфатических узлов. Медиана наблюдения составила 41 (25–114) месяц. Прогрессирование отмечено у 2 (7,4%) пациентов. У этих пациентов по данным пальцевого исследования, видеокколоноскопии и магнитно-резонансной томографии органов малого таза был зарегистрирован продолженный рост опухоли прямой кишки, после чего сразу было выполнено радикальное хирургическое лечение. Показатели 2-летней общей и безрецидивной выживаемости составили 100 и 92,6% соответственно [2].

В шведском национальном проспективном исследовании тактики «Watch&Wait» после неоадьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки частота локального

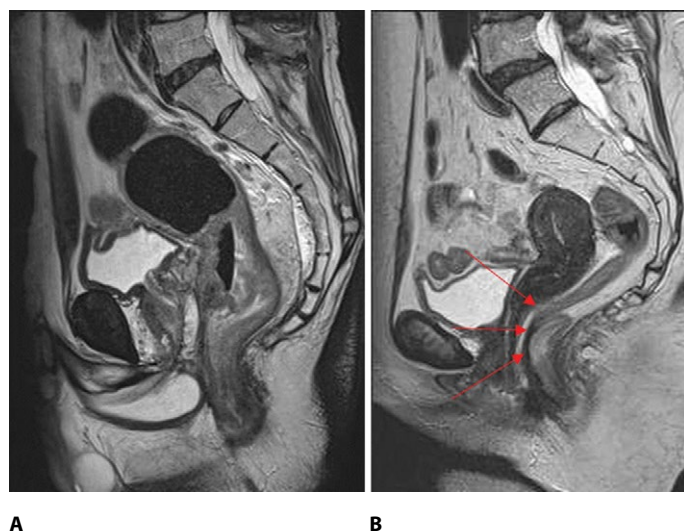
рецидива опухоли составила 15% в течение 6 месяцев наблюдения. Только у трех из 211 пациентов (1,4%) в течение 6 месяцев после включения в исследование развились отдаленные метастазы, а 94% пациентов с ранним рецидивом были пролечены с целью излечения, что свидетельствует о том, что «Watch&Wait» может быть безопасным вариантом лечения у отдельных пациентов [4].

В когорту исследования Манчестерского центра третичной онкологии было включено 129 пациентов, которым проводилась тактика наблюдения и выжидания (медиана продолжительности наблюдения составила 33 месяца (19–43 месяца)). У 44 (34%) наблюдались местные рецидивы; 36 (88%) из 41 пациента с неметастатическими местными рецидивами были спасены. В сопоставленных анализах (109 пациентов в каждой группе лечения) не было выявлено различий в 3-летней выживаемости без рецидива заболевания между выжидательной тактикой и хирургической резекцией (88% при выжидательной тактике против 78% при хирургической резекции). Аналогично не было выявлено различий в 3-летней общей выживаемости (96% против 87%). Напротив, у пациентов, следующих тактике «наблюдай и жди», 3-летняя выживаемость без колостомы была значительно лучше, чем у тех, кому была сделана хирургическая резекция (74% против 47%), с абсолютной разницей в 26% у пациентов, которым удалось избежать постоянной колостомы, в течение 3 лет между группами лечения [7].

В исследовании Fernandez проанализированы результаты лечения пациентов из международной базы данных наблюдения и ожидания (IWWD). Из 793 пациентов, леченных по тактике «наблюдай и жди» (медиана продолжительности наблюдения 55,2 мес.), у 85 пациентов (10,7%) были выявлены отдаленные метастазы. У 51 из 85 пациентов (60%) наблюдался локальный рецидив. Используя условные оценки: пациенты с локальным рецидивом без отдаленных метастазов в течение 5 лет (с момента принятия решения о наблюдении и выжидании) оставались в группе более высокого риска развития отдаленных метастазов в течение 1 последующего года по сравнению с пациентами без местного рецидива (5-летняя условная выживаемость без отдаленных метастазов 94,9% против 98,4%). У пациентов с полным клиническим ответом, находящихся под наблюдением, развитие местного рецидива опухоли является фактором риска отдаленных метастазов. Риск отдаленных метастазов остается высоким в течение 5 лет после развития местного рецидива опухоли [8].

В исследовании Temmink проанализированы результаты лечения пациентов из международной базы данных наблюдения и ожидания (IWWD). Всего было выявлено 1010 пациентов. При первом повторном обследовании у 608 пациентов наблюдалась полная клиническая ремиссия; у 402 – полная клиническая ремиссия при последующем повторном обследовании. Медиана периода наблюдения составила 2,6 года для пациентов с полной клинической ремиссией при первом повторном обследовании и 2,9 года для пациентов с полной клинической ремиссией при последующем повторном обследовании. Не было выявлено различий между группами по выживаемости без отдаленных метастазов и общей выживаемости. Анализ подгрупп показал более высокую частоту сохранения прямой кишки в группе с почти полной клинической ремиссией, классифицированной исключительно по данным МРТ [9].

Во французском многоцентровом исследовании при оценке регрессии МРТ была применена следующая градация: степень регрессии опухоли (TRG) 1 – отсутствие видимой опухоли и нормальная стенка прямой кишки; TRG2 – умеренный изолированный



**Рис. 1.** Результаты магнитно-резонансной томографии при раке прямой кишки. **А** – до лечения; **В** – после химиолучевой терапии (красная стрелка указывает на плотный фиброзный рубец с низкой интенсивностью сигнала)

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging findings for a rectal cancer. **A** – before treatment; **B** – after chemoradiation therapy (the red arrow indicates dense low-signal intensity of the fibrotic scar)

фиброз стенки прямой кишки или утолщение стенки прямой кишки без ограничений на DWI; TRG3 – любая значительно видимая опухоль (рис. 1). Патологоанатомическую классификацию после операций проводят с помощью шкалы Dworak (19, 20): степень 0 – отсутствие ответа; степень 1 – минимальный ответ (доминирует опухолевая масса с выраженным фиброзом и васкулопатией); степень 2 – умеренный ответ (доминируют фиброзные изменения с небольшим количеством остаточных раковых клеток); степень 3 – почти полный ответ (небольшое количество микроскопически труднообнаруживаемых опухолевых клеток в фиброзной ткани, с или без слизистого компонента); степень 4 – полный ответ (отсутствие опухолевых клеток, только фиброзная масса или бесклеточное скопление слизи) [10, 12].

Ответ опухоли – это явление, зависящее от времени. В большинстве случаев полная ремиссия обычно достигается в течение 6 месяцев после завершения лучевой терапии. Если неполный ответ сохраняется спустя 24–26 недель после завершения лучевой терапии, хирургическая резекция первичной опухоли, вероятно, является предпочтительным вариантом [6].

У части пациентов, перенесших протокол «наблюдай и жди» (W&W), в дальнейшем разовьется локальный повторный рост первичной опухоли и, следовательно, потребуется хирургическая резекция. Это означает, что не все пациенты с полным клиническим ответом избегут хирургического вмешательства. Cerdan-Santacruz C. и соавторы считают, что хотя функциональные результаты среди пациентов, перенесших стратегию «наблюдай и жди», явно и намного лучше, чем при тотальной мезоректумэктомии или локальном иссечении опухоли, функция прямой кишки в конечном итоге может быть не такой идеальной, как можно было бы ожидать или надеяться [6].



По мнению Anthony Loria и других авторов, следует рассмотреть возможность добавления более подробной информации для эффективного принятия решений, например, высоты опухоли и риска местного повторного роста или системного заболевания (поражение мезоректальной фасции, экстрамуральная сосудистая инвазия, поражение латеральных тазовых лимфатических узлов) [5]. Эта концепция позволила бы включать большую когорту пациентов для тактики W&W и более безопасно, длительно и уверенно осуществлять выжидание.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

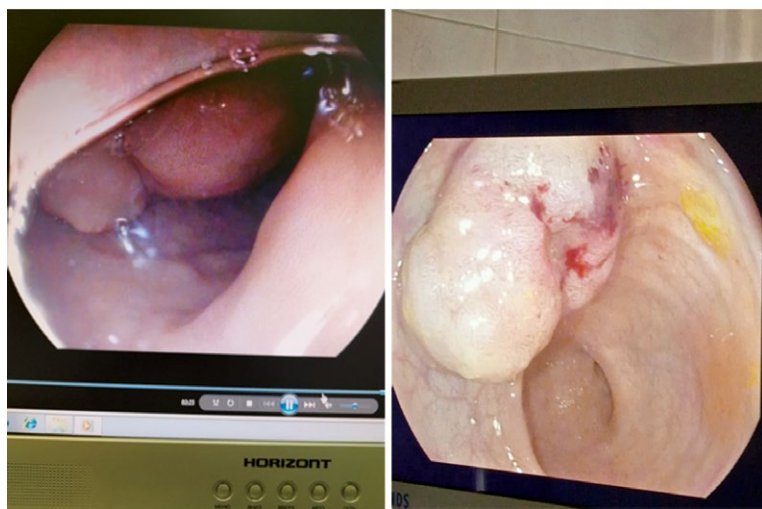
Дополнение доказательств роли тактики «наблюдай и жди» после пролонгированной тотальной химиолучевой терапии низкого рака прямой кишки.

Задачи: уточнить показания к применению тактики «наблюдай и жди» при низком раке прямой кишки, оценить результаты пролонгированной химиолучевой терапии, изучить качество жизни пациентов после проведенного лечения.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного исследования изучены отдаленные результаты лечения 28 пациентов по тактике «наблюдай и жди» с 2016 г. по 2024 г. В исследовании приняло участие 12 мужчин и 16 женщин. Средний возраст при установлении диагноза составил 68 (54–82) и 60 (32–81) лет соответственно.

Критериями включения пациентов в исследование с учетом прогностических факторов явились: аденокарцинома прямой кишки, локализация опухоли на расстоянии 4–7 см, расстояние от зубчатой линии сохранено, опухоль не переходит на анальный канал, диаметр опухоли около 5 см, занимает не более 1/2 окружности прямой кишки.



**Рис. 2. Рак нижнеампулярного отдела прямой кишки на 1/2 окружности**  
**Fig. 2. Rectal cancer in the low-ampullary segment on the 1/2 circumference**

Критериями МРТ таза являлись: T2–T3A, N0–1, отсутствие вовлечения мезоректальной фасции, отсутствие экстрамуральной венозной инвазии. Дополнительные критерии: КТ ОБП и ОГК, приверженность пациента ХЛТ и длительному частому обследованию, обсуждение на мультидисциплинарном консилиуме. Все другие МРТ-параметры выше T3A, выше N0–N1, M0, наличие LVSI, поражение хотя бы одного л/узла бассейна подвздошных сосудов исключались из когорты «W&W» и расценивались как неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей операцией через 6 недель.

Пролонгированная тотальная неoadъювантная химиолучевая терапия проводилась пациентам с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки и состояла из одновременного применения химиотерапии на основе фторпиримидинов (5-фторурацил или капецитабин) и лучевой терапии (РОД 1,8 Гр до СОД 50,4) при помощи аппаратов Teragam G Со60, TrueBeam. Дозировки химиопрепаратов были следующими: 5-фторурацил 225 мг/м<sup>2</sup>/сут в/венно, непрерывная инфузия в 1–5-й дни (в дни ЛТ) или ежедневно (в зависимости от переносимости) на протяжении всей ЛТ; капецитабин 1650 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь (в два приема) в 1–5-й дни (в дни ЛТ) или ежедневно (в зависимости от переносимости) на протяжении всей ЛТ. У половины пациентов исследовалась доза лучевой терапии 2,0 Гр, сопровождалась явлениями ректита, что требовало дополнительного лечения (рис. 3).

Объем облучения зоны местного метастазирования включал пресакральные, параректальные, obturatorные, внутренние подвздошные и нижние брыжеечные лимфатические узлы. Оценка регрессии опухоли проводилась на 8, 12, 16-й неделях с помощью рентгенологических (МРТ), эндоскопических и клинических (пальцевое



**Рис. 3. Зависимость степени ректита от дозы облучения**  
**Fig. 3. The degree of rectitis depends on the radiation dose**

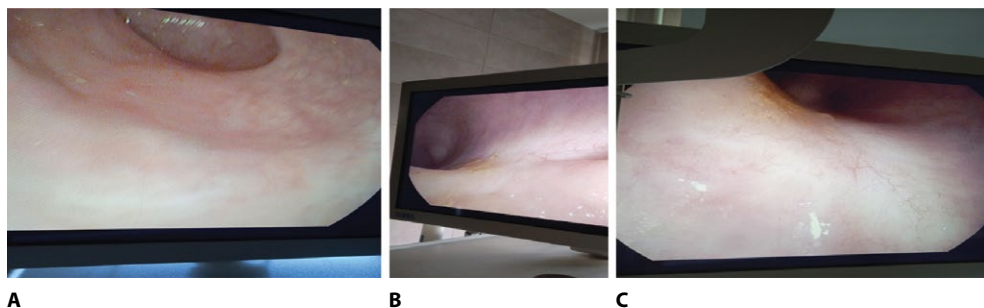
ректальное исследование) методов исследования, патоморфологическое исследование – отсутствие клеток аденокарциномы или клеточный патоморфоз. Режим наблюдения – каждые 3 месяца первые 3 года. Клиническая оценка опухоли через 8 недель после окончания ХЛТ (это время лечебного патоморфоза) – ректоскопия без биопсии, после выполняется пальцевое исследование прямой кишки. Полный клинический ответ на 8-й неделе включает отсутствие изъязвлений, остаточной опухоли и деформации при ректоскопии, отсутствие образований при пальцевом исследовании. Неполный клинический ответ – при эндоскопическом исследовании имеется изъязвление, остаточная опухоль, плотная площадка (1,5 см) при пальцевом исследовании. При частичном клиническом ответе по данным ректоскопии имеется значительно уменьшенная опухоль, которая стала располагаться значительно выше от зубчатой линии. При пальцевом исследовании отмечается уменьшенная площадка на месте опухоли, и она значительно поднялась выше зубчатой линии. После этого осмотра пациент записывается на МРТ таза на 12-й неделе после ХЛТ.

Клиническая оценка опухоли на 12-й неделе после окончания ХЛТ включает критерии МРТ таза, эндоскопическое исследование с биопсией, пальцевое исследование. Наличие остаточной площадки и при гистологическом ответе лечебный патоморфоз – допускается дальнейшее наблюдение, решение вопроса о консолидирующей ХТ. Частичный клинический ответ – незначительное уменьшение опухоли, решается вопрос об органосохраняющем лечении. Клиническая оценка регрессии опухоли на 16-й неделе после окончания ХЛТ: данные МРТ таза (фиброз, отсутствие экстрамуральной инвазии, опухолевых депозитов), эндоскопическое исследование (отсутствие деформации, изъязвления) и клинические данные об отсутствии опухоли (при ректальном исследовании). Данные об отсутствии опухоли при гистологическом исследовании позволяют использовать протокол наблюдения W&W, следующие контрольные исследования каждые 3 месяца в течение 2–3 лет.

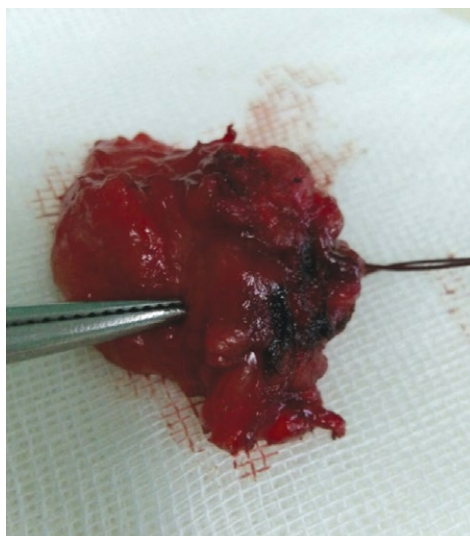
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана наблюдения у наших пациентов составила 5 лет. Полный клинический патоморфологический ответ получен у 28 пациентов (рис. 4). Удаление остаточной опухоли выполнено у 3 пациентов. Эти пациенты имели трансанальное удаление остаточной опухоли «парашютным методом» Francillon с гистологическим исследованием [13] (рис. 5). Полный клинический ответ чаще развивался в группе пациентов с более низким расположением края опухоли – в 77% случаев полного ответа край опухоли располагался в нижеампулярном отделе прямой кишки, медиана расстояния от зубчатой линии до края опухоли равна 1,5 см, верхний край не выше 7 см. Нижний край опухоли у пациентов с частичным ответом был расположен в среднеампулярном отделе в 63% случаев, медиана расстояния от зубчатой линии до края опухоли равна 3,6 см, что требовало хирургического вмешательства.

Рецидив через 1 год выявлен у 1 пациента с муцинозной аденокарциномой (3,9%) – выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Рецидив через 28 месяцев у одного пациента, от спасительной операции отказался. После 7 курсов ПХТ МР-картина остаточной опухоли без существенной динамики в сравнении с предыдущим исследованием, морфологически в биоптате выявлены комплексы аденокарциномы, продолжает курсы ПХТ. Токсический ректит легкой степени отмечен у 3 пациентов, средней степени тяжести – у 7, что потребовало местного



**Рис. 4. Полный клинический и патоморфологический ответ опухоли**  
**Fig. 4. Complete clinical and pathological tumor response**



**Рис. 5. Трансанальное удаление остаточной опухоли «парашютным методом», pT<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>**  
**Fig. 5. Transanal removal of residual tumor using the "parachute method", pT<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>**

лечения. Умерло 2 пациента от инфекции COVID-19. Одна пациентка через 8 лет наблюдения начала отмечать частый жидкий стул после приема пищи, трудности с удержанием, были рекомендованы консервативная терапия и курс реабилитации.

Анкетирование SF-36 проведено у 65,4%. Практически все пациенты оценили свое состояние как хорошее. Посредственное – 1 пациент (с припиской по возрасту). Меняется настроение, отмечает усталость – 1 пациент. Ограничение подъема тяжестей и спорта – отметили все. Умеренные физические нагрузки, работа с пылесосом – выполняют все. Поменял место работы – 1 пациент, водитель дальних рейсов, отмечал трудности с удержанием кала, что потребовало смены работы. Время, проведенное с семьей и друзьями, ограничено немного – у 2 пациентов. Нарушение стула отметили 4 пациента.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия «наблюдай и жди» является воспроизводимой для тщательно подобранных пациентов. Она подходит тем, кто готов вместе с врачом проходить тщательное клиническое, эндоскопическое и МРТ-наблюдение в короткие промежутки времени в течение 2–3 лет. Тактика «наблюдай и жди» имеет хорошие результаты, рецидив опухоли в первый год составил 3,9%. Полный клинический ответ выше в группе пациентов с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе. Оптимальные сроки «ожидания» после пролонгированной химиолучевой терапии не менее 8 недель. Если при повторном обследовании после окончания лечения через 8–12 недель сохранялся неполный ответ визуализации при эндоскопическом исследовании и гистологическом подтверждении, то хирургическая резекция остаточной опухоли была предпочтительна.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711–7; discussion 717–8.
2. Dudaev Z., Khudoerov Dzh., Mamedli Z. et al. "Watch and wait" strategy (active dynamic follow-up) in the management of rectal cancer patients with a complete clinical response. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2022;12(1):35–40. (in Russian). doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-1-35-40
3. Samsonov D., Moiseenko A., Karachun A. Watch & Wait strategy in the radical treatment of rectal cancer: evoking a complete response by all means? *Issues of Oncology.* 2022;68(5):548–554. (in Russian). doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554
4. Rydbeck D., Azhar N., Blomqvist L., Chabok A., Folkesson J., Gerdin A., Hermus L., Matthiessen P., Martling A., Nilsson P.J., Angenete E. Short-term outcomes from the 'Watch and Wait' (WoW) study: prospective cohort study. *BJS Open.* 2025;9, Issue 1. doi: 10.1093/bjsopen/zrae151
5. Loria A. et al. From Clinical Trials to Practice: Anticipating and Overcoming Challenges in Implementing Watch-and-Wait for Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42:876–880. doi: 10.1200/JCO.23.01369
6. Cerdan-Santacruz C., São Julião G.P., Vailati B.B., Corbi L., Habr-Gama A., Perez R.O. Watch and Wait Approach for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(8):2873. doi: 10.3390/jcm12082873
7. Renehan A.G., Malcomson L., Emsley R., Gollins S., Maw A., Myint A.S., Rooney P.S., Susnerwala S., Blower A., Saunders M.P., Wilson M.S., Scott N., O'Dwyer S.T. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):174–183. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2
8. Fernandez L.M., Julio G.P.S., Renehan, A.G., Beets G.L., PapoilarA.L. The risk of distant metastases in patients with clinical complete response managed by watch and wait after neoadjuvant therapy for rectal cancer: the influence of local regrowth in the International Watch and Wait Database. *Diseases Of The Colon And Rectum.* 2023;66(1):41–49. doi: 10.1097/DCR.0000000000002494
9. Sofieke J.D. Temmink, Koen C.M.J. Peeters, Renu R. Bahadoer, Elma Meershoek-Klein Kranenburg, Annet G.H. Roodvoets, Jarno Melenhorst, Jacobus W.A. Burger, Albert Wolthuis, Andrew G. Renehan, Nuno L. Figueiredo, Oriol Pares, Anna Martling, Rodrigo O. Perez, Geerard L. Beets, Cornelis J.H. van de Velde, Per J. Nilsson. The International Watch & Wait Database (IWWD) Consortium. Watch and wait after neoadjuvant treatment in rectal cancer: comparison of outcomes in patients with and without a complete response at first reassessment in the International Watch & Wait Database (IWWD). *BJS.* 2023;110, Issue 6:676–684. doi: 10.1093/bjs/znad051
10. Gérard J.P., Barbet N., Gal J., Dejean C., Evesque L., Doyen J., Coquard R., Gugenheim J., Benizri E., Schiappa R., Baudin G., Benezery K., François E. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study. *Eur J Cancer.* 2019;108:1–16. doi: 10.1016/j.ijca.2018.11.022
11. Smith N., Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(1):20–31. doi: 10.1080/02841860701697720
12. Rouleau-Fournier F., Brown C.J. Can Less Be More? Organ Preservation Strategies in the Management of Rectal Cancer. *Curr. Oncol.* 2019;26:16–23. doi: 10.3747/co.26.5841
13. Mario Pescatori [translated from English by A. Langner]. *Anorectal surgery: prevention and treatment of complications*: Moscow: Olimp-Business; 2019. 264 p. (in Russian)



Иванов А.В.<sup>1</sup>, Ревтович М.Ю.<sup>2</sup>✉, Красько О.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

## Оценка вероятности развития метакхронной перитонеальной диссеминации после радикального лечения рака желудка

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Ревтович М.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Красько О.В.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста – Иванов А.В.

**Финансирование:** авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 03.12.2025

Принята: 21.01.2026

Контакты: mihail\_revtovich@yahoo.com

### Резюме

**Введение.** Раннее выявление метакхронной перитонеальной диссеминации (МПД) остается сложной задачей, что определяет целесообразность оценки вероятности ее развития у пациентов после радикального лечения местнораспространенного рака желудка (мРЖ) для выделения когорты, у которой обоснована лапароскопия second-look.

**Цель.** Разработать модель персонифицированной оценки вероятности МПД у пациентов с мРЖ с учетом исходных характеристик опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения для определения целесообразности и сроков проведения лапароскопии second-look.

**Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ данных 1378 пациентов с pT4a-bN0-3M0 (R. Borrmann III–IV), которым проводилось адьювантное лечение: нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия (НИХТ), адьювантная перфузионно-интраоперационная термохимиотерапия (ИИТХТ), адьювантная полихимиотерапия (АПХТ) и их комбинации. Для оценки риска МПД применяли модель Файна – Грея. Клиническую полезность модели оценивали методом анализа принятия решений (DCA).

**Результаты.** Установлена неоднородность развития МПД с учетом конкурирующих событий (метакхронная опухоль, метастазы другой локализации, смерть), что потребовало применения модели Файна – Грея и стратификации по временным интервалам (1 год, 2 года и 3–5 лет), внутри которых коэффициенты модели изменялись с учетом конкурирующих рисков. Риск МПД снижался у пациентов старше 65 лет с каждым годом наблюдения (ОР 0,53 на 2-й год,  $p=0,012$ ; ОР 0,59 на 3–5-й годы,  $p=0,021$ ); повышался при pN1 в первый год (ОР 2,44,  $p=0,001$ ), при pN2 – в первый и второй годы

(ОР 2,27 и 1,95 соответственно;  $p=0,006$  и  $p=0,048$ ), а при  $pN3$  – на протяжении всего периода (ОР 3,96;  $p<0,001$ ). Противоопухолевое лечение снижало риск МПД: после АПХТ в первый год – ОР 0,21 ( $p<0,001$ ); после любого варианта интраперитонеальной химиотерапии – НИХТ: ОР 0,20 ( $p<0,001$ ) и ИИТХТ: ОР 0,30 ( $p<0,001$ ). Разработанная прогностическая модель с коэффициентами, стратифицированными по временным интервалам, продемонстрировала высокую дискриминацию (индекс конкордации 0,798 (SE=0,011); AUC=0,835 для пятилетнего периода наблюдения) и клиническую полезность, позволяя по DCA выявлять 78,5% случаев МПД при популяционной кумулятивной инцидентности 23,4%. Внешняя валидация подтвердила ее точность: прогностическая ценность положительного результата – 78,6%; отрицательного результата – 86,7%; общая точность модели – 81,4%. Назначение противоопухолевого лечения при МПД, диагностированной лапароскопией second-look на основании разработанной модели (при отсутствии клинических признаков МПД) по сравнению с пациентами, у которых МПД диагностирована без ее применения по клинической картине канцероматоза, сопровождалось статистически значимым ростом общей выживаемости ( $p_{\log\text{-rank}}<0,0001$ ).

**Заключение.** Индивидуализация наблюдения с учетом вероятности развития МПД согласно разработанной модели позволяет обоснованно определить показания к лапароскопии second-look в рамках диспансерного наблюдения, а также своевременно провести противоопухолевое лечение и повысить медиану общей выживаемости у пациентов с МПД на 6,0 месяца ( $p_{\log\text{-rank}}<0,0001$ ).

**Ключевые слова:** рак желудка, метакронная перитонеальная диссеминация, кумулятивная инцидентность, лапароскопия second-look, прогнозирование перитонеальной диссеминации

Ivanov A.<sup>1</sup>, Reutovich M.<sup>2</sup>✉, Krasko O.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

## Assessment of the Probability of Developing Metachronous Peritoneal Dissemination after Radical Treatment of Gastric Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** research concept and design, editing, material collection, processing, text writing – Reutovich M.; research concept and design, editing, material collection, processing, text writing – Krasko O.; research concept and design, material collection, text writing – Ivanov A.

**Funding:** the authors declare no special funding (grants and other types of research funding).

Submitted: 03.12.2025

Accepted: 21.01.2026

Contacts: mihail\_revtovich@yahoo.com

### Abstract

---

**Introduction.** Early detection of metachronous peritoneal dissemination (MPD) remains a challenge, which determines the advisability of assessing the likelihood of its development in patients after radical treatment of locally advanced gastric cancer (mGC) to identify a cohort in which second-look laparoscopy is justified.

**Purpose.** To develop a model for personalized assessment of the probability of MPD in patients with gastric cancer, taking into account the initial characteristics of the tumor process and the volume of medical treatment performed to determine the feasibility and timing of second-look laparoscopy.

**Materials and methods.** The analysis included long-term results of treating 1,378 patients with LAGC (pT4a-bN0-3M0, R. Borrmann scale III–IV) who underwent adjuvant therapy, viz. normothermic intraperitoneal chemotherapy (NICT), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), adjuvant polychemotherapy (APCT) and their combinations. MPD risks were assessed using the Fine-Gray model. The clinical utility of the model was assessed by decision analysis (DCA).

**Results.** A heterogeneity in the development of MPD was identified, considering competing events (metachronous tumor, metastases at another site, death), which necessitated the use of the Fine – Gray model and stratification by time intervals (1 year, 2 years, and 3–5 years). Within these intervals, the model coefficients changed accounting for competing risks. The risk of MPD decreased in patients over 65 years old with each year of observation (HR 0.53 at the second year,  $p=0.012$ ; HR 0.59 at 3–5 years,  $p=0.021$ ); it increased with pN1 in the first year (HR 2.44,  $p=0.001$ ), with pN2 in the first and second years (HR 2.27 and 1.95, respectively;  $p=0.006$  and  $p=0.048$ ), and with pN3 throughout the entire period (HR 3.96;  $p<0.001$ ). Antitumor treatment reduced the risk of MPD: after adjuvant chemotherapy (ACT) in the first year – HR 0.21 ( $p<0.001$ ); following any type of intraperitoneal chemotherapy – HIPEC: HR 0.20 ( $p<0.001$ ), and intraoperative intraperitoneal chemotherapy (IIPC): HR 0.30 ( $p<0.001$ ). The developed prognostic model, with coefficients stratified by time intervals, demonstrated high discrimination

(concordance index 0.798 (SE=0.011); AUC=0.835 for the five-year follow-up period) and clinical usefulness, allowing the identification of 78.5% of MPD cases at a population cumulative incidence of 23.4% using decision curve analysis (DCA). External validation confirmed its accuracy: positive predictive value – 78.6%; negative predictive value – 86.7%; overall model accuracy – 81.4%. The administration of antitumor therapy in cases of PMP diagnosed by second-look laparoscopy based on the developed model (in the absence of clinical signs of MPD) compared to patients with MPD diagnosed without the model, based on carcinomatosis clinical picture, was associated with a statistically significant increase in overall survival ( $p$  log-rank<0.0001).

**Conclusion.** Individualization of surveillance based on the probability of MPD development according to the created model allows for a justified determination of indications for second-look laparoscopy within outpatient monitoring, as well as timely implementation of antitumor treatment, thereby increasing the median overall survival in patients with PMP by 6.0 months ( $p$  log-rank<0.0001).

**Keywords:** gastric cancer, metachronous peritoneal dissemination, cumulative incidence, second-look laparoscopy, prognostication of peritoneal carcinomatosis

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Метахронная перитонеальная диссеминация (МПД) является наиболее распространенным вариантом прогрессирования местнораспространенного рака желудка (мРЖ) после радикального хирургического лечения [1, 2]. На начальных стадиях развития МПД протекает бессимптомно и проявляется клинически только при значительном распространении поражения брюшины, что в большинстве случаев исключает возможность эффективного противоопухолевого лечения. Современные неинвазивные методы интраскопической визуализации с целью диагностики канцероматоза характеризуются недостаточной чувствительностью, особенно на ранних этапах его возникновения [3]. Единственным надежным методом, который позволяет не только визуализировать опухолевые диссеминаты на брюшине, но и морфологически подтвердить прогрессирование заболевания, является лапароскопия. Однако выполнение лапароскопии всем радикально оперированным пациентам с мРЖ представляется неоправданным по ряду причин: 1) психологически негативное восприятие пациентами повторной операции; 2) высокая стоимость, обусловленная необходимостью оказания анестезиологического пособия и госпитализации; 3) риск развития осложнений, связанных с возможной травмой полых органов брюшной полости или сосудов брыжейки на фоне спаечного процесса после предыдущей операции [4, 5]. Всё это может привести к превышению рисков от лапароскопии над ее потенциальной пользой.

Кроме того, в ряде исследований отмечается отсутствие объективных показаний к проведению лапароскопии для ранней диагностики МПД у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов [2]. В связи с этим более рационально использовать математические модели для прогнозирования развития перитонеальной диссеминации. Их применение позволит выделить среди радикально оперированных пациентов группу с высокой вероятностью ее развития, несмотря на проведенное радикальное лечение. В подобных случаях проведение лапароскопии оправдано

и поможет выявить МПД уже на ранних стадиях ее развития, что значительно повысит возможности и эффективность применения противоопухолевой лекарственной терапии в данной когорте пациентов.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель персонализированной оценки вероятности МПД у пациентов с мРЖ с учетом исходных характеристик опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения для определения целесообразности и сроков проведения лапароскопии second-look.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные 1378 радикально оперированных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова пациентов. Разработка модели выполнена на основании анализа данных 1311 пациентов (мужчин – 810, женщин – 501, средний возраст – 62,3 года), проходивших лечение в период 2008–2021 гг. В зависимости от варианта противоопухолевого лечения все пациенты были разделены на группы:

- 1) комплексное лечение, включающее комбинацию радикальной операции с интраперитонеальной перфузионной термохимиотерапией – ИПТХТ (цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> + доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>, 42 °С, 1 час) и системной АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (1-й день курса), капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> или тегафур 10–15 мг/кг (2 раза/сутки, 1–14-й день курса), перерыв 7 дней, 8 курсов) – группа ИПТХТ+АПХТ (n=17);
- 2) комплексное лечение, включающее ИПТХТ (режим проведения см. выше) – группа ИПТХТ (n=67);
- 3) радикальная операция в сочетании с АПХТ по схеме (капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза/сутки, 1–14-й день курса; оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (1-й день курса), перерыв 7 дней, 6–8 курсов) – группа АПХТ (n=102);
- 4) комбинированное лечение с адъювантной нормотермической интраперитонеальной химиотерапией (ИХТ) с использованием цисплатина, депонированного на монокарбоксиллюлозе (производства учебно-научно-производственного республиканского унитарного предприятия «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), аппликация пластин которого выполнялась на мягкие ткани в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу чревного ствола, общей печеночной и селезеночной артерии, на заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника, при этом общая доза вводимого цисплатина составляла 50 мг/м<sup>2</sup> (патент Республики Беларусь № 20953 от 27.12.2016) – группа нормотермической ИХТ (n=45);
- 5) радикальное хирургическое лечение – группа ХЛ (n=1080).

### Статистический анализ

Методологический подход, использованный при разработке модели, соответствовал описанному в предыдущих публикациях [6, 7].

При построении модели прогнозирования учитывались следующие факторы:

1. Конкурирующие события: смерть по причинам, не связанным с мРЖ; выявление отдаленных метастазов без МПД; обнаружение второй злокачественной опухоли.

- Нарушения пропорциональности рисков: связанные с такими предикторами, как АПХТ, состояние регионарного лимфоколлектора, возраст старше 66 лет, макроscopicкая форма роста первичной опухоли. Остальные предикторы не нарушали предположение о пропорциональности рисков.

В исследовании использована модель регрессии Файна – Грея, которая была стратифицирована по временным интервалам: 1-й год, 2-й год, а также 3–5-й годы после проведенного лечения, в течение которых коэффициенты модели менялись в каждом периоде наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков, не нарушая предположение об их пропорциональности [8, 9]. По результатам моделирования рассчитывались отношения рисков как в целом для пятилетнего периода наблюдения, так и по отдельным временным интервалам.

Оценка производительности модели проводилась с помощью индекса конкордации и площади под кривой операционных характеристик (AUC) [10]. Клиническая полезность модели оценивалась методом DCA (Decision Curve Analysis) [11–13].

Внешняя валидация модели проведена на выборке из 43 пациентов (средний возраст  $62,5 \pm 11,9$  года, от 21 года до 85 лет, мужчин – 30, женщин – 13).

Клиническая валидация разработанной модели проведена на выборке из 24 пациентов, ранее радикально оперированных по поводу мРЖ (средний возраст  $64,0 \pm 10,9$  года, от 34 до 82 лет, мужчин – 17, женщин – 7).

При проведении клинической валидации разработанной модели определена общая выживаемость (ОВ) по методу оценок Каплана – Мейера, при этом в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием или проведенным противоопухолевым лечением, а также факт смерти от сопутствующей патологии. Сравнительный анализ ОВ осуществлялся по тесту log-rank Мантла – Кокса.

Все расчеты выполнены в статистическом пакете R, версия 4.1 [14].

При проверке статистических гипотез уровень вероятности ошибки первого рода ( $\alpha$ ) был установлен равным 0,05.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На предыдущих этапах исследования были определены предикторы развития МПД, среди которых категории pT и pN классификации TNM, описывающие степень местной распространенности опухолевого процесса, а также особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, макроscopicкая форма роста первичной опухоли, вариант проведенного хирургического вмешательства и объем выполненной лимфодиссекции. Кроме того, были выявлены предикторы, связанные с благоприятным течением мРЖ, такие как адъювантная системная полихимиотерапия, интраоперационная нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия и перфузионная интраперитонеальная термохимиотерапия [15–17]. В ходе оценки влияния различных вариантов противоопухолевого лечения, перечисленных выше, а также клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса определена неоднородность интенсивности развития МПД, зависящая от объема и конкретного варианта противоопухолевого лечения [7]. В процессе построения прогностической модели установлено нарушение пропорциональности рисков из-за влияния ряда факторов (категория N, возраст более 65 лет, макроscopicкая форма

роста опухоли и особенностей тканевой дифференцировки аденокарциномы). Разработанная модель Файна – Грея имеет стратифицированные по временным интервалам коэффициенты регрессии в течение 1-го года, 2-го года, 3–5-летнего периода наблюдения. В течение каждого из вышеупомянутых временных интервалов коэффициенты модели менялись в каждом периоде наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков, не нарушая предположение об их пропорциональности [8, 9]. Выбор именно данных временных интервалов продиктован рекомендованной кратностью обследования пациентов согласно действующим в Республике Беларусь клиническим протоколам лечения мРЖ [6].

Как следует из табл. 1, влияние изученных признаков на развитие МПД оказывает разнонаправленный эффект, отмеченный в ранних публикациях [6]. Так, у пациентов старше 65 лет наблюдается снижение риска развития МПД с каждым годом наблюдения; этот эффект совпадает с данными, ранее опубликованными для когорты пациентов, радикально оперированных в сочетании с перфузионной термохимиотерапией [18]. Увеличение глубины инвазии стенки желудка и количества метастатически измененных регионарных лимфоузлов ожидаемо ухудшает прогноз мРЖ вследствие повышения риска развития МПД. При метастатическом поражении регионарных лимфоколлекторов (pN+) вне зависимости от степени (pN1–3) в течение первого года после проведения радикального лечения отмечается увеличение риска МПД по сравнению с пациентами с pN0. В дальнейшем у пациентов с pN0–2 не наблюдается значительной динамики риска МПД, тогда как для пациентов с pN3 выявляется статистически значимое его увеличение как в течение первого, так и второго года наблюдения. Увеличение глубины инвазии первичной опухоли, достигающей серозной оболочки и прорастающей ее, связано с повышением риска МПД на протяжении всего периода наблюдения, что обусловлено более интенсивной интраперитонеальной диссеминацией опухолевых клеток. Эта же причина лежит в основе более интенсивной интраперитонеальной диссеминации опухолевых клеток после проведения комбинированных операций по сравнению со стандартными радикальными вмешательствами. Наличие неогезивной аденокарциномы начинает выступать как фактор риска со второго года после радикального лечения (табл. 1).

Представленный выше анализ взаимодействия факторов негативного прогноза развития МПД и факторов, положительно влияющих на прогноз мРЖ (различные варианты противоопухолевого лечения), продемонстрировал разнонаправленный характер такого взаимодействия. В связи с нелинейностью модели, обусловленной непропорциональными изменениями риска развития неблагоприятного события (МПД), использование традиционного подхода с построением номограммы оказывается невозможным, особенно учитывая количество одновременно анализируемых факторов, оказывающих разнонаправленное влияние на вероятность развития МПД. Поэтому нами предложен алгоритм определения «критического» периода развития МПД на основе математических модельных расчетов, состоящий из двух этапов.

Первый этап предполагает оценку вероятности развития МПД (высокая или стандартная вероятность) для определения когорты пациентов с высокой вероятностью прогрессирования или, иначе говоря, для ответа на вопрос о необходимости проведения дополнительных исследований, например, лапароскопии, для диагностики



**Таблица 1**

**Оценка отношения рисков по модели Файна – Грея с коэффициентами регрессии, постоянными по временным интервалам 1-й год, 2-й год, 3–5 лет**  
**Table 1**

**Assessment of the hazard ratio using the Fine–Gray model with regression coefficients constant across the time intervals: 1<sup>st</sup> year, 2<sup>nd</sup> year, and 3–5 years**

Предиктор	Оцениваемые параметры			p
	временной интервал	отношение рисков	95% ДИ	
Возраст 56–65 vs менее 56	Весь период	0,83	0,62–1,10	0,2
Возраст 66+ vs менее 56	1-й год	0,92	0,64–1,34	0,7
Возраст 66+ vs менее 56	2-й год	0,53	0,32–0,87	0,012
Возраст 66+ vs менее 56	3–5-й годы	0,59	0,37–0,92	0,021
<b>Глубина инвазии стенки желудка</b>				
pT2 vs pT1	Весь период	3,82	1,26–11,6	0,018
pT3 vs pT1	Весь период	11,7	4,03–33,8	<0,001
pT4 vs pT1	Весь период	18,3	6,44–52,1	<0,001
Объем операции – комбинированный vs стандартный	Весь период	1,54	1,22–1,94	<0,001
<b>Состояние регионарных лимфоколлекторов</b>				
pN1 vs pN0	1-й год	2,44	1,41–4,24	0,001
pN1 vs pN0	2-й год	1,10	0,52–2,34	0,8
pN1 vs pN0	3–5-й годы	1,29	0,78–2,14	0,3
pN2 vs pN0	1-й год	2,27	1,27–4,05	0,006
pN2 vs pN0	2-й год	1,95	1,01–3,78	0,048
pN2 vs pN0	3–5-й годы	1,16	0,66–2,05	0,6
pN3 vs pN0	1-й год	3,96	2,34–6,68	<0,001
pN3 vs pN0	2-й год	2,86	1,62–5,03	<0,001
pN3 vs pN0	3–5-й годы	0,95	0,52–1,75	0,9
<b>Макроскопическая форма роста первичной опухоли</b>				
Инфильтративная vs экзофитная	1-й год	2,65	1,40–5,05	0,003
Инфильтративная vs экзофитная	2-й год	6,76	2,11–21,7	0,001
Инфильтративная vs экзофитная	3–5-й годы	1,34	0,83–2,17	0,2
<b>Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы</b>				
Некогезивная, high grade vs когезивная, low grade	1-й год	0,97	0,66–1,42	0,9
Некогезивная, high grade vs когезивная, low grade	2-й год	1,93	1,09–3,42	0,024
Некогезивная, high grade vs когезивная, low grade	3–5-й годы	1,48	0,93–2,36	0,10
<b>Вариант адьювантного лечения</b>				
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с нормотермической интраперитонеальной химиотерапией	Весь период	0,20	0,09–0,45	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с перфузионной ИПТХТ	Весь период	0,30	0,18–0,50	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	1-й год	0,21	0,08–0,52	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	2-й год	0,67	0,33–1,34	0,3
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	3–5-й годы	0,74	0,32–1,71	0,5

МПД. В исследуемой выборке высокий уровень МПД наблюдался у пациентов, у которых не было проведено адъювантное лекарственное лечение, направленное на его предупреждение. В данном исследовании уровень 5-летней кумулятивной инцидентности МПД в группе хирургического лечения (для всех стадий опухолевого процесса) составил 23,4% (n=1080), а после проведения комбинированного и комплексного лечения – 17,2% (n=231). Следовательно, кумулятивная инцидентность  $\geq 23,4\%$  свидетельствует о высокой 5-летней вероятности развития МПД, что следует учитывать при прогнозировании как неблагоприятный признак. При этом подобные показатели могут встречаться в группах после комплексного лечения при сочетании ряда неблагоприятных факторов, что также важно учитывать при организации диспансерного наблюдения. В случае, если уровень инцидентности ниже этого значения, пациента можно отнести к группе стандартной вероятности развития МПД и второй этап не проводится.

Второй этап расчетов выполняется у пациентов с высокой вероятностью развития МПД. Цель данного этапа – определить «критический» период для развития МПД и выяснить, в какие сроки следует ожидать его появления, чтобы повысить эффективность наблюдения и дополнительно использовать лапароскопию second-look. На втором этапе оценивается вероятность наступления МПД в каждый из выбранных временных интервалов (1-й год, 2-й год, 3–5-й годы наблюдения).

Год с максимальной вероятностью развития МПД считается «критическим» для появления опухолевого процесса и основанием для усиления диспансерного контроля, в том числе с использованием лапароскопии second-look.

Оценка производительности разработанной модели продемонстрировала ее высокую дискриминационную способность: индекс конкордации – 0,798 (SE=0,011); значение площади под кривой (AUC) – 0,835 для пятилетнего периода наблюдения.

Внешняя валидация модели проведена на выборке из 43 пациентов, которые наблюдались в течение 3 лет с момента проведения радикального лечения. Прогноз по модели продемонстрировал ее высокую точность в определении вероятности развития МПД: прогностическая ценность положительного результата – 78,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 86,7%; общая точность – 81,4% (табл. 2, 3).

Возникает вопрос: уместно ли рекомендовать использование диагностической операции – лапароскопии second-look – на основании разработанной прогностической модели, то есть игнорируя традиционно используемые в клинической практике

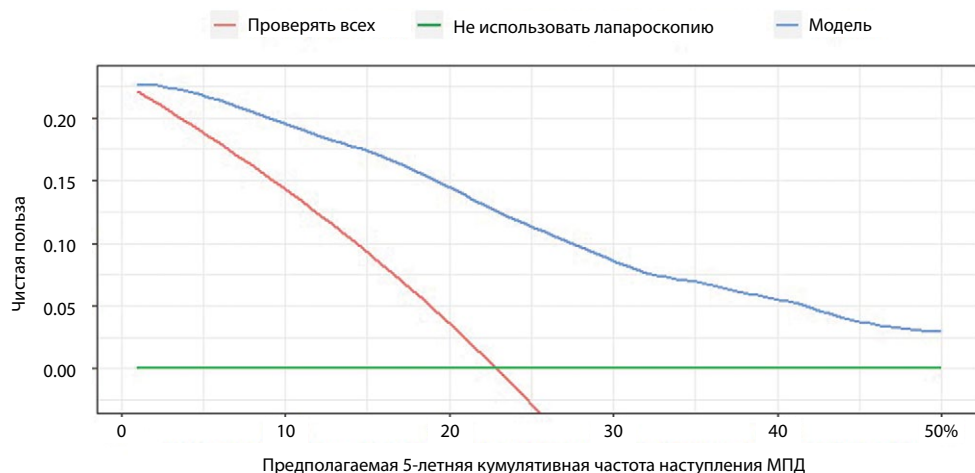
**Таблица 2**  
**Результаты внешней валидации модели**  
**Table 2**  
**Results of external validation of the model**

МПД	Необходимость подтверждения развития МПД при лапароскопии second-look ПО МОДЕЛИ	
	Есть, n=28	Нет, n=15
Подтверждена при лапароскопии и/или другими методами визуализации	22 (78,6%)	2 (13,3%)
Не подтверждена при лапароскопии и/или другими методами визуализации	6 (21,4%)	13 (86,7%)

показания к лапароскопии second-look, возникающие при наличии клиники канцероматоза (нарушение уродинамики, пассажа по кишечнику и т. д.) и/или признаков диссеминированного опухолевого поражения брюшины по данным КТ брюшной полости или ультразвукового исследования брюшной полости. Оценка целесообразности применения модели в клинической практике выполнена с использованием технологии Decision Curve Analysis (DCA, анализ принятия решений) [11, 12]. При этом для расчетов были применены данные, полученные в ходе фактического 5-летнего наблюдения за пациентами рассматриваемой выборки с построением кривых принятия решений для трех тактик ведения пациентов после радикального лечения [6, 7]:

- 1) не использовать в рамках диспансерного наблюдения лапароскопию;
- 2) проводить лапароскопию second-look у всех радикально оперированных пациентов;
- 3) использовать разработанную прогностическую модель, учитывающую различные предикторы МПД, для оценки вероятности развития диссеминации и определения на основании этой информации показаний для лапароскопии second-look (табл. 1).

Установлено, что индивидуализированный подход, основанный на использовании разработанной модели, является наиболее выгодным при 5-летней кумулятивной инцидентности МПД в диапазоне от 0 до 50% и более (рис. 1). Чистая польза согласно методу DCA (Decision Curve Analysis) определяется как соотношение числа пациентов с пороговым уровнем кумулятивной инцидентности МПД, у которых действительно развилось неблагоприятное событие (True Positive), к числу пациентов с таким порогом, у которых событие не имело места, несмотря на модельный прогноз наличия МПД (False Positive). Это позволяет определить эффективность модели в выявлении пациентов, подверженных риску развития МПД.



**Рис. 1. Чистая польза при различных стратегиях выявления МПД в зависимости от различной предполагаемой кумулятивной частоты МПД в популяции через 5 лет после проведения радикального лечения [6]**

**Fig. 1. Net benefit of various strategies for detecting PMP depending on the different assumed cumulative incidence of PMP in the population over 5 years after radical treatment [6]**

**Таблица 3**  
**Результаты клинической валидации модели**  
**Table 3**  
**Results of clinical validation of the model**

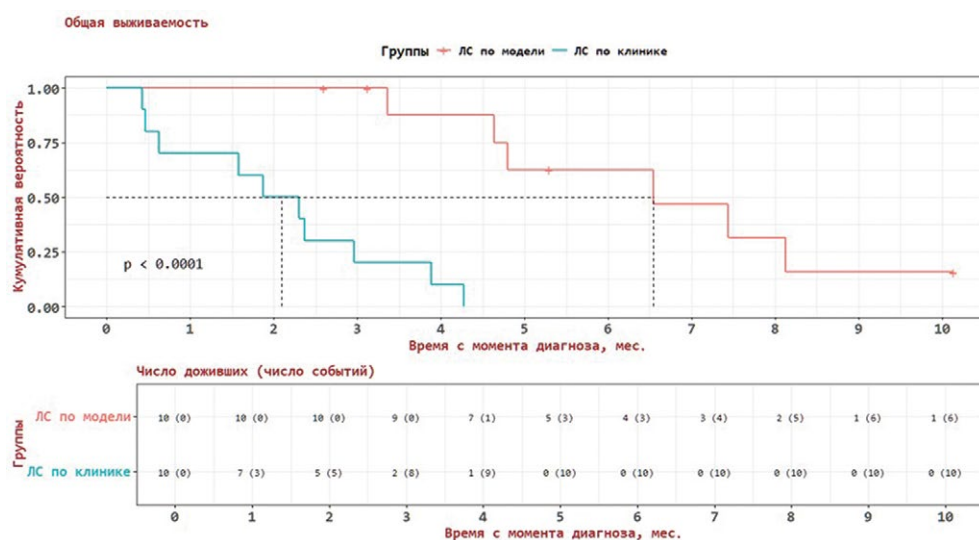
Показатель	Лапароскопия	
	выполнена у пациентов при наличии клиники для морфологической верификации МПД (контрольная группа)	выполнена при отсутствии клиники для морфологической верификации при высокой вероятности МПД (основная группа)
Количество наблюдений	13	11
Количество летальных исходов от прогрессирования опухолевого процесса	13	6
Медиана общей выживаемости после назначения противоопухолевого лечения по факту прогрессирования, мес.	2,1	8,5

По данным DCA, при уровне 23,4% 5-летней кумулятивной инцидентности использование разработанной прогностической модели позволяет обнаружить около 78,5% случаев развития МПД. Кроме того, с точки зрения метода DCA, при той же кумулятивной инцидентности применение модели в ходе лапароскопии позволяет уточнить диагноз у примерно 50% пациентов, у которых происходит прогрессирование с развитием лимфогематогенных метастазов (например, в печени, парааортальных лимфоузлах, яичниках). Это представляет собой дополнительный положительный эффект при использовании модели для принятия решений в клинической практике.

Клиническая валидация разработанной модели проведена на выборке из 24 пациентов с целью оценки возможности влияния диагностики МПД до появления клиники перитонеального канцероматоза (в инициальной стадии развития МПД) и фатальных осложнений, связанных с его появлением, на продолжительность жизни пациентов.

Отмечено, что раннее назначение противоопухолевого лечения при отсутствии клиники диссеминированного опухолевого поражения брюшины в сравнении с пациентами с наличием таковой, свидетельствующей о распространенном опухолевом процессе, сопровождается статистически значимым увеличением ОВ после диагностированного прогрессирования опухолевого процесса ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$ ) (рис. 2).

Кроме изложенного выше, использование персонифицированного подхода с применением прогностической модели может быть обоснованно практической нецелесообразностью выполнения лапароскопий second-look тотально у всех радикально оперированных пациентов без оценки вероятности развития МПД ввиду того, что в этом случае три четверти исследуемой популяции будет подвергнуто лапароскопии, которая не подтвердит наличие МПД. Более того, экономически данная тактика наблюдения является затратной, а с учетом потенциального риска развития осложнений и психологической травмы для пациента, обусловленной инвазивным характером диагностической операции, не может быть отнесена к категории рациональных.



**Рис. 2. Показатели общей выживаемости в группах сравнения после диагностированного прогрессирования рака желудка**  
**Fig. 2. Overall survival rates in comparison groups after diagnosed gastric cancer progression**

Таким образом, можно утверждать, что разработанная модель дает преимущество в клинической практике, позволяя обоснованно определить показания и сроки для выполнения лапароскопии second-look у пациентов с различными исходными клиничко-морфологическими характеристиками опухолевого процесса (включая возраст), а также с различным объемом проведенного противоопухолевого лечения.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Для улучшения результатов лечения мРЖ немаловажным является не только проведение радикального хирургического лечения в сочетании с периоперационной или адъювантной полихимиотерапией, но и своевременная диагностика развивающегося прогрессирования опухолевого процесса, среди всех возможных вариантов которого наиболее прогностически неблагоприятным является развитие МПД [1, 19–22].

Представленный в данном исследовании подход к оценке вероятности развития данного варианта прогрессирования создает предпосылки для улучшения результатов лечения мРЖ в целом благодаря возможности объективного подхода к определению показаний к лапароскопии second-look, сроков ее проведения, что позволит диагностировать МПД на инициальных стадиях ее развития, когда возможно проведение противоопухолевого лечения, направленного на стабилизацию опухолевого процесса.

Вторым направлением использования разработанной прогностической модели является оценка вероятности развития МПД на интраоперационном этапе с применением устанавливаемых по результатам ревизии во время операции ориентировочных данных по степени местной распространенности опухолевого процесса

(категории cT и cN), данных об объеме выполняемой операции, а также данных о потенциальных эффектах на течение опухолевого процесса вариантов адъювантной химиотерапии (интраперитонеальной, системной или их сочетания). Выделение категории пациентов, имеющих высокую вероятность развития МПД, позволит обоснованно определить показания для проведения перфузионной термохимиотерапии, предотвратив таким образом избыточность лечения у когорты, имеющей низкую вероятность прогрессирования. Хотя необходимо отметить, что в данном случае точность прогнозирования будет несколько ниже из-за ориентировочной, а не точной морфологической оценки cT и cN.

Для упрощения практического применения разработанной прогностической модели расчет показателей 5-летней кумулятивной вероятности наступления МПД и определения на основании этого целесообразности сроков проведения лапароскопии у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов разработана компьютерная программа, размещенная на сайте <https://omr.by/> в разделе «Специалистам». Данный онлайн-калькулятор обладает следующими преимуществами в сравнении со стандартным подходом с использованием табличных значений оценки вероятности развития неблагоприятных исходов, а также номограммы:

- упрощение оценки индивидуального прогноза клинического течения мРЖ за счет исключения необходимости проведения расчетов как показателей выживаемости, так и относительного риска развития МПД;
- экономия времени при определении показаний для лапароскопии second-look или при определении показаний для интраперитонеальной химиотерапии;
- доступность в любое время и из любой точки мира;
- бесплатное использование без регистрации.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Развитие метакронной перитонеальной диссеминации у радикально оперированных по поводу мРЖ пациентов имеет неоднородную интенсивность развития в динамике наблюдения, зависящую от клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения.
2. Прогнозирование развития МПД после радикального лечения мРЖ должно осуществляться с учетом взаимодействия предикторов неблагоприятного и благоприятного прогноза и различной интенсивности развития МПД в динамике наблюдения, что возможно с использованием модели, учитывающей непропорциональное изменение риска развития МПД.
3. Разработанная прогностическая модель со стратифицированными по временным интервалам коэффициентами регрессии обладает высокой дискриминационной способностью (индекс конкордации 0,798 (SE=0,011); значение AUC=0,835 для пятилетнего периода), прогностической точностью (прогностическая ценность положительного результата составила 78,6%; прогностическая ценность отрицательного результата 86,7%; общая точность 81,4%) и клинической полезностью, позволяя согласно DCA выявлять 78,5% случаев МПД при популяционном уровне кумулятивной инцидентности МПД 23,4%.
4. Индивидуализация наблюдения и оценка рисков по предложенной модели позволит принять обоснованные решения при определении показаний для выполнения лапароскопии second-look на этапе диспансерного наблюдения,

что позволяет своевременно провести противоопухолевое лечение, увеличив медиану выживаемости у пациентов с метакронным диссеминированным опухолевым поражением брюшины на 6,0 мес. ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,0001$ ).

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caspers I.A., Sikorska K., Slaughter A.E. et al. Risk factors for metachronous isolated peritoneal metastasis after preoperative chemotherapy and potentially curative gastric cancer resection: results from the CRITICS trial. *Cancers*. 2021;13(18):4626. doi: 10.3390/cancers13184626
2. Wu F., Shi C., Wu R., et al. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but not preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases. *Oncotarget*. 2017;8(44):78120–78132. doi: 10.18632/oncotarget.17696
3. Chen X., Chen S., Wang X., et al. Analysis and external validation of a nomogram to predict peritoneal dissemination in gastric cancer. *Chin. J. Cancer Res.* 2020;32(2):197–207. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.07
4. Li K., Cannon J.G.D., Jiang S.Y., et al. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer treatment: A cost-effectiveness analysis. *J. Surg. Oncol.* 2018;117:1288–1296. doi: 10.1002/jso.24942
5. Fukagawa T., et al. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2019;3:496–505. doi: 10.1002/ags3.12283
6. Reutovich M., Ivanov A., Krasko O. Prognosis of metachronous peritoneal dissemination in radical treatment of gastric cancer. *Surgery. Eastern Europe*. 2024;13(2):252–264. (in Russian)
7. Krasko O., Reutovich M., Ivanov A. Prediction and decision making based on time-to-event data analysis with nonlinear risks in the treatment of gastric cancer. *Informatcs*. 2024;21(1):81–98. (in Russian)
8. Therneau T., Crowson C., Atkinson E. Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model. *Survival Vignettes*. 2017;2(3):1–25.
9. Li J., Scheike T. H., Zhang M. J. Checking Fine and Gray subdistribution hazards model with cumulative sums of residuals. *Lifetime Data Analysis*. 2015;21(2):197–217. doi: 10.1007/s10985-014-9313-9
10. Heagerty P.J., Lumley T., Pepe M. S. Time-dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker. *Biometrics*. 2000;56:337–344. doi: 10.1111/j.0006-341x.2000.00337.x
11. Vickers A.J., et al. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC medical informatics and decision making*. 2008;8:1–17. doi: 10.1186/1472-6947-8-53
12. Vickers A.J., Elkin E.B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*. 2006;26(6):565–574. doi: 10.1177/0272989X06295361
13. Vickers A.J., van Calster B., Steyerberg E.W. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res*. 2019;3:18. Available at: <https://doi.org/10.1186/s41512-019-0064-7>
14. R Core Team (2022). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/> (accessed 10 February 2024).
15. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. Results of using adjuvant perfusion chemotherapy in radical treatment of infiltrative gastric cancer. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2023;67(1):30–35. (in Russian). doi: 10.52532/2663-4864-2023-1-67-30-35
16. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. The effect or the extent of surgery and lymph node dissection on the development of metachronous peritoneal dissemination in gastric cancer. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2023;3:53–58. (in Russian). doi: 10.52532/2521-6414-2023-3-69-53-58
17. Reutovich M., Krasko O., Ivanov A. et al. The Effect of Clinical and Morphological Features of Tumor Process on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination in the Post-Radical Surgery Period. *Eurasian Journal of Oncology*. 2023;11(3):171–187. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.018>
18. Reutovich M., Sukonko O., Krasko O. Assessment of probabilities of disease progression after complex gastric cancer treatment with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Med. Nov*. 2019;3:54–57. (in Russian)
19. Guchelaar N.A.D., de Neijis M.J., Noordman B.J., Graaf H.E.C., van Hellemond I.E.G., van der Sluis P.C., Hoop E.O., Lagarde S.M., Verhoeven R.H.A., Koolen S.L.W., Luyer M.D.P., de Hingh I.H.J.T., van Laarhoven H.W.M., Mostert B., Wijnhoven B.P.L., Mathijssen R.H.J. The prognostic value of peritoneal metastases in patients with gastric cancer: a nationwide population-based study. *EClinicalMedicine*. 2025;81:103109. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103109
20. Lee J.H., Son S.Y., Lee C.M., et al. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy. *Gastric Cancer*. 2014;17(3):529–536. doi: 10.1007/s10120-013-0306-2
21. Wu F., Shi C., Wu R., Huang Z., Chen Q. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but not preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases. *Oncotarget*. 2017;8(44):78120–78132. doi: 10.18632/oncotarget.17696
22. Agnes A., Biondi A., Persiani R., Laurino A., Reddavid R., De Giuli M., Sicoli F., Cananzi F., De Pascale S., Fumagalli U., Galli F., Rausei S., Lorenzon L., D'Ugo D. Development of the PERI-Gastric (Peritoneal Recurrence Index) and PERI-Gram (Peritoneal Recurrence Index NomoGRAM) for predicting the risk of metachronous peritoneal carcinomatosis after gastrectomy with curative intent for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2022;25(3):629–639. doi: 10.1007/s10120-021-01268-4



Шепетько М.М.<sup>1</sup>✉, Искров И.А.<sup>2</sup>, Валевская М.И.<sup>1</sup>, Герасимович О.В.<sup>1</sup>, Матюшко Т.С.<sup>1</sup>, Усс А.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Гипогаммаглобулинемия как проявление вторичного иммунодефицита у взрослых пациентов с различными видами лимфом перед ауто-ТГСК: проспективное когортное исследование

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Шепетько М.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, статистическая обработка, написание текста; Искров И.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Валевская М.И. – концепция и дизайн исследования, сбор материала; Герасимович О.В. – концепция и дизайн исследования, сбор материала; Матюшко Т.С. – концепция и дизайн исследования, сбор материала; Усс А.Л. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 03.05.2026

Принята: 29.05.2026

Контакты: maria-shepetjko@yandex.by

### Резюме

**Введение.** Гипогаммаглобулинемия как проявление синдрома вторичного иммунодефицита у взрослых пациентов с различными видами лимфом перед ауто-ТГСК может быть скорректирована заместительной терапией препаратами человеческого иммуноглобулина.

**Цель.** Определить частоту встречаемости гипогаммаглобулинемии у взрослых пациентов с различными видами форм НХЛ и ЛХ на этапе подготовки к ауто-ТГСК и оценить результаты заместительной терапии препаратами иммуноглобулина на частоту развития инфекций в посттрансплантационном периоде.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные концентрации сывороточного IgG у 83 взрослых пациентов с различными видами НХЛ и ЛХ перед ауто-ТГСК, частота встречаемости и факторы риска развития гипогаммаглобулинемии, влияние заместительной терапии препаратами человеческого иммуноглобулина на частоту инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде. При доказательстве различий в сравниваемых группах: точный критерий Фишера (для числа наблюдений меньше 5), критерий хи-квадрат (для числа наблюдений более 5), определение отношения шансов (ОШ). Для определения силы и направления связи между признаками – метод корреляции Спирмена.

**Результаты.** В исследуемой группе у пациентов с различными видами лимфом перед ауто-ТГСК гипогаммаглобулинемия была определена у 21 (25,3%) пациента. У пациентов с НХЛ достоверно чаще выявляется гипогаммаглобулинемия в сравнении с группой пациентов с ЛХ (точный критерий Фишера 0,04). Мужской пол, возраст старше 50 лет, поражение костного мозга, отсутствие полного ответа на проводимую ранее терапию не показали статистической значимости как факторы риска

гипогаммаглобулинемии у пациентов с НХЛ перед ауто-ТГСК. Однако предшествующая терапия с использованием ритуксимаба в количестве 7 и более курсов продемонстрировала статистическую значимость как фактор риска развития гипогаммаглобулинемии у пациентов с НХЛ (критерий хи-квадрат 5,74,  $p=0,017$ ). При увеличении количества курсов предшествующей терапии с ритуксимабом концентрация IgG снижается (выявлена значимая умеренная отрицательная связь, метод корреляции Спирмена,  $\text{cor} = 0,38$ ;  $p=0,0099$ ). Был разработан алгоритм принятия решения о необходимости профилактики синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с лимфомами. Инфекционные эпизоды в посттрансплантационном периоде зафиксированы у 11,1% пациентов с исходной гипогаммаглобулинемией после заместительной терапии препаратами человеческого иммуноглобулина против 33,3% пациентов в группе с исходным нормальным уровнем IgG перед ауто-ТГСК.

**Заключение.** У пациентов с различными видами лимфом перед ауто-ТГСК целесообразны мониторинг уровня IgG и при необходимости заместительная терапия препаратами человеческого иммуноглобулина.

**Ключевые слова:** ауто-ТГСК, НХЛ, гипогаммаглобулинемия

Shapetska M.<sup>1</sup>✉, Iskrau I.<sup>2</sup>, Valevskaya M.<sup>1</sup>, Gerasimovich O.<sup>1</sup>, Matyushko T.<sup>1</sup>, Uss A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Hypogammaglobulinemia as a Manifestation of Secondary Immunodeficiency in Adult Patients with Various Types of Lymphoma before Auto-HSCT: a Prospective Cohort Study

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Shapetska M. – concept and design of the study, editing, collection of materials, statistical processing, writing of the text; Iskrau I. – concept and design of the study, editing; Valevskaya M. – concept and design of the study, collection of material; Gerasimovich O. – concept and design of the study, collection of material; Matyushko T. – concept and design of the study, collection of material; Uss A. – concept and design of the study, editing.

Submitted: 03.05.2026

Accepted: 29.05.2026

Contacts: mihail\_revtovich@yahoo.com

### Abstract

**Introduction.** Hypogammaglobulinemia, a manifestation of secondary immunodeficiency syndrome in adult patients with various types of lymphoma prior to auto-HSCT, can be corrected with human immunoglobulin replacement therapy.

**Purpose.** To determine the incidence of hypogammaglobulinemia in adult patients with various forms of NHL and Hodgkin's lymphoma during preparation for auto-HSCT and to evaluate the effects of immunoglobulin replacement therapy on the incidence of infections in the post-transplant period.

**Materials and methods.** The analysis included data on serum IgG concentrations in 83 adult patients with various types of NHL and HL before auto-HSCT, the incidence and risk factors for hypogammaglobulinemia, and the effect of replacement therapy with human immunoglobulin preparations on the incidence of infectious complications in the post-transplant period. When demonstrating differences in the compared groups, the Fisher exact test (for fewer than 5 observations), the chi-square test (for more than 5 observations), and determination of the odds ratio (OR) were used. The Spearman correlation method was used to determine the strength and direction of the relationship between the parameters.

**Results.** In the study group of patients with various types of lymphoma, hypogammaglobulinemia was detected in 21 (25.3%) patients before auto-HSCT. Hypogammaglobulinemia was significantly more common in patients with NHL compared to those with HL (Fisher's exact test 0.04). Male gender, age over 50 years, bone marrow involvement, and lack of a complete response to previous therapy were not statistically significant risk factors for hypogammaglobulinemia in patients with NHL before auto-HSCT. However, previous therapy with 7 or more courses of rituximab demonstrated statistical significance as a risk factor for the development of hypogammaglobulinemia in patients with NHL (chi-square test 5.74,  $p=0.017$ ). With an increasing number of courses of previous therapy with rituximab, the IgG concentration decreases (a significant moderate negative association was revealed, Spearman correlation method,  $cor - 0.38$ ;  $p=0.0099$ ). An algorithm was developed for deciding on the need for secondary immunodeficiency syndrome prophylaxis in patients with lymphomas. Post-transplant infectious episodes were recorded in 11.1% of patients with baseline hypogammaglobulinemia after replacement therapy with human immunoglobulin preparations, compared to 33.3% of patients in the group with baseline normal IgG levels before auto-HSCT.

**Conclusion.** In patients with various types of lymphoma, monitoring IgG levels and, if necessary, replacement therapy with human immunoglobulin preparations is advisable before auto-HSCT.

**Keywords:** auto-HSCT, NHL, hypogammaglobulinemia

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Значительное количество случаев вторичных иммунодефицитов (ВИД) выявляется у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Успехи в лечении таких пациентов обусловлены совершенствованием противоопухолевой терапии и позволяют увеличить продолжительность их жизни, однако широкое применение таргетных агентов приводит к истощению В-клеточного иммунного звена, что сопровождается ростом количества пациентов с ВИД и увеличением риска у них инфекционных осложнений [1]. У пациентов с различными видами неходжкинских лимфом (НХЛ) часто развивается гипогаммаглобулинемия, связанная с лечением anti-CD20 моноклональными антителами (например, ритуксимабом), что может являться причиной возникновения инфекционных эпизодов [2]. В связи с этим целесообразны мониторинг уровня IgG у пациентов, получающих ритуксимаб, и при необходимости заместительная терапия препаратами иммуноглобулина [3]. Особенно это актуально перед проведением операции аутотрансплантации гемопоэтических стволовых

клеток (ауто-ТГСК), так как риск развития гипогаммаглобулинемии и инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде особенно высок.

Гипогаммаглобулинемия, наблюдаемая у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), встречается гораздо реже, чем при НХЛ, и при выявлении у пациента с ЛХ может быть признаком наличия первичного иммунодефицита. Однако в мировой литературе нет данных о частоте встречаемости гипогаммаглобулинемии у пациентов с лимфомой Ходжкина.

Таким образом, своевременная диагностика ВИД у пациентов с различными видами лимфом необходима для снижения частоты инфекционных осложнений и является необходимым мероприятием с точки зрения ведения онкогематологических пациентов, улучшения их выживаемости и качества жизни.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту встречаемости гипогаммаглобулинемии у взрослых пациентов с различными видами форм НХЛ и ЛХ на этапе подготовки к ауто-ТГСК и оценить результаты заместительной терапии препаратами иммуноглобулина на частоту развития инфекций в посттрансплантационном периоде.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование было включено 83 взрослых пациента с различными видами НХЛ и ЛХ, находившихся на лечении в ГУ «МНПЦ ХТиГ» в период с августа 2024 г. по декабрь 2025 г. Пациентам выполнялось количественное определение уровня иммуноглобулина G перед мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток. Гипогаммаглобулинемия определялась как дефицит уровня сывороточного IgG менее 6 г/л. Статистическая обработка проводилась в программах Excel и Statistica 10.0. При статистической обработке данных применялись следующие методы: непрерывные и категориальные переменные представлены как медиана (интерквартильный интервал) и абс. (%) соответственно; для категориальных переменных при доказательстве различий в сравниваемых группах – точный критерий Фишера (для числа наблюдений меньше 5), критерий хи-квадрат (для числа наблюдений более 5), определение отношения шансов (ОШ). Для определения силы и направления связи между признаками – метод корреляции Спирмена.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики группы наблюдения: мужчин 50 (60,2%), женщин 33 (39,8%). Медиана возраста 47 (35–58) лет. Пациенты были распределены по нозологиям следующим образом: ЛХ – 30 (36,1%), НХЛ – 53 (63,9%), из них В-крупноклеточная лимфома – 25 (47,2%), мантийноклеточная – 16 (30,2%), фолликулярная – 7 (13,2%), лимфома маргинальной зоны – 4 (7,5%), другие виды – 1 (1,9%). В качестве специфической терапии для лечения основного заболевания пациенты с ЛХ получали курсы химиотерапии (ХТ) с применением различных комбинаций цитостатиков (ABVD, BEACOPP, Vv-ICE, Vv-DHAP) в количестве от 4 до 8. Для достижения ответа перед планируемой ауто-ТГСК у пациентов с НХЛ применялись различные схемы ХТ (R-CHOP, R-DHAP, R-DA-EPOCH, R-ICE, R-B) в количестве от 2 до 13 курсов с использованием ритуксимаба. На момент измерения уровня IgG 30 (36,1%) пациентов имели полную ремиссию.

Уровень IgG у пациентов данной группы варьировал от 1,31 г/л (минимальное значение) до 21,66 г/л (максимальное значение), медиана 8,41 (5,94–10) г/л. В исследуемой группе у пациентов с различными видами лимфом перед ауто-ТГСК гипогаммаглобулинемия была определена у 21 (25,3%) пациента.

В группе пациентов с НХЛ уровень IgG составил от 2,38 г/л (минимальное значение) до 21,66 (максимальное значение), медиана 7,92 (5,42–8,75) г/л, в группе пациентов с ЛХ – от 1,31 (минимальное значение) до 16,99 (максимальное значение), медиана 9,97 (7,12–11,6) г/л. Из 30 пациентов с ЛХ гипогаммаглобулинемия зафиксирована у 2 (6,7%) пациентов, а из 53 пациентов с НХЛ гипогаммаглобулинемия развилась у 14 (26,4%). У пациентов с НХЛ достоверно чаще выявляется гипогаммаглобулинемия в сравнении с группой пациентов с ЛХ (точный критерий Фишера 0,04) (рис. 1).

Мужской пол, возраст старше 50 лет, поражение костного мозга, отсутствие полного ответа на проводимую ранее терапию не показали статистической значимости как факторы риска гипогаммаглобулинемии у пациентов с НХЛ перед ауто-ТГСК. Однако предшествующая терапия с использованием ритуксимаба в количестве 7 и более курсов продемонстрировала статистическую значимость как фактор риска развития гипогаммаглобулинемии у пациентов с НХЛ (критерий хи-квадрат 5,74,  $p=0,017$ ) (табл. 1).

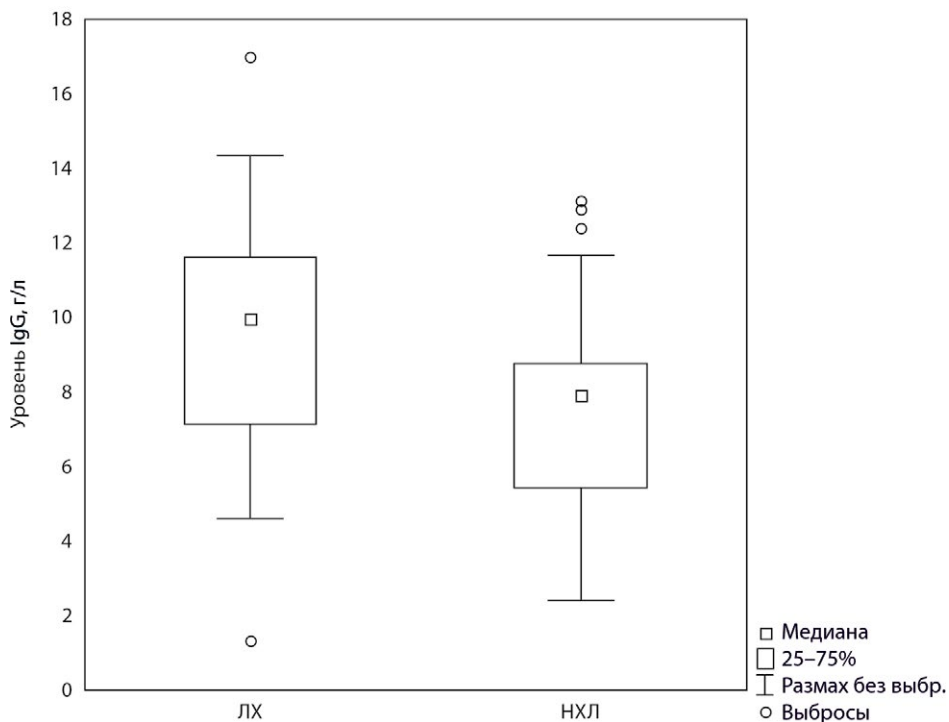


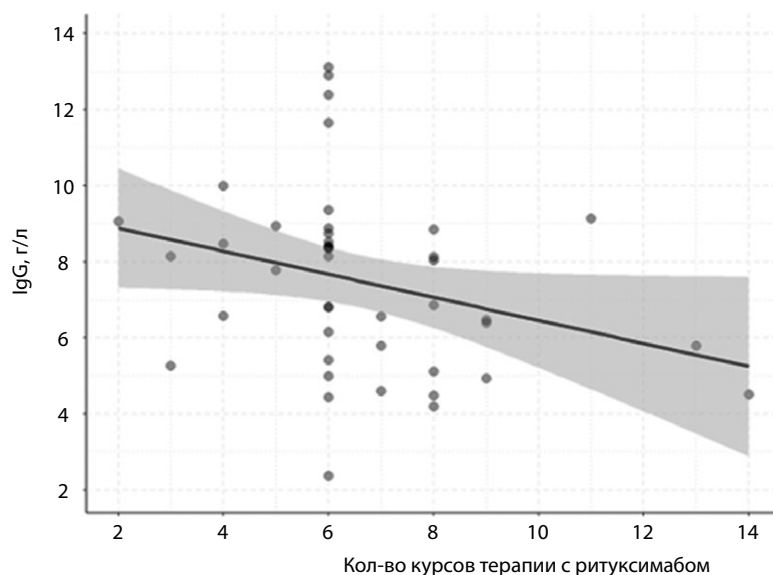
Рис. 1. Уровень IgG у взрослых пациентов с различными видами НХЛ и ЛХ перед ауто-ТГСК  
Fig. 1. IgG level in adult patients with various types of NHL and LC before auto-HSCT

**Таблица 1**  
**Факторы риска развития гипогаммаглобулинемии у пациентов с различными видами НХЛ перед ауто-ТГСК**

**Table 1**  
**Risk factors for hypogammaglobulinemia in patients with various types of NHL before auto-HSCT**

Характеристики	Всего	С гипогаммаглобулинемией, N	Без гипогаммаглобулинемии, N	p
Возраст:				
– 50 лет и более	36	10	26	0,33**
– менее 50 лет	17	7	10	
Пол:				
– мужской	32	8	24	0,17**
– женский	21	9	12	
Поражение костного мозга:				
– да	18	4	14	0,36*
– нет	35	13	22	
Полная ремиссия:				
– да	29	9	20	0,86**
– нет	24	8	16	
Количество предшествующих курсов с R:				
– 7 и более	19	10	9	<b>0,017**</b>
– менее 7	34	7	27	

Примечания: \* точный критерий Фишера; \*\* критерий хи-квадрат.

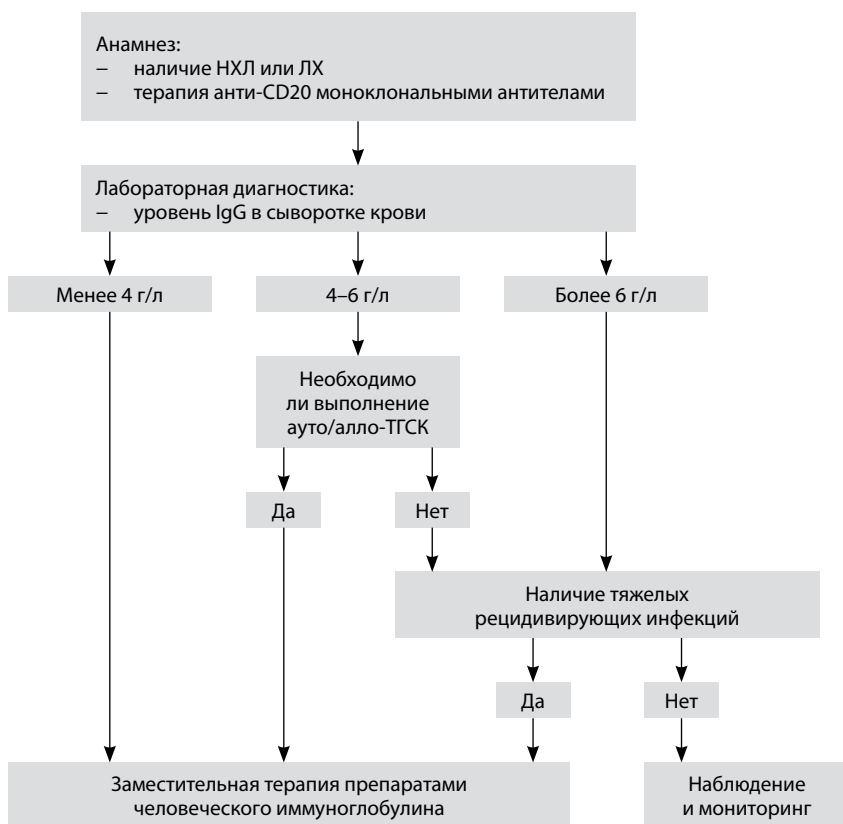


**Рис. 2. Уровень IgG у взрослых пациентов с различными видами НХЛ в зависимости от количества проведенных курсов терапии с anti-CD20 (ритуксимаб)**  
**Fig. 2. IgG levels in adult patients with various types of NHL, depending on the number of courses of therapy with anti-CD20 (rituximab)**

Эта значимость подтверждается при определении уровня IgG с различными видами НХЛ в зависимости от количества проведенных курсов терапии с anti-CD20 (ритуксимаб): при увеличении количества курсов предшествующей терапии с ритуксимабом концентрация IgG снижается (выявлена значимая умеренная отрицательная связь, метод корреляции Спирмена,  $\text{cor} = -0,38$ ;  $p=0,0099$ ) (рис. 2).

С целью принятия решения о необходимости терапии препаратами человеческого иммуноглобулина у пациентов с различными видами лимфом перед ауто-ТГСК нами был разработан алгоритм принятия решения о необходимости профилактики синдрома вторичного иммунодефицита у данной категории пациентов (рис. 3). Согласно алгоритму всем пациентам при необходимости была проведена заместительная терапия препаратами человеческого иммуноглобулина перед ауто-ТГСК.

В группе пациентов с НХЛ ауто-ТГСК была выполнена у 30 (56,6%) пациентов, а именно: у 9 (30%) пациентов с гипогаммаглобулинемией и 21 (70%) пациента с нормальным уровнем IgG. Вероятно, гипогаммаглобулинемия может служить дополнительным фактором неблагоприятного прогноза.



**Рис. 3. Алгоритм медицинской профилактики синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с лимфомами**

**Fig. 3. Algorithm of medical prevention of secondary immunodeficiency syndrome in patients with lymphomas**

В результате инфекционные эпизоды в посттрансплантационном периоде зафиксированы у 1 (11,1%) пациента с исходной гипогаммаглобулинемией после заместительной терапии препаратами человеческого иммуноглобулина и у 7 (33,3%) пациентов в группе с исходным нормальным уровнем IgG перед ауто-ТГСК. Это может свидетельствовать об иммунном парезе и необходимости разработки новых подходов коррекции вторичного иммунодефицита у пациентов с лимфомами перед ауто-ТГСК.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение моноклональных антител анти-CD20 улучшило результаты лечения при злокачественных новообразованиях из В-клеток, однако это связано с повышенным риском гипогаммаглобулинемии. Терапия ритуксимабом приводит к полному истощению В-клеток в течение 72 часов, состоянию низкого или неопределимого уровня В-клеток в течение 2–6 месяцев и возвращению к уровню В-клеток до лечения в течение 12 месяцев лечения только ритуксимабом. Предполагаемая продолжительность истощения В-клеток у пациентов, получающих химиотерапию в дополнение к ритуксимабу, составляет от 18 до 24 месяцев [4].

В когортное исследование S. Barmettler с соавторами включены данные медицинских карт 8633 взрослых пациентов с различными онкогематологическими и аутоиммунными заболеваниями, получавших ритуксимаб в период с 1 января 1997 года по 31 декабря 2017 года в крупном специализированном медицинском центре с целью определения количества пациентов, у которых были протестированы уровни иммуноглобулинов и имела место гипогаммаглобулинемия за 12 месяцев до и 18 месяцев после введения ритуксимаба. Гипогаммаглобулинемия определялась как уровень сывороточного IgG ниже 600 мг/дл и дополнительно подразделялась на легкую (400–599 мг/дл), умеренную (200–399 мг/дл) и тяжелую (0–199 мг/дл). Среди пациентов, получавших ритуксимаб, у 85,4% пациентов уровень иммуноглобулинов не проверялся в течение 12 месяцев до начала терапии ритуксимабом. Из тех, у кого уровень иммуноглобулинов был определен, у 47,8% пациентов была гипогаммаглобулинемия от легкой до тяжелой степени. Дополнительно оценивали гипогаммаглобулинемию после начала терапии ритуксимабом, разделив пациентов по уровню IgG до начала терапии. У большинства пациентов (87,5%) уровень IgG не измерялся в течение 18 месяцев после начала терапии ритуксимабом. Среди тех, у кого уровень IgG определялся как до, так и после применения ритуксимаба, гипогаммаглобулинемия усугублялась после применения ритуксимаба. У 19,3% пациентов с нормальным уровнем IgG в пределах референсного диапазона до начала терапии ритуксимабом развилась гипогаммаглобулинемия от легкой до тяжелой степени после терапии с ритуксимабом, у 23,1% пациентов с легкой гипогаммаглобулинемией до введения ритуксимаба развилась гипогаммаглобулинемия от умеренной до тяжелой степени после введения ритуксимаба, и у 21,5% пациентов с умеренной гипогаммаглобулинемией до применения ритуксимаба после применения ритуксимаба развилась тяжелая гипогаммаглобулинемия. В общей сложности у 28,2% пациентов развились тяжелые инфекции, потребовавшие госпитализации в течение 18 месяцев после начала применения ритуксимаба, причем большинство из них возникли в течение первых 6 месяцев использования ритуксимаба. Только 4,5% пациентов получили заместительную терапию иммуноглобулинами после ритуксимаба, что было связано со снижением риска серьезных инфекционных осложнений [5].

В наибольшей степени отмечено влияние anti-CD20 моноклональных антител на количество сывороточных иммуноглобулинов и на способность вызывать симптоматическую гипогаммаглобулинемию у пациентов с различными видами НХЛ.

В ретроспективном исследовании Carla Casulo с соавт. оценивалась связь между использованием ритуксимаба и развитием гипогаммаглобулинемии. Из 211 пациентов с В-клеточной лимфомой, получавших лечение ритуксимабом, у 179 (85%) пациентов уровень сывороточного IgG был нормальным, а у 32 (15%) он был низкий до введения ритуксимаба. После применения ритуксимаба гипогаммаглобулинемия была выявлена у 38,5% пациентов с изначально нормальным уровнем сывороточного IgG. Риск ее развития был выше у пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом. Симптоматическая гипогаммаглобулинемия развилась у 6,6% пациентов, что потребовало введения препарата внутривенного иммуноглобулина. Также было выявлено, что большее количество введений ритуксимаба значительно коррелирует с развитием симптоматической гипогаммаглобулинемии ( $p=0,018$ ). Авторы пришли к выводу о том, что введение ритуксимаба было связано с высокой частотой гипогаммаглобулинемии, особенно симптоматической, среди пациентов, получавших несколько курсов ритуксимаба, а также о целесообразности базового и периодического мониторинга уровня сывороточного IgG у пациентов, получающих ритуксимаб [6].

В исследовании у 380 пациентов с фолликулярной лимфомой авторами было определено влияние анти-CD20 моноклональных антител на уровень сывороточных иммуноглобулинов. Распространенность гипогаммаглобулинемии значительно различалась в зависимости от количества курсов терапии с ритуксимабом ( $p<0,001$ ). Однократный курс анти-CD20 был связан с ростом IgG (+10,3 мг/дл/год), тогда как добавление поддерживающей терапии (-7,4 мг/дл/год) или многократных курсов лечения (-10,3 мг/дл/год) было связано со снижением IgG. Среди пациентов, получавших анти-CD20, у 45,2% развилась IgG-гипогаммаглобулинемия, а у 10,3% – симптоматическая гипогаммаглобулинемия. Авторами также был рекомендован базовый и периодический мониторинг сывороточного IgG у пациентов с фолликулярной лимфомой, включая тех, кто находится под активным наблюдением [7].

Анализ данных литературы показывает, что риск развития гипогаммаглобулинемии увеличивается при повторных курсах терапии ритуксимабом, предшествующей иммуносупрессивной терапии, исходно сниженном содержании иммуноглобулинов [8]. Поэтому у пациентов, получающих лечение ритуксимабом, мониторинг гипогаммаглобулинемии и инфекций может помочь выявить подгруппу пациентов с высоким риском развития последующих инфекций и неблагоприятных осложнений. Этим пациентам может быть необходимо проводить вакцинацию, антибактериальную профилактику и заместительную терапию иммуноглобулинами. Для мониторинга используется систематическая оценка уровня иммуноглобулинов в крови и количества периферических В-клеток методом проточной цитометрии как на исходном уровне, так и периодически после терапии. Кроме того, у пациентов с длительной гипогаммаглобулинемией и увеличением числа инфекций после применения ритуксимаба может быть оправдано иммунологическое обследование на предмет врожденных нарушений иммунитета [9]. Международные клинические исследования демонстрируют положительный эффект при использовании заместительной терапии препаратами иммуноглобулина у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, у которых зафиксировано снижение уровня IgG менее 4 г/л, развились тяжелые рецидивирующие инфекции или отмечена недостаточная эффективность

при лечении антибиотиками, а также доказан неадекватный специфический анти-тельный ответ на вакцинацию.

В исследование на базе нашего центра были включены пациенты на определенном этапе терапии (а именно подготовка к процедуре ауто-ТГСК), поэтому в связи с тем, что основной этап лечения они проходили в других учреждениях здравоохранения онкологического профиля, мы не обладаем данными об исходном уровне и динамике IgG у данной когорты пациентов. Также мы не учитывали другие факторы риска развития инфекционных эпизодов в посттрансплантационном периоде, а рассматривали только влияние гипогаммаглобулинемии.

Тем не менее в нашем исследовании в результате использованного нами алгоритма медицинской профилактики синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с лимфомами был реализован подход профилактического введения препаратов человеческого иммуноглобулина у пациентов перед ауто-ТГСК, у которых концентрация IgG была в диапазоне от 4 до 6 г/л, в связи с ожидаемым снижением уровня IgG и повышенным риском инфекционных эпизодов в посттрансплантационном периоде, не дожидаясь симптоматической гипогаммаглобулинемии с развитием тяжелых инфекций.

Что касается пациентов с ЛХ, то в мировой литературе не было найдено статистических данных по теме гипогаммаглобулинемии у данной когорты пациентов, что можно объяснить слабой актуальностью данной проблемы при лечении у этих пациентов. В исследуемой нами группе она наблюдалась только у 2 пациентов, один из которых получал ритуксимаб в связи с CD20 положительным вариантом лимфомы при ИГХ-исследовании, а у второго пациента, вероятно, имелся первичный иммунодефицит, по поводу чего пациент нуждался в дообследовании.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования у одного из четырех пациентов с различными видами НХЛ определялась гипогаммаглобулинемия перед ауто-ТГСК, которая статистически значимо чаще определялась при 7 курсах и более предшествующей терапии anti-CD20 моноклональными антителами. Заместительная терапия препаратами человеческого иммуноглобулина у пациентов с НХЛ и исходной гипогаммаглобулинемией перед ауто-ТГСК позволяет снизить количество инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Babicheva L., Poddubnaya I. Accompanying therapy in oncohematological patients with secondary immunodeficiency. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):89–97. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200127 (in Russian)
2. Soumerai J., Yousif Z., Gift T., et al. Infection outcomes and hypogammaglobulinemia in patients with non-hodgkin lymphoma treated with immunoglobulin replacement therapy. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):3040. doi: 10.1182/blood-2023-187068
3. Soumerai J.D., Yousif Z., Gift T., et al. IgG testing, immunoglobulin replacement therapy, and infection outcomes in patients with CLL or NHL: real-world evidence. *Blood Advances*. 2024;8(16):4239–4249. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013073
4. Furlan A., Forner G., Cipriani L., et al. COVID-19 in B cell-depleted patients after rituximab: a diagnostic and therapeutic challenge. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.763412
5. Barmettler S., Ong M.S., Farmer J.R., et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Network Open*. 2018;1(7). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169
6. Daeninck P.J., Williams G.J., Rubinger M., et al. Multiple myeloma presenting clinically as lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 1997;28(1–2):195–201. doi: 10.3109/10428199709058347
7. Fischer T., Ni A., Bantilan K.S., et al. The impact of anti-CD20-based therapy on hypogammaglobulinemia in patients with follicular lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2022;63(3):573–582. doi: 10.1080/10428194.2021.2010058
8. Moskalets O. Late-onset hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):288–294. doi: 10.17816/KMJ2019-288
9. Athni T.S., Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023;130(6):699–712. doi: 10.1016/j.anai.2023.01.018



Guliyeva T.✉, Ibrahimov E., Safarova R., Hetemov Ya., Abdiyeva S.  
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

## Genetic Aspects of Soft Tissue Sarcomas

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Guliyeva T. – conceptualization, literature review, manuscript drafting; Ibrahimov E. – data collection, critical revision of the manuscript; Safarova R. – methodology design and literature analysis; Hetemov Ya. – clinical interpretation and validation of data; Abdiyeva S. – final editing and supervision of the manuscript preparation.

**Funding:** this research received no external funding.

**Ethical approval:** not required for this review article.

**Data availability:** all data used in this review were obtained from publicly available literature databases (PubMed) and related scientific sources.

Submitted: 22.04.2026

Accepted: 29.05.2026

Contacts: xeyalcafarov4@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** Soft tissue sarcomas are a rare and heterogeneous group of mesenchymal malignancies arising from connective tissues, including fat, muscle, nerves, and vascular structures. They account for a small proportion of adult malignancies but demonstrate significant biological diversity and clinical complexity. Advances in molecular biology have significantly improved the understanding of their pathogenesis, particularly through the identification of specific genetic alterations such as chromosomal translocations and gene fusions.

**Materials and methods.** This work is based on a narrative review of recent literature focusing on histopathological, molecular, and clinical aspects of soft tissue sarcomas. Data were obtained from peer-reviewed articles indexed in PubMed and other scientific databases. Emphasis was placed on studies describing genetic alterations, diagnostic approaches, and treatment strategies published in recent years.

**Results.** Soft tissue sarcomas are classified into two main molecular groups: tumors with specific chromosomal translocations and tumors with complex genomic alterations. The first group includes entities such as Ewing sarcoma, synovial sarcoma, and myxoid liposarcoma, characterized by fusion genes like *EWSR1-FLI1*, *SS18-SSX*, and *FUS-DDIT3*. The second group comprises leiomyosarcoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma, and pleomorphic liposarcoma, which exhibit genomic instability and mutations in tumor suppressor genes such as *TP53* and *RB1*. Histologically, these tumors range from well-differentiated lesions resembling normal tissue to poorly differentiated, highly aggressive neoplasms with marked atypia and necrosis. Tumor grading systems such as FNCLCC are essential for prognostic evaluation.

The management of soft tissue sarcomas requires a multidisciplinary approach. Surgical resection with negative margins remains the cornerstone of treatment, while radiotherapy and chemotherapy are used as adjunctive modalities depending on tumor subtype and stage. Targeted therapies are increasingly applied in cases with identifiable molecular alterations, supporting a shift toward personalized medicine. Prognosis is influenced by tumor size, depth, histological grade, presence of metastasis, and surgical margin status. Lung metastasis represents the most common and significant adverse prognostic factor.

Recent advances in molecular diagnostics have improved classification accuracy and therapeutic decision-making.

**Conclusion.** Soft tissue sarcomas represent a biologically and genetically diverse group of tumors requiring integrated diagnostic and therapeutic approaches. Molecular characterization, combined with histopathological assessment, plays a crucial role in accurate classification and individualized treatment planning. Despite advances in management, these tumors remain clinically challenging due to their heterogeneity and aggressive potential.

**Keywords:** soft tissue sarcoma, sarcoma, molecular genetics, chromosomal translocation, gene fusion, histopathology, FNCLCC grading system, immunohistochemistry, targeted therapy, surgical margins

Гулиева Т.✉, Ибрагимов Э., Сафарова Р., Гетемов Я., Абдиева С.  
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

## Генетические аспекты сарком мягких тканей

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Гулиева Т. – концепция, обзор литературы, написание рукописи; Ибрагимов Э. – сбор данных, критическая редакция текста; Сафарова Р. – разработка методологии и анализ литературы; Гетемов Я. – клиническая интерпретация и валидация данных; Абдиева С. – окончательное редактирование и научное руководство.

**Финансирование:** это исследование не получало внешнего финансирования.

**Этическое одобрение:** для данной обзорной статьи не требуется.

**Доступность данных:** все данные, использованные в этой статье, были получены из общедоступных литературных баз данных (PubMed) и связанных с ними научных источников.

Подана: 22.04.2026

Принята: 29.05.2026

Контакты: xeyalcafarov4@gmail.com

### Резюме

**Введение.** Саркомы мягких тканей представляют собой редкую и гетерогенную группу злокачественных мезенхимальных опухолей, возникающих из соединительных тканей, включая жировую, мышечную, нервную и сосудистую. Они составляют небольшую долю злокачественных новообразований у взрослых, однако характеризуются значительным биологическим разнообразием и клинической сложностью. Достижения молекулярной биологии существенно расширили понимание патогенеза данных опухолей, особенно благодаря выявлению специфических генетических изменений, таких как хромосомные транслокации и генные слияния.

**Материалы и методы.** Данная работа основана на нарративном обзоре современной литературы, посвященной гистопатологическим, молекулярным и клиническим аспектам сарком мягких тканей. Используются данные рецензируемых статей, индексируемых в базе PubMed и других научных базах данных. Основное внимание уделялось исследованиям, описывающим генетические изменения, диагностические подходы и современные стратегии лечения, опубликованным в последние годы.

**Результаты.** Саркомы мягких тканей подразделяются на две основные молекулярные группы: опухоли со специфическими хромосомными транслокациями и опухоли со сложными геномными изменениями. К первой группе относятся такие

нозологические формы, как саркома Юинга, синовиальная саркома и миксоидная липосаркома, характеризующиеся наличием генов слияния, таких как EWSR1–FLI1, SS18–SSX и FUS–DDIT3. Вторая группа включает лейомиосаркому, недифференцированную плеоморфную саркому и плеоморфную липосаркому, которые характеризуются геномной нестабильностью и мутациями генов-супрессоров опухолевого роста, таких как TP53 и RB1. С гистологической точки зрения эти опухоли варьируют от хорошо дифференцированных образований, напоминающих нормальные ткани, до низкодифференцированных высокоагрессивных новообразований с выраженной атипией и некрозом. Системы градации опухолей, такие как FNCLCC, играют ключевую роль в прогностической оценке. Лечение сарком мягких тканей требует мультидисциплинарного подхода. Хирургическое удаление с отрицательными краями резекции остается основным методом лечения, тогда как лучевая терапия и химиотерапия применяются в качестве дополнительных методов в зависимости от подтипа опухоли и стадии заболевания. Таргетная терапия все чаще используется при наличии идентифицированных молекулярных изменений, что отражает переход к персонализированной медицине. Прогноз зависит от размера опухоли, глубины инвазии, гистологической степени злокачественности, наличия метастазов и состояния хирургических краев резекции. Метастазы в легкие являются наиболее частым и неблагоприятным прогностическим фактором. Современные достижения молекулярной диагностики повысили точность классификации и эффективность выбора терапии.

**Заключение.** Саркомы мягких тканей представляют собой биологически и генетически разнообразную группу опухолей, требующих комплексного диагностического и лечебного подхода. Молекулярная характеристика в сочетании с гистопатологическим анализом играет ключевую роль в точной классификации и индивидуализированном выборе лечения. Несмотря на достижения современной медицины, данные опухоли остаются клинически сложными из-за их гетерогенности и агрессивного течения.

**Ключевые слова:** саркома мягких тканей, саркома, молекулярная генетика, хромосомные транслокации, генные слияния, гистопатология, система градации FNCLCC, иммуногистохимия, таргетная терапия, хирургические края

---

## ■ INTRODUCTION

From a molecular standpoint, soft tissue sarcomas can broadly be divided into two categories based on their genomic characteristics [1, 2, 4]. This molecular classification provides an important framework for understanding tumor pathogenesis, biological behavior, and diagnostic approaches. It also plays a crucial role in guiding modern personalized therapeutic strategies in sarcoma management.

## ■ MATERIALS AND METHODS

This work is based on a narrative review of recent literature focusing on histopathological, molecular, and clinical aspects of soft tissue sarcomas. Data were obtained from peer-reviewed articles indexed in PubMed and other scientific databases. Emphasis was placed on studies describing genetic alterations, diagnostic approaches, and treatment strategies published in recent years.

### **Sarcomas with Specific Chromosomal Translocations**

These tumors are characterized by relatively simple karyotypes and recurrent, tumor-specific chromosomal translocations that lead to the formation of fusion genes. The resulting fusion proteins often act as abnormal transcription factors that drive tumor development and progression [4, 5].

- Ewing sarcoma is typically associated with the t (11;22) (q24; q12) translocation, which produces the EWSR1–FLI1 fusion gene.
- Synovial sarcoma is defined by the t(X;18) (p11; q11) translocation, resulting in the SS18–SSX fusion gene [6].
- Alveolar rhabdomyosarcoma commonly shows either t (2;13) or t (1;13) translocations, leading to the formation of PAX3–FOXO1 or PAX7–FOXO1 fusion genes.
- Myxoid liposarcoma is associated with the t (12;16) translocation, which produces the FUS–DDIT3 fusion gene.
- Liposarcoma.

Associated with t (12;16), generating the FUS–DDIT3 fusion gene.

These sarcomas tend to occur in younger individuals and are often highly sensitive to specific molecular diagnostic techniques such as FISH and RT-PCR.

Recent studies also show that these fusion proteins not only act as transcription factors but also remodel chromatin structure and epigenetic regulation, contributing to lineage reprogramming of mesenchymal cells into malignant phenotypes [7].

### **Sarcomas with Complex Genomic Alterations**

This group is characterized by complex karyotypes, multiple chromosomal gains and losses, and widespread genomic instability.

Leiomyosarcoma, Undifferentiated pleomorphic sarcoma, and Pleomorphic liposarcoma are examples of soft tissue sarcomas that typically show complex genetic alterations rather than single defining translocations.

Common genetic abnormalities in these tumors include mutations in key tumor suppressor genes such as TP53 and RB1, which contribute to genomic instability, uncontrolled cell proliferation, and tumor progression [3, 8].

Amplification of oncogenes like MDM2 (notably in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas).

Unlike translocation-associated sarcomas, these tumors typically occur in older adults and exhibit more aggressive biological behavior.

### **Additional Molecular Note**

Next-generation sequencing (NGS) studies have further revealed additional recurrent alterations in genes involved in cell cycle regulation, PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, and DNA damage response mechanisms, highlighting the molecular heterogeneity of this group [9, 10].

### **Clinicopathological Features**

Soft tissue sarcomas usually present as painless, progressively enlarging masses. Soft tissue sarcomas most commonly arise in the extremities, particularly in the thigh, although they can develop in any anatomical location, including the retroperitoneum.

Clinically, they are typically characterized by a gradual increase in size and often remain painless in the early stages. Pain usually appears later, mainly due to compression of adjacent structures.

These tumors also have the potential for local invasion and can spread to distant sites, with the lungs being the most common location for metastasis.

Early diagnosis significantly improves prognosis, and imaging modalities such as MRI combined with biopsy remain the gold standard for evaluation. Increasing evidence supports the integration of molecular profiling into routine diagnostic workup for personalized therapy selection [11, 12].

### **Histopathological Characteristics**

Histologically, soft tissue sarcomas display a wide spectrum of differentiation.

Well-differentiated tumors resemble normal mesenchymal tissue and generally have a better prognosis. These tumors often maintain some degree of tissue architecture similar to their tissue of origin, which reflects a lower level of biological aggressiveness. However, even well-differentiated lesions may undergo dedifferentiation over time, resulting in more aggressive behavior.

Poorly differentiated or anaplastic tumors exhibit marked cellular atypia, high mitotic activity, and areas of necrosis, all of which indicate aggressive biological behavior and a poorer prognosis. These tumors frequently show loss of normal tissue architecture, increased nuclear pleomorphism, and abnormal mitotic figures, which are key indicators of high-grade malignancy.

Major histological subtypes of soft tissue sarcomas include liposarcoma, rhabdomyosarcoma, angiosarcoma, and fibrosarcoma, each arising from different types of mesenchymal tissue and showing distinct pathological features. In addition to these, entities such as malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) and synovial sarcoma also represent important diagnostic categories with specific morphological and immunohistochemical profiles.

Tumor grading is an essential component in evaluating these neoplasms, as it helps determine their level of aggressiveness and guides clinical management, most commonly using systems such as the FNCLCC grading system [13].

Histological grading is a critical prognostic factor. The most widely used system is the FNCLCC grading system, which is widely used to assess the aggressiveness of soft tissue sarcomas. It evaluates three main parameters: tumor differentiation, mitotic count, and the extent of tumor necrosis [14, 15].

Based on these criteria, tumors are classified into low, intermediate, or high grade, which helps predict clinical behavior and guide treatment decisions.

Recent immunohistochemical and molecular pathology studies have significantly improved the diagnostic accuracy of soft tissue sarcomas. Markers such as Ki-67 (proliferation index), MDM2 (liposarcoma), desmin (muscle differentiation), and CD34 (vascular tumors) are now routinely used to support histological diagnosis and refine tumor classification [16, 17].

Furthermore, digital pathology and AI-assisted histopathology are emerging tools that may enhance tumor grading reproducibility and reduce inter-observer variability in sarcoma diagnosis [18].

## Diagnostic Approaches

Accurate diagnosis of soft tissue sarcomas requires a multidisciplinary approach:

- Biopsy (core needle or excisional) is the gold standard [19].
- Immunohistochemistry (IHC) helps identify lineage-specific markers [20].
- Molecular genetic testing (FISH, PCR, next-generation sequencing) detects characteristic genetic alterations [21].

Imaging studies such as MRI and CT scans assess tumor extent and metastasis [22].

The management of soft tissue sarcomas depends on several factors, including tumor type, grade, location, and stage. Surgical resection with negative margins remains the cornerstone of treatment, as complete removal of the tumor significantly reduces the risk of local recurrence [23].

Radiotherapy is frequently used as an adjunct to surgery to improve local control, particularly in high-grade or large tumors where the risk of recurrence is higher [24].

Chemotherapy is effective in certain subtypes, especially in tumors such as Alveolar rhabdomyosarcoma and Ewing sarcoma, where it plays an important role in both localized and metastatic disease [25].

Targeted therapy is increasingly being incorporated into treatment strategies, particularly for tumors with identifiable molecular alterations, offering a more personalized approach and improved therapeutic outcomes [26].

Several factors influence patient outcomes in soft tissue sarcomas. Larger tumors, especially those deeper than the fascia, are associated with a poorer prognosis because they have a higher risk of recurrence and metastasis.

The histological subtype and grade of the tumor also play a crucial role. High-grade tumors, as determined by systems such as the FNCLCC grading system, tend to behave more aggressively and are linked to worse survival outcomes; for example, tumors like Undifferentiated pleomorphic sarcoma often show rapid progression [27].

The presence of metastases, particularly in the lungs, is one of the most important negative prognostic indicators and significantly reduces overall survival [23, 27].

Surgical margin status is another critical factor, as complete tumor removal with negative margins lowers the risk of local recurrence, while positive margins are associated with poorer outcomes [24].

Finally, specific genetic alterations, including characteristic fusion genes seen in tumors such as Synovial sarcoma, can influence tumor behavior, response to treatment, and overall prognosis [27, 28].

## ■ CONCLUSION

Soft tissue sarcomas are a biologically diverse group of malignancies that require integration of genetic and clinicopathological data for optimal management. Advances in molecular biology have significantly improved diagnostic accuracy and opened new avenues for targeted therapies. Continued research into the genetic underpinnings of these tumors is expected to further enhance personalized treatment strategies and patient outcomes.

## ■ REFERENCES

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.
2. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021;113(2):70–84.
3. Vibert J, Watson S. The molecular biology of soft tissue sarcomas: current knowledge and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;14:2548. doi: 10.3390/cancers14102548
4. Mertens F, Antonescu CR, Mitelman F. Gene fusions in soft tissue tumors: recurrent and overlapping pathogenetic themes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(4):291–310.
5. Machado I, Llombart-Bosch A, Charville GW, et al. Sarcomas with EWSR1::Non-ETS fusion. *Surg Pathol Clin*. 2024;17(1):31–55. doi: 10.1016/j.path.2023.07.001
6. Thway K, Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(6):369–380.
7. Jo VY. EWSR1 fusions: Ewing sarcoma and beyond. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(4):229–231. doi: 10.1002/cncy.22239
8. Popovich JR, Kashyap S, Gasalberti DP, et al. Sarcoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
9. Durer S, Gasalberti DP, Shaikh H. Ewing sarcoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
10. Gündoğdu Y, Şenocak Taşçı E, Özer L, et al. Next-generation sequencing-based genomic profiling of sarcomas. *Front Oncol*. 2025;15:1627452. doi: 10.3389/fonc.2025.1627452
11. Smith SM, Coleman J, Bridge JA, Iwenofu OH. Molecular diagnostics in soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol*. 2015;111(5):520–531. doi: 10.1002/jso.23882
12. Frazzette N, Jour G. Novel molecular methods in soft tissue sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2025;17:1215. doi: 10.3390/cancers17071215
13. Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas. *Pathology*. 2014;46(2):113–120.
14. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv51–iv67.
15. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue sarcoma: ESMO–EURACAN guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1348–1365.
16. Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumours. *Histopathology*. 2014;64(1):101–118.
17. Anderson WJ, Jo VY. Diagnostic immunohistochemistry of soft tissue tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):690. doi: 10.3390/diagnostics11040690
18. Crombé A, Roulleau-Dugage M, Italiano A. Sarcoma diagnosis and treatment in the era of AI and immunotherapy. *Cancer Commun (Lond)*. 2022;42(12):1288–1313.
19. Kiefer J, Mutschler M, Kurz P, et al. Accuracy of core needle biopsy for sarcoma diagnosis. *Sci Rep*. 2022;12:1886. doi: 10.1038/s41598-022-05752-4
20. Wei S, Henderson-Jackson E, Qian X, Bui MM. Immunohistochemistry update in soft tissue tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(8):1072–1091.
21. Groisberg R, Roszik J, Conley A, et al. Role of NGS in sarcomas. *Curr Oncol Rep*. 2017;19:78. doi: 10.1007/s11912-017-0641-2
22. Vibhakar AM, Cassels JA, Botchu R, et al. Imaging update on soft tissue sarcoma. *J Clin Orthop Trauma*. 2021;22:101568. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101568
23. Gonzalez MR, Mendez-Guerra C, Goh MH, Pretell-Mazzini J. Surgical treatment of soft tissue sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2025;17:401. doi: 10.3390/cancers17030401
24. Larrier NA, Czito BG, Kirsch DG. Radiation therapy for soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(4):841–860.
25. Mata Fernández C, Sebio A, Orcajo Rincón J, et al. Ewing sarcoma clinical guidelines. *Clin Transl Oncol*. 2025;27(3):824–836.
26. Fuchs JW, Schulte BC, Fuchs JR, Agulnik M. Targeted therapies in soft tissue sarcoma. *Front Oncol*. 2023;13:1122508.
27. Mahyudin F, Edward M, Basuki MH, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;57:257–263.
28. Lesovaya E, Fetisov TI, Bokhyan BY, et al. Genetic and molecular heterogeneity of synovial sarcoma. *Cells*. 2024;13:1695. doi: 10.3390/cells13201695

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.008>  
УДК 615.28:616.24-006:001.895



Жилинский Н.С.<sup>1,2</sup>, Ревтович М.Ю.<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

## Неoadъювантная химиоиммуноterapia в лечении немелкоклеточного рака легкого IB–IIIA стадии: современный взгляд на проблему

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Жилинский Н.С.; концепция и дизайн исследования, анализ, написание статьи – Ревтович М.Ю.

**Финансирование:** авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 13.01.2026

Принята: 21.03.2026

Контакты: mihail\_revtoovich@yahoo.com

### Резюме

В статье представлены результаты литературного обзора исследований, которые характеризуют современное состояние проблемы неoadъювантной химиоиммуно-терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) IB–IIIA стадии. Обсуждается эффективность использования различных вариантов лекарственного лечения рака легкого в неoadъювантном и адъювантном режиме, включая результаты собственных исследований. Отмечено, что ставший стандартным подход с проведением АПХТ у радикально оперированных пациентов при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах характеризуется недостаточной эффективностью. Проблема неoadъювантного лечения НМРЛ, несмотря на большое количество проведенных исследований, далека от решения и требует создания новых подходов к его осуществлению, включая разработку вопросов прогнозирования ответа на неoadъювантное лечение.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, неoadъювантная химиоиммуно-терапия

Zhyllinski M.<sup>1,2</sup>, Reutovich M.<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Minsk City Clinical Oncological Centre, Minsk, Belarus

## Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in the Treatment of Stage IB–IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: a Modern View on the Problem

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** collection of material and analysis, data processing and article writing – Zhyllinski M.; concept and design of the study, analysis and article writing – Reutovich M.

**Funding:** the authors declare no specific funding (grants or other types of research funding).

Submitted: 13.01.2026

Accepted: 21.03.2026

Contacts: mihail\_revtovich@yahoo.com

### Abstract

---

This article presents the results of a literature review of studies characterizing the current state of neoadjuvant chemoimmunotherapy in the treatment of stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). We discussed the effectiveness of various drug treatment options for lung cancer in the neoadjuvant and adjuvant settings including the results of our own studies. It is noted that the standard approach of chemotherapy in radically resected patients with regional lymph node metastases is characterized by insufficient efficacy. Despite numerous studies, the problem of neoadjuvant treatment of NSCLC remains far from resolved and requires the development of new approaches, including the development of methods for predicting response to neoadjuvant treatment.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, neoadjuvant chemoimmunotherapy

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – наиболее распространенная разновидность рака легких (РЛ), составляющая около 85% всех случаев. В настоящее время стандартом лечения ранней стадии НМРЛ является радикальная хирургическая резекция с последующей адъювантной химиотерапией для пациентов со стадией II и III [1–4]. Однако накопленный к настоящему времени большой опыт применения адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) при НМРЛ свидетельствует о ее недостаточной эффективности.

Стандартами NCCN (National Comprehensive Cancer Network) неoadъювантная химиотерапия рассматривается как возможный вариант лечения, особенно в случае, если после операции все-таки будет назначено адъювантное лечение [3]. Несмотря на это, большинство врачей склонны планировать послеоперационную химиотерапию, мотивируя это необходимостью скорейшего проведения радикального хирургического лечения [1, 5, 6]. В то же время анализ отдаленных результатов стандартного подхода «радикальная операция + АПХТ» свидетельствует о недостаточной эффективности данного подхода, обуславливающего низкую выживаемость пациентов

из-за значительной частоты случаев прогрессирования РЛ, несмотря на радикальный характер проведенного лечения [7–9]. Так, отмечено, что традиционная АПХТ с использованием препаратов платины улучшает 5-летнюю общую выживаемость у пациентов с I стадией РЛ примерно на 5% [10]. Последнее объясняется высокой биологической агрессивностью НМРЛ в сочетании с генетической его гетерогенностью, что требует принципиально иного подхода к лечению пациентов с рассматриваемой патологией [11].

Одним из путей улучшения отдаленных результатов лечения НМРЛ является проведение неоадьювантной терапии. Основными эффектами данного варианта противоопухолевого лечения являются: уменьшение размеров опухоли и/или регионарных лимфоузлов и, соответственно, увеличение резектабельности; снижение имплантационной способности опухолевых клеток. Кроме того, оценка степени посттерапевтического патоморфоза как ответа на проведенную терапию (по данным морфологического исследования) позволяет судить об эффективности выбранной схемы лечения и прогнозе НМРЛ в каждом конкретном случае. В настоящее время в литературе описаны и применяются на практике в неоадьювантном режиме полихимиотерапия (ПХТ), химиоиммунотерапия и т. д.

## ■ АДЬЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

Еще в 60-е годы XX века лечение РЛ подразумевало радикальную хирургическую операцию, а вопрос о радикальности и объеме оперативного вмешательства на тот момент оставался открытым. Последующая химио- либо лучевая терапия, как правило, проводилась в рамках комбинированного, реже – комплексного лечения. Единого подхода к лечению не было, варианты и показания к назначению противоопухолевых препаратов определялись индивидуально и зависели от множества факторов, практическое применение которых не носило системного характера. Таким образом, большая часть пациентов после оперативного вмешательства не получала лечения, необходимого для предупреждения прогрессирования опухолевого процесса. Медиана выживаемости при этом составляла 2–4 месяца при метастатическом РЛ.

Уже к 70-м годам подход был пересмотрен в пользу назначения пациентам при метастатическом РЛ курсов химиотерапии метотрексатом или доксорубицином в моно- или сочетанном режиме, однако без значимого клинического эффекта [12].

Ситуация кардинально изменилась после разработки и внедрения в клиническую практику химиопрепаратов нового поколения, включая препараты платины, таксанов, винорельбина и гемцитабина в течение 1980–1990-х годов. Крупнейший на то время метаанализ из 52 исследований в 1995 году, организованный совместной исследовательской группой по НМРЛ (Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group), показал существенное увеличение общей однолетней выживаемости пациентов: 15% против 5% [13]. Ко всему прочему платиновый дуплет показал лучшую выживаемость пациентов в сравнении с другими схемами химиопрепаратов либо в монорежиме [14]. Эти результаты повлияли на дальнейший вектор проводимых исследований: начались крупные клинические испытания различных адьювантных химиотерапевтических схем [15–19]. В 2000 году доцетаксел показал свою наилучшую эффективность как препарат второй линии терапии при прогрессировании на фоне препаратов платины.

В 2002 году в исследовании ECOG1594 непосредственно сравнили 4 различных платиновых дуплета, в результате существенной разницы между ними выявлено не было. Достигнутая медиана выживаемости в 7,9 месяца, показатель качества жизни (ECOG 0–1) наблюдались при каждой из рассматриваемых схем лечения [20]. Таким образом, только к началу 2000-х годов удалось установить приемлемую схему адъювантного химиотерапевтического лечения первой линии НМРЛ. Однако все равно данная схема не учитывала важный и фундаментальный параметр опухоли – ее гистологическую природу.

Этот подход был пересмотрен с появлением в 2004 году препарата второй линии терапии – пеметрекседа. В ходе III фазы исследования JMDB было установлено, что лучший ответ наблюдался у пациентов с неплоскоклеточными формами РЛ [21]. В ходе дальнейшего проведения III фазы исследования выявлен положительный эффект от поддерживающей терапии пеметрекседом при неплоскоклеточном РЛ. Медиана выживаемости пациентов, прошедших 4 курса платиносодержащей ПХТ с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом, составила 13,4 месяца, в то время как у пациентов без поддерживающей терапии – 10,6 месяца (ОР 0,79,  $p=0,012$ ) [22]. Это позволило исследователям прийти к выводу о том, что повышение эффективности ПХТ может быть достигнуто ее комбинацией с препаратами с иным механизмом действия.

Основным различием между предоперационной и послеоперационной химиотерапией является комплаенс (приверженность к лечению, т. е. добровольная готовность и способность пациента следовать рекомендациям врача) пациентов. В трехгрупповом исследовании неoadъювантной и адъювантной терапии таксолом или карбоплатином NATCN 90% пациентов завершили полный курс системной терапии в группе предоперационной химиотерапии в сравнении с 66% пациентов в группе послеоперационной химиотерапии [23]. Насколько это повлияло на общую выживаемость пациентов, на основании анализа результатов исследований тех лет объективно судить не представляется возможным. Можно только предположить, что редуцированный объем противоопухолевого лечения негативно сказывается на его результатах.

К сожалению, в исследованиях III фазы, предназначенных для решения этого вопроса, не удалось собрать достаточное количество пациентов. Следует отметить, что исследования CHEST и S9900 были преждевременно закрыты до достижения конечных точек. Основной причиной этого стала публикация результатов исследований III фазы адъювантной химиотерапии [24–26]. В объединенном анализе 5 исследований и 4584 пациентов в группе оценки адъювантной терапии цисплатином при РЛ (LACE) было установлено явное увеличение общей пятилетней выживаемости на 5,4% при адъювантной химиотерапии по сравнению с только хирургическим вмешательством (HR=0,89,  $p=0,005$ ) [27]. Как и в исследовании CHEST, увеличение выживаемости зависело от стадии заболевания, при этом лучшие результаты наблюдались у пациентов со стадией II и IIIA. Это привело к одобрению агентством FDA (Food and Drug Administration) схем адъювантной терапии на основе цисплатина для стадий II и III [28]. Последующий метаанализ Кокрейна (Cochrane) с участием 8447 пациентов также однозначно продемонстрировал явное преимущество добавления химиотерапии после операции с увеличением общей пятилетней выживаемости на 4% (ОР=0,86,  $p<0,0001$ ) [29]. Через год после публикации результатов анализа

LACE Lim и соавт. провели непрямой сравнительный метаанализ 32 рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих неоадьювантную химиотерапию с адьювантной химиотерапией, по результатам которого установлено, что относительный риск общей выживаемости при послеоперационном назначении химиотерапии по сравнению с предоперационным составил 0,99 (95% ДИ 0,81–1,21;  $p=0,91$ ) [30]. Результаты были аналогичными для выживаемости без прогрессирования, и авторы пришли к выводу, что нет доказательств различия в выживаемости между неоадьювантной и адьювантной химиотерапией. Представленные выше результаты определили доктрину лечения пациентов с НМРЛ, согласно которой АПХТ на достаточно длительный период прочно заняла место в качестве одного из компонентов радикального лечения НМРЛ в мире. Республика Беларусь не стала исключением. Согласно действующим на данный момент в нашей стране клиническим протоколам [4], пациентам с IB–IIIA (T1–4, N0, N1 с поражением 2 и менее групп лимфоузлов (согласно классификации TNM 8-го пересмотра)) стадиями НМРЛ адьювантная химиотерапия не показана. Ретроспективный анализ результатов лечения НМРЛ с применением АПХТ в целом продемонстрировал их сопоставимость с результатами, ранее опубликованными в литературе.

Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, перенесших хирургическое лечение НМРЛ в Минском городском клиническом онкологическом центре (МГКОЦ) за период с января 2020 по июль 2022 года. В исследование были включены 107 пациентов, выписавшихся из стационара, у которых был установлен НМРЛ IB–IIIA ст. (pT1–4, pN0, pN1 с поражением 2 и менее групп лимфоузлов). Дата окончания наблюдения – ноябрь 2025 года.

Средний возраст составил  $64,5 \pm 8,5$  года. Женщин было заметно меньше – 20 (18,7%), мужчин – 87 (81,3%). IB стадия была установлена у 40 (37,7%) пациентов, IIA – у 15 (14,2%) пациентов, IIB – у 36 (34,0%) пациентов и IIIA стадия – у 15 (14,2%) пациентов. Гистологически группа была представлена в равных пропорциях плоскоклеточным раком и аденокарциномой – по 49 пациентов (46,2%), железисто-плоскоклеточным раком – у 5 (4,7%) пациентов и крупноклеточным – у 3 (2,8%). По степени дифференцировки преобладали средне- (36,8%) и низкодифференцированные (40,6%) карциномы.

Лобэктомия была выполнена 86 (81%) пациентам, билобэктомия – 4 пациентам, 11 (10,4%) пациентам – пневмонэктомия, и 5 пациентам сделали сублобарные резекции легкого.

Адьювантная химиотерапия была назначена 14 пациентам: 8 пациентам с IIIA стадией с плоскоклеточным раком ( $n=5$ ) или аденокарциномой ( $n=3$ ), 6 пациентам при II стадии – 2 пациентам с IIA стадией с крупноклеточным раком и аденокарциномой, 4 пациентам с IIB стадией с крупноклеточным, плоскоклеточным или железистым раком. Во всех случаях пациенты получили препараты платины в комбинации с эпопозидом, паклитакселом или винкристином. 1 пациент с IIIA стадией прошел химиолучевую терапию после лобэктомии, 1 пациент IIB ст. – адьювантную лучевую терапию также после лобэктомии.

При оценке показателей бессобытийной выживаемости в качестве события принимали факт регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от основного заболевания. Наблюдение считалось завершенным в случае возврата болезни или смерти пациента до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение

считалось цензурируемым в случае: если к моменту завершения наблюдения пациент был жив и отсутствовали данные о локорегионарном рецидиве, отдаленных метастазах или смерти пациента от основного заболевания; если пациент выбыл из-под наблюдения, при котором получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представляется возможным.

Медиана общей выживаемости составила  $67,9 \pm 11,9$  месяца, однолетняя составила 88,7%, трехлетняя – 63,2%. При стратификации пациентов по стадиям медиана выживаемости при IB стадии за анализируемый период достигнута не была. Для остальных стадий составила: 79,2 месяца при IIA стадии, 67,92 месяца при IIB стадии, 30,4 месяца при IIIA стадии.

Медиана бессобытийной выживаемости (МБВ) составила  $16,6 \pm 2,3$  месяца. При стратификации пациентов по МБВ при IB стадии за анализируемый период она составила 15,3 месяца, 21,7 месяца при IIA стадии, 25,5 месяца при IIB стадии, 12,6 месяца при IIIA стадии.

Прогрессирование было установлено у 36 (33,9%) пациентов в среднем через 20,6 месяца. Чаще всего, в 33,3%, имело место прогрессирование с развитием метастатического поражения легких, плевры, костей, внутренних паренхиматозных органов или нерегионарных лимфоузлов.

Таким образом, отдаленные результаты применения АПХТ при НМРЛ в МГКОЦ соответствуют ранее опубликованным в литературе для аналогичных схем химиотерапевтического лечения. Представленные показатели и медианы выживаемости в зависимости от стадий опухолевого процесса демонстрируют потенциал для дальнейшего улучшения результатов радикального лечения за счет использования принципиально новых подходов, о которых речь пойдет ниже.

## ■ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ

Развитие неoadъювантной химиотерапии происходило параллельно с развитием адъювантной химиотерапии при резектабельном НМРЛ с 1990-х по 2009 год. В исследованиях того времени были продемонстрированы сопоставимые результаты неoadъювантного и адъювантного вариантов ПХТ. Однако благодаря более простому контролю маршрута пациентов, а также более раннему получению данных о выживаемости в клинических испытаниях, АПХТ получила более широкое применение в сравнении с неoadъювантной полихимиотерапией (НПХТ).

Одной из причин постепенно увеличивающегося интереса к НПХТ НМРЛ были успешные результаты применения НПХТ у пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. В попытке экстраполировать дизайн исследования на пациентов с НМРЛ [31] по результатам исследования Faber и соавт. [32] установлено, что применение предоперационной химиотерапии сопряжено с управляемой приемлемой токсичностью и сопоставимой послеоперационной летальностью. Это исследование легло в основу множества РКИ, направленных на изучение различных вариантов неoadъювантной системной терапии, благодаря которым была подтверждена безопасность предоперационной системной терапии: хорошая переносимость и нечастые побочные реакции (табл. 1).

В первых РКИ, рассматривающих неoadъювантную терапию при НМРЛ, Roth и соавт. и Rosell и соавт. обнаружили, что предоперационная терапия с последующим хирургическим вмешательством увеличивает медиану общей выживаемости

**Таблица 1**  
**Результаты РКИ неоадьювантной химиотерапии в лечении резектабельного НМРЛ**  
**Table 1**  
**Results of the RCT of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of resectable NSCLC**

Исследование	Стадия	Лечение*	Кол-во пациентов	R0 операции, %	5-летняя ОВ, %
Rosell et al. [33]	IIIA	MIP	30	77	17
		Хирургия	30	90	0
Roth et al. [34]	IIIA	СЕР	28	39	36
		Хирургия	32	31	15
Depierre et al. [35]	IB–IIIA	MIP	179	92	41
		Хирургия	176	86	32
Felip et al. (NATCH) [36]	IB–IIIA	Нео-РасСb	199	87	47
		Хирургия	210	90	44
		РасСb	210	90	46
Pisters et al. (S9900) [24]	IB–IIIA	РасСb	169	84	50
		Хирургия	167	87	41
Scagliotti et al. (CHEST) [25]	IB–IIIA	GP	129	–	67 – 3 года БРВ
		Хирургия	141	–	60 – 3 года БРВ

Примечания: \* СЕР – циклофосфамид, эпопозид, цисплатин; MIP – митомицин, ифосфамид, цисплатин; РасСb – паклитаксел, карбоплатин; GP – гемцитабин, цисплатин.

по сравнению с только хирургическим вмешательством [33, 34]. Во Франции РКИ с включением пациентов с I–II стадией НМРЛ показало, что у пациентов, проходящих неоадьювантную химиотерапию, наблюдалось статистически значимое увеличение пятилетней общей выживаемости (49% против 34%,  $p=0,02$ ) при стадии заболевания N0 и N1 по сравнению с теми, кто не получал предоперационную химиотерапию [24].

В исследовании Southwest Oncology Group Trial S9900 общая выживаемость (относительный риск (HR) =0,79,  $p=0,11$ ) и выживаемость без прогрессирования были выше именно после предоперационной химиотерапии [24, 37]. Количество хирургических осложнений и послеоперационная летальность после неоадьювантной химиотерапии были сопоставимы с результатами после хирургического лечения: 5% в группе неоадьювантной терапии и 3% в группе только операции. В исследовании CHEST в качестве первичной конечной точки использовалась 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая составила при хирургическом лечении 48% (95% ДИ: 38,9–56,4) против 53% (95% ДИ: 43,6–61,3) при предоперационной химиотерапии и последующей операции (OR=0,7,  $p=0,003$ ). Наибольшее преимущество в выживаемости наблюдалось у пациентов с НМРЛ IIB–IIIA стадии. При этом периоперационные токсические осложнения химиотерапии были причиной статистически незначимого повышенного уровня смертности в группе химиотерапии.

Продемонстрированное увеличение выживаемости при неоадьювантной химиотерапии в вышеупомянутых исследованиях сопоставимо с результатами, полученными при использовании адьювантной химиотерапии [10], что послужило основанием для поиска новых вариантов предоперационного противоопухолевого лечения. В частности, последующее развитие неоадьювантного противоопухолевого лечения связано с появлением ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ).

## ■ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

Как было упомянуто выше, неoadъювантная терапия направлена на уменьшение объема опухоли, элиминацию микрометастазов и улучшение исходов хирургического лечения. Описано как минимум два основных механизма противоопухолевой активности ИКТ. Первый – ИКТ ремоделируют и активируют опухолевые специфические цитотоксические Т-клетки, заставляя их пролиферировать и транспортироваться в очаги микрометастазирования. Второй – регионарный лимфоколлектор, вероятнее всего, является точкой активности ИКТ PD-1, где усиливается антигенная презентация дендритными клетками Т-клеткам, которые, в свою очередь, мигрируют к опухолевым очагам через кровотоки. Таким образом, при неoadъювантном применении, в отличие от адъювантного режима, именно блокада PD-1/PD-L1 способствует становлению системного противоопухолевого иммунитета.

О необходимости и рациональности именно неoadъювантного применения ИКТ свидетельствует предположение о том, что первичная интактная опухоль является источником антигенспецифического иммунитета Т-лимфоцитов. В отличие от адъювантного режима ИКТ, когда первичная опухоль удаляется, в неoadъювантном режиме, как ожидается, ИКТ будут действовать в условиях большой антигенной нагрузки, с большей вероятностью способствуя образованию опухолеспецифических Т-клеток и более эффективному противоопухолевому иммунному ответу [7]. Liu и соавт. продемонстрировали этот эффект на экспериментальной модели трижды негативного рака молочной железы [38]. Мыши, получавшие неoadъювантную терапию анти-PD-1, выживали на 40% дольше, чем мыши в послеоперационной группе. Также было обнаружено, что неoadъювантная иммунотерапия увеличивает количество опухолеспецифических CD8+ Т-клеток в периферической крови и органах, что подразумевает более сильный иммунный ответ при интактной первичной опухоли. Два дополнительных доклинических исследования подтвердили, что неoadъювантная терапия снижает риск рецидива заболевания по сравнению с адъювантной терапией [39, 40].

К настоящему времени накоплено достаточно обоснований предоперационной терапии ИКТ и ее потенциальных преимуществ при НМРЛ. Forde и соавт. опубликовали одно из первых исследований II фазы, разработанное для проверки осуществимости и безопасности неoadъювантного применения ниволумаба – человеческого моноклонального антитела (IgG4), блокирующего взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2) [41]. Неoadъювантное применение ниволумаба не имело своим следствием задержку с выполнением последующей радикальной операции из-за осложнений лечения, которые имели место всего лишь у 5 из 22 пациентов. Wislez и соавт. провели еще одно исследование II фазы монотерапии дурвалумабом (IONECSO) [42]. Из 46 пациентов у 89% была проведена радикальная операция, при этом не было отмечено серьезных нежелательных явлений III–V степени. У 19% пациентов (из 46) наблюдался посттерапевтический патоморфоз той или иной степени. Также не было отмечено признаков прогрессирования РЛ в течение 12 месяцев с момента окончания радикального лечения в сравнении с 11% пациентов, в лечении которых не использовались ИКТ.

Принимая во внимание преимущества неoadъювантного лечения, перечисленные выше, проведение противоопухолевого лечения именно на дооперационном этапе приобретает все большую популярность. В настоящее время проводятся

многочисленные РКИ II фазы, посвященные оценке различных ингибиторов PD-1/PD-L1. В табл. 2 представлены результаты 5 таких исследований, в то время как текущие исследования включают тислелизумаб (NCT03745222), SHR-1316 (NCT04316364), камрелизумаб (NCT04541251, NCT04338620), торипалимаб (NCT04304248, NCT04158440), ицемиплимаб (NCT03916627) [43].

Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в последние годы после неоадьювантного применения ИКТ при НМРЛ, объективно судить о некоторых преимуществах их применения не представляется возможным. Подтверждение очевидных клинических преимуществ остается трудным, поскольку к настоящему времени большинство пациентов, включенных в исследования по оценке эффективности неоадьювантного применения ИКТ, наблюдаются в течение недостаточно продолжительного времени. Одним из немногих исследований, в которых обсуждаются традиционные для онкологии показатели 5-летней выживаемости, является исследование Rosner и соавт. (2022 г.) [48]. В данной работе сообщено о результатах пятилетнего наблюдения пациентов после неоадьювантной терапии анти-PD-1 при НМРЛ, продемонстрировано, что уровень патоморфоза и уровень экспрессии PD-L1 до лечения коррелировали с безрецидивной выживаемостью [48]. Возможно, оценка отдаленных результатов лечения завершенных исследований аналогичного дизайна поможет ответить на вопрос о целесообразности неоадьювантного применения ИКТ при НМРЛ. Однако определенно можно сказать, что одним из факторов, ограничивающих применение неоадьювантной терапии ИКТ, является тот факт, что либо значительная часть пациентов не отвечает на начальную терапию, либо уже в процессе ее проведения развивается резистентность к ИКТ [49]. По этой причине стандартами NCCN не рекомендуется применение неоадьювантной моноиммунотерапии при резектабельном НМРЛ, при этом обращается внимание на возможность комбинированной терапии ИКТ с химиотерапией [3].

**Таблица 2**  
**Результаты исследований по оценке эффективности НХИТ НМРЛ**  
**Table 2**  
**Results of studies assessing the effectiveness of NCIT for NSCLC**

Исследование	Фаза	Стадия	ИКТ	Кол-во пациентов	% R0 резекции	ЧОО, %	НП, %	ПП, %	НЯ 3-4-й ст., %
Gao et al. [44]	I	IA-IIIВ	Синтилимаб	40	90	20	40,5	16,2	10
Forde et al. [45]	II	IA-IIIА	Ниволумаб	21	95,2	9,5	45	10	4,5
Chaft et al. (LCMC-3) [46]	II	IB-IIIВ	Атезолизумаб	181	82,3	6,9	20,4	6,8	16,6
Besse et al. (PRINCEPS) [47]	II	IA-IIIА	Атезолизумаб	30	96,7	0	0	0	0
Wislez et al. (IONESCO) [42]	II	IB-IIIА	Дурвалумаб	46	89,1	8,7	19	7	0

Примечания: ИКТ – ингибиторы контрольных точек; ЧОО – частота объективного ответа; НП – полный патоморфоз; ПП – неполный патоморфоз; НЯ – нежелательные явления.

Патогенетической основой для сочетания химиотерапии с ингибиторами ИКТ является синергический иммуномодулирующий эффект: цитотоксические препараты вызывают гибель клеток с высвобождением опухолевых антигенов и способствуют иммунному праймингу, который усиливается при блокаде контрольных точек и повышении активности Т-лимфоцитов. Кроме того, известно, что химиотерапия оказывает иммуностимулирующее действие, увеличивая экспрессию антигенов в иммунном микроокружении опухоли, усиливая инфильтрацию Т-клеток и ингибируя эффекторные клетки [50]. Предполагаемые клеточные механизмы, лежащие в основе иммуностимулирующего действия, включают блокаду сигнальных рецепторов и активаторов транскрипции  $\beta$ , подавление экспрессии PD-L1, повышение экспрессии рецептора маннозо-6-фосфата и активацию белка группы высокой подвижности box-1 [51].

С учетом изложенного выше ряд исследователей использовали комбинацию неoadъювантной терапии ИКТ с химиотерапевтическими препаратами или препаратами таргетной терапии [50–52].

## ■ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ

Первый опыт применения неoadъювантной химиоиммунотерапии продемонстрировал перспективность данной комбинации [53].

Одним из первых клинических исследований I фазы химиоиммунотерапии было многоцентровое исследование NADIM [54]. Дизайн исследования предполагал проведение неoadъювантной химиотерапии карбоплатином/паклитакселом в сочетании с 3 курсами ниволумаба с последующей монотерапией ниволумабом в адъювантном режиме в течение 1 года у пациентов с НМРЛ IIIA стадии. 89% пациентов в последующем выполнили радикальную операцию. У 30% пациентов наблюдались связанные с лечением нежелательные явления III степени, при этом ни одно из токсических осложнений не привело к задержке проведения операции или летальному исходу. Кроме того, у 81% пациентов был достигнут посттерапевтический патоморфоз I–II степени.

Кроме этого исследования, проводились многочисленные РКИ со схожим дизайном, краткая характеристика которых представлена в табл. 3.

В исследовании CHECKMATE-816, проведенном Forde и соавт., неoadъювантная терапия ниволумабом с химиотерапией на основе платины сравнивалась с неoadъювантной химиотерапией по той же схеме [45]. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе химиоиммунотерапии составила 36 месяцев против 20,8 месяца в группе сравнения. Пациенты, у которых был установлен посттерапевтический патоморфоз III степени, составили 24,0% (95% ДИ: 18,0–31,0) и 2,2% (95% ДИ: 0,6–5,6) соответственно (OR 13,94;  $p < 0,001$ ). Количество радикальных операций и количество нежелательных явлений III или IV степени, связанных с лечением, были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, было продемонстрировано преимущество неoadъювантной химиоиммунотерапии в сравнении с химиотерапией в том же варианте при сопоставимом количестве осложнений лечения. Результаты данного исследования позволили агентству FDA рассматривать неoadъювантную терапию ниволумабом в сочетании с химиотерапией препаратами платины у пациентов с НМРЛ стадии IB–IIIA в качестве одного из вариантов радикального лечения. О перспективности данного направления исследований свидетельствует количество исследований III фазы

**Таблица 3**  
**Результаты РКИ неoadъювантной химиоиммунотерапии****Table 3**  
**Results of RCTs of neoadjuvant chemoimmunotherapy**

Исследование	Фаза	Стадия	ИКТ	Кол-во пациентов	% R0 ре-зекции	ЧОО, %	Патоморфоз 1–2-й ст., %	Полный патоморфоз, %	НЯ 3-й ст. и выше, %
Rothsild et al. (SAKK 16/14) [55]	II	IIIA–N2	Цисплатин/доцетаксел + дурвалумаб	68	93	58,2	63,8	18,2	4,5
Shu et al. [56]	II	IB–IIIA	Атезолизумаб + карбоплатин/паклитаксел	30	86,7	63,3	56,7	33,3	60
Provencino et al. (NADIM) [54]	II	IIIA	Ниволумаб + карбоплатин/паклитаксел	46	89,1	76,1	82,9	63,4	30,4
Forde et al. (CHECKMATE-816) [45]	III	IB–IIIA	Ниволумаб + карбоплатин/паклитаксел	179	83,2	–	36,9	24	33,5
			Карбоплатин/паклитаксел	179	77,8	–	8,9	2,2	36,9
Cascone et al. (NEOSTAR) [57]	II	I–IIIA	Ниволумаб + ипилимумаб	21	21	19	38,1	28,6	4,8
			Ниволумаб	23	95,7	21,7	21,7	8,7	4,3

по оценке различных схем химиоиммунотерапии, проводящихся в настоящее время (табл. 4).

Вторым вариантом преодоления резистентности и повышения эффективности терапии может стать комбинирование 2 различных ИКТ. Cascone et al. провели доклиническое исследование для изучения двойной терапии ИКТ в сравнении с монотерапией в адъювантном и неoadъювантном режимах и адъювантной иммунотерапией [58]. Мыши, получавшие неoadъювантно двойную иммунотерапию, имели большую продолжительность жизни в сравнении с получавшими адъювантную иммунотерапию или неoadъювантную моноиммунотерапию.

Комбинация анти-PD-1/PD-L1 с анти-CTLA-4 является наиболее изученной из всех потенциальных двойных схем ИКТ. PD-1 и CTLA-4 оба ингибируют активацию Т-клеток, но действуют через различные взаимодополняющие механизмы [59]. Препараты анти-CTLA-4 вызывают активацию и пролиферацию Т-клеток, тогда как агенты анти-PD-1 способствуют распознаванию и устранению опухолевых клеток. Учитывая подтвержденную безопасность монотерапии ниволумабом и преимущества двойной иммунотерапии в отношении увеличения выживаемости, продемонстрированные при метастатической меланоме, Hellmann и соавт. разработали исследование CHECKMATE-012 для пациентов с распространенным НМРЛ. В I фазе этого исследования оценивалась безопасность комбинированного применения ниволумаба (анти-PD-1) с ипилимумабом (анти-CTLA-4), и было обнаружено, что данная комбинация имеет приемлемый профиль безопасности (нежелательные явления 3-й степени и выше, связанные с лечением, наблюдались у 27 из 78 пациентов) [60]. Преимущества общей выживаемости при комбинации ниволумаба

и ипилимумаба подтверждались результатами III фазы исследования (ниволумаб + ипилимумаб против химиотерапии, общая выживаемость: 17,1 месяца против 14,9 месяца,  $p=0,007$ ) [61]. Примечательно, что увеличение общей выживаемости наблюдалось у пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1, что говорит об устойчивом ответе на лечение при одновременном использовании ИКТ с различным механизмом действия. Это исследование легло в основу изучения комбинированной терапии анти-PD-1/анти-CTLA-4 при резектабельном раке легкого. NEOSTAR стал первым РКИ II фазы, сравнивающим неoadъювантную монотерапию ниволумабом с неoadъювантной терапией ниволумабом и ипилимумабом при резектабельном раке легкого. В группе ниволумаба и ипилимумаба патоморфоз I–II степени был достигнут у 38% пациентов (8 из 21), тогда как в группе ниволумаба он был достигнут у 22% пациентов (5 из 23). В метаанализе 16 клинических исследований неoadъювантной терапии, проведенном в 2022 году, суммарные показатели полного патоморфоза для ИКТ в комбинации с химиотерапией, монотерапией ИКТ, двойной терапией ИКТ и только химиотерапией составили 28,6% (95% ДИ: 20,0–38,7%), 9,9% (95% ДИ: 5,7–15,3%), 28,6% (95% ДИ: 13,8–50,7%) и 2,0% (95% ДИ: 1,0–5,7%) соответственно. Эти результаты подчеркивают преимущества комбинированной терапии ИКТ перед другими рассмотренными вариантами противоопухолевого лечения [62].

Для дальнейшего повышения эффективности ИКТ изучаются комбинации ИКТ с другими противоопухолевыми препаратами. В связи с возможностью тестирования множества комбинаций препаратов становятся популярными дизайны испытаний платформенного типа, в которых пациенты получают неoadъювантную ИКТ, а затем рандомизируются в группу исследования с новым терапевтическим средством. Например, в платформенном исследовании II фазы NEOSTAR одновременно тестировалась комбинация дурвалумаба с олеклумабом (анти-CD73), монализумабом (ингибитор NKG2A) и данватирсеном (анти-STAT3) [63]. Более выраженный патоморфоз I–II степени установлен во всех группах комбинированной терапии в сравнении с монотерапией дурвалумабом, что косвенно свидетельствует о том, что комбинированные режимы повышают эффективность неoadъювантной терапии ИКТ PD-1/PD-L1. Ниволумаб также изучается в сочетании с BMS-813160 (ингибитор рецептора 2/5 хемокина CC) или BMS-986253 (анти-интерлейкин-8) в неoadъювантном режиме (NCT04123379) [52]. Антиангиогенная терапия в сочетании с иммунотерапией также показала свою эффективность при распространенном НМРЛ [64], что повлекло за собой начало исследований по изучению этой комбинации при резектабельном НМРЛ. Несколько исследований, проводимых в настоящее время, направлены на изучение эффективности комбинированного режима лечения апатинибом и камрелизумабом (NCT04506242) и синтилимабом с бевацизумабом и платиносодержащей химиотерапией (NCT03872661). Неoadъювантный режим лечения ниволумабом одобрен FDA для использования в комбинации с химиотерапией с препаратами платины при резектабельном НМРЛ [65]. В рекомендациях NCCN 2025 года для резектабельного НМРЛ указано, что все пациенты с поражением лимфатических узлов или опухолями >4 см должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для предоперационной терапии ниволумабом на основе результатов II фазы NADIM и предварительных результатов III фазы ЧЕСКМАТЕ-816 [3] либо пембролизумабом [3, 66] или дурвалумабом [3, 67].



**Таблица 4**  
**Текущие РКИ комбинированной химиоиммунотерапии**  
**Table 4**  
**Current RCTs of combination chemoimmunotherapy**

Название РКИ	ID РКИ	Фаза	Стадия рака	Неоадьювантная терапия	Адьювантная терапия	Кол-во пациентов	Первичные конечные точки/результаты
AEGAN	NCT03800134	III	IIA–IIIB	Дурвалумаб + ПД	Дурвалумаб 1 год	800	% НП, БСВ
IMPOWER-030	NCT02486718	III	IIA–IIIB (T3N2)	Атезолизумаб + ПД	Атезолизумаб 1 год	450	% НП, БСВ
CHECKMATE-771	NCT04025879	III	IIA–IIIB (T3N2)	Ниволумаб + ПД	Ниволумаб 1 год	452	БСВ в течение 18 месяцев 70,2% в группе ниволумаба против 50% в группе ХТ, ПП, 25,3% против 4,7%, НП, 35,4% против 12,1%. НЯ 3–4-й ст. 32,5% против 25,2%
KEYNOTE-671	NCT03425643	III	IIA–IIIB (T3N2)	Пембролизумаб + ПД	Пембролизумаб 39 недель	786	Полный патоморфоз: 18,1% против 4,0%; ВБП выше (ОР 0,58); ОВ выше (ОР 0,72); НЯ 3–4-й ст. 30% против 18%; резектабельность 99%
INCREASE	EudraCT number: 2019-003454-83	II	cT3–4N0–1M0 резектабельный	Ипидимумаб + ниволумаб, далее ниволумаб + ПД	Нет	29	Профиль безопасности и % ПП
INNWOP1	NCT04875585	II	IA3–IA	Пембролизумаб / леватиниб	Пембролизумаб 15 курсов	33	% НП
CANOPY-N	NCT03968419	II	IB–IIIA	Канакинумаб	Нет	110	НП в группе 1 – 2,9%, 2 – 17,1%, 3 – 11,1%
				Канакинумаб + пембролизумаб	Нет		
NeoCOAST 2	NCT05061550	II	II–IIIB	Пембролизумаб	Нет	210	Профиль безопасности и % ПП
				Олеклумаб + дурвалумаб + ПД	Олеклумаб + дурвалумаб		
				Монализумаб + дурвалумаб + ПД	Монализумаб + дурвалумаб		
				MEDI5752 + ПД	MEDI5752		

Примечания: БСВ – бессобытийная выживаемость; ПД – платиносодержащая химиотерапия; ПП – патоморфоз 3-й ст.; НП – патоморфоз 1–2-й ст.; НЯ – нежелательные явления; ОР – отношение рисков.

Большинство опубликованных клинических исследований, изучающих неoadъювантную комбинированную терапию ИКТ, представляют собой небольшие одногрупповые исследования профиля безопасности и эффективности. Результаты крупных, проводимых в настоящий момент исследований представлены в табл. 4.

## ■ ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ НХИТ ИКТ

По мере накопления опыта применения ИКТ в неoadъювантном режиме при НМРЛ был выявлен целый ряд проблемных вопросов, требующих уточнения в последующих исследованиях. В частности, установлено, что у определенной части пациентов имеет место первичная резистентность к иммунотерапии (особенно в монорежиме) [68]. У части пациентов наблюдается развитие вторичной иммунорезистентности, в качестве механизмов которой называют возникновение иммуноопосредованных нежелательных реакций (ИНР), имеющих своим следствием прекращение лечения и развитие раннего прогрессирования опухолевого процесса [69, 70].

Клетки НМРЛ могут изменять процессы, связанные с иммунным распознаванием, клеточной сигнализацией, экспрессией генов и активацией Т-клеток, что приводит к уклонению как от врожденного, так и приобретенного иммунитета [71].

Перифокальный воспалительный процесс и фиброз структур грудной клетки после неoadъювантной терапии являются наиболее частыми факторами, создающими технические сложности при выполнении минимально инвазивных операций. Несмотря на то что ряд авторов сообщают о возможности проведения видеоассистированной или робот-ассистированной торакоскопии после неoadъювантной иммунотерапии, конверсии в торакотомию происходят чаще неoadъювантной иммунотерапии в одном из вариантов [57, 72].

Параллельно с накоплением опыта применения неoadъювантного лечения закономерно возникает вопрос о необходимости объективного подхода к прогнозированию эффекта от его проведения. В этом отношении большую актуальность приобретает поиск маркеров ответа на неoadъювантное лечение НМРЛ.

В настоящий момент наиболее изученными являются 2 основных биомаркера: PD-L1-статус и мутационная нагрузка опухоли (ТМВ), которые обычно оцениваются при биопсии опухолевой ткани. Самые ранние исследования продемонстрировали противоречивые результаты, что стало причиной сплошного определения PD-L1-статуса в более крупных когортах. Например, исследование Forde и соавт. не показало связи между экспрессией PD-L1 и регрессией опухоли [41]. Эти результаты были позднее подтверждены в исследованиях фазы II Shu и соавт. и Lee и соавт. [56, 73]. Тем не менее другие исследования I–II фазы продемонстрировали противоположный результат. В исследовании фазы I Gao и соавт. показали, что экспрессия PD-L1 в стромальных клетках в первичном участке на исходном уровне коррелировала с процентом полного патоморфоза (корреляция Пирсона =  $-0,37$ ,  $p=0,05$ ) [44]. Аналогичным образом Cascone и соавт. обнаружили, что экспрессия PD-L1 выше у пациентов с экспрессией PD-L1 и гиперэкспрессорами в сравнении с пациентами без экспрессии PD-L1 [74]. Это обусловило проведение в 2016 году группой под руководством Passiglia [75] метаанализа исследований I, II и III фазы с включением 7 исследований (914 пациентов). Установлено, что пациенты с PD-L1-положительными опухолями (окрашивание опухолевых клеток PD-L1  $\geq 1\%$ ) имели значительно более высокую частоту объективных ответов (ЧОО) по сравнению с пациентами

с PD-L1-отрицательными опухолями (OR 2,44, 95% ДИ: 1,61–3,68). В исследовании Forde и соавт. в 2022 году также наблюдалась более высокая эффективность ниво-лумаба в сочетании с химиотерапией во всех подгруппах с PD-L1-положительными опухолями с лучшей бессобытийной выживаемостью у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли 1% или более, чем у тех, у кого уровень был менее 1% [45].

Другим интересным маркером является TMB, который отражает количество мутаций в геноме раковых клеток. TMB количественно определяет количество мутаций на мегабазу (Mut/Mb) секвенированной опухолевой ДНК. При большем количестве обнаруженных мутаций, как следствие, увеличивается продукция иммуногенных неоантигенов [76]. При распространенном НМРЛ установлена большая эффективность ИКТ перед только стандартной химиотерапией [77].

Опубликованные результаты исследований не позволяют сделать вывод о наличии оптимального биомаркера, который мог бы рутинно использоваться в повседневной клинической практике. Forde и соавт. определили, что у пациентов, получавших терапию ИКТ, неполный патоморфоз и уровень TMB были значительно выше, чем у пациентов без патоморфоза [41]. Gao и соавт. установили, что высокие уровни TMB коррелировали с лучшей бессобытийной выживаемостью у пациентов, получавших неоадьювантное лечение синтилимабом [44]. Provencio и др. и Чафт и др. не обнаружили значимой связи между уровнем TMB и степенью патоморфоза или выживаемостью [46, 54]. Такая разница в результатах может быть обусловлена небольшой длительностью этих исследований и малочисленными когортами, что определяет необходимость проведения более масштабных проспективных исследований для подтверждения роли TMB.

Помимо этих более известных биомаркеров, изучаются новые маркеры эффективности ИКТ, которые могут быть актуальны для неоадьювантной терапии. В ряде последних публикаций в качестве маркеров эффективности ИКТ предложено использовать: количество Т-клеточных рецепторов, наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и экспрессию эффекторных факторов Т-клеток, опухолевую нагрузку неоантигенами, циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA), соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, а также благоприятные виды микробиома кишечника [76]. Также активно изучаются внеклеточные везикулы (экзосомы и микровезикулы) и сигнатуры микроРНК. На данный момент наиболее перспективным и изученным является определение ctDNA в крови пациентов после хирургического лечения, на основании титра которого решается вопрос о поддерживающей иммунотерапии пациентам в течение года. Что касается остальных маркеров, несмотря на значительный интерес, данные о них и их источниках, а также об их прогностической значимости для неоадьювантной ИКТ остаются малочисленными или неполными, что не позволяет сделать определенные выводы.

Представленный выше обзор продемонстрировал актуальность продолжения исследований по оценке эффективности НХИТ. В частности, в связи с обилием потенциальных терапевтических молекулярных мишеней, а также сложностью формирования обширной когорты пациентов с НМРЛ в последнее время наблюдается рост популярности зонтичных исследований. В таких исследованиях одно заболевание (в данном случае НМРЛ) стратифицируется на множество подгрупп в зависимости от оцениваемой молекулярной мишени [78]. Неоадьювантная терапия идеально подходит для проведения таких исследований, поскольку позволяет проводить прямую оценку образцов опухоли до и после лечения [69].

## ■ ВЫВОДЫ

1. Проведение АПХТ у радикально оперированных пациентов с НМРЛ характеризуется недостаточной эффективностью.
2. Проблема неоадъювантного лечения НМРЛ, несмотря на большое количество проведенных исследований, далека от решения и требует создания новых подходов к его осуществлению, включая разработку вопросов прогнозирования ответа на НХИТ.
3. Отдаленные результаты применения АПХТ при НМРЛ в МГКОЦ соответствуют ранее опубликованным в литературе для аналогичных схем химиотерапевтического лечения: медиана общей выживаемости составила  $67,9 \pm 11,9$  мес. (в зависимости от стадии: IB – не достигнута, IIA – 79,2 мес., IIB – 67,92 мес., IIIA – 30,4 мес.), однолетняя составила 88,7%, трехлетняя – 63,2%; медиана бессобытийной выживаемости (МБВ) –  $16,6 \pm 2,3$  месяца (в зависимости от стадии: IB – 15,3 мес., IIA – 21,7 мес., IIB – 25,5 мес., IIIA – 12,6 мес.). Представленные показатели и медианы выживаемости в зависимости от стадий опухолевого процесса демонстрируют потенциал для дальнейшего улучшения результатов радикального лечения за счет использования химиоиммунотерапии в неоадъювантном режиме.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. West H. (2023) *Management of stage I and stage II non-small cell lung cancer*. Post T.W., editor. Waltham, MA: Wolters Kluwer.
2. Remon J., Soria J.-C., Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1637–1642.
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Non-small cell lung cancer [Electronic resource]. Mode of access: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (date of access: 27.11.2025).
4. Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms : a clinical protocol / ed. Ministry of Health, Ed. Belarus" dated July 6, 2018 No. 60 / National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (Accessed: 13.01.2026). [in Russian]
5. Burdett S., Stewart L.A., Ryzdewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1(7):611–21. doi: 10.1016/S1556-0864(15)30371-3
6. Berghmans T., Paesmans M., Meert A.P., et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 2005;49(1):13–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2005.01.002
7. Uprety D., Mandrekar S.J., Wigle D., et al. Neoadjuvant immunotherapy for NSCLC: current concepts and future approaches. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1281–97. doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.020
8. Martini N., Bains M.S., Burt M.E., et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(1):120–9. doi: 10.1016/S0022-5223(95) 70427-2
9. Martin J., Ginsberg R.J., Venkatraman E.S., et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):1989–95. doi: 10.1200/JCO.2002.08.092
10. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V., et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030
11. Lahiri A., Maji A., Potdar P.D., et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer*. 2023;22(1):40. doi: 10.1186/s12943-023-01740-y
12. Rockswold G.L., Ramsey H.E., Buker G.D. The results of treatment of lung cancer by surgery, radiation and chemotherapy at a USPHS hospital. *Mil Med*. 1970;135:362–8.
13. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311:899–909.
14. D'Addario G., Pintilie M., Leigh N.B., et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23:2926–36.
15. Scagliotti G.V., Fossati R., Torri V., et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1453–61. doi: 10.1093/jnci/djg059
16. Strauss G.M., Herndon J.E. 2nd, Maddaus M.A., et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5043–51. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4855
17. Waller D., Peake M.D., Stephens R.J., et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(1):173–82. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.03.041
18. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M., et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719–27. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70804-X

19. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2589–97. doi: 10.1056/NEJMoa043623
20. Schiller J.H., Harrington D, Belani C.P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92–8.
21. Scagliotti G.V., Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543–51.
22. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009;374:1432–40.
23. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol.* 2019;30(3):385–96. doi: 10.1093/annonc/mdz003
24. Pisters K.M., Vallieres E., Crowley J.J., et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage nonsmall-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1843–9. doi: 10.1200/JCO.2009.26.1685
25. Scagliotti G.V., Pastorino U, Vansteenkiste J.F., et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):172–8. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089
26. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351–60. doi: 10.1056/NEJMoa031644
27. Pignon J.P., Tribodet H, Scagliotti G.V., et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552–9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030
28. Pisters K.M., Evans W.K., Azzoli C.G., et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I–IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5506–18. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1226
29. Burdett S., Pignon J.P., Tierney J., et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD011430. doi: 10.1002/14651858.CD011430
30. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol.* 2009;4(11):1380–8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca
31. Blumenthal G.M., Bunn P.A. Jr, Chaft J.E., et al. Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(12):1818–31. doi: 10.1016/j.jtho.2018.09.017
32. Faber L.P., Kittle C.F., Warren W.H., et al. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1989;47(5):669–75; discussion 676–7. doi: 10.1016/0003-4975(89) 90115-X
33. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C., et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330(3):153–8. doi: 10.1056/NEJM199401203300301
34. Roth J.A., Atkinson E.N., Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1998;21(1):1–6. doi: 10.1016/S0169-5002(98)00046-4
35. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D., et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):247–53. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.247
36. Felip E., Rosell R., Maestre J.A., et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3138–45. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6204
37. Qi Y., Allen Ziegler K.L., Hillman S.L., et al. Impact of disease progression date determination on progression-free survival estimates in advanced lung cancer. *Cancer.* 2012;118(21):5358–65. doi: 10.1002/cncr.27528
38. Liu J., Blake S.J., Yong M.C., et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discovery.* 2016;6(12):1382–99. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0577
39. Brooks J., Fleischmann-Mundt B., Woller N., et al. Perioperative, spatiotemporally coordinated activation of T and NK cells prevents recurrence of pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2018;78(2):475–88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2415
40. Bourgeois-Daigneault M.C., Roy D.G., Aitken A.S., et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy. *Sci Transl Med.* 2018;10(422). doi: 10.1126/scitranslmed.aao1641
41. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1976–86. doi: 10.1056/NEJMoa1716078
42. Wislez M., Mazieres J., Lavole A., et al. Neoadjuvant durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a multicenter study (IFCT-1601 IONESCO). *J Immunother Cancer.* 2022;10(10). doi: 10.1136/jitc-2022-005636
43. Lee J.M., Tsuboi M., Brunelli A. Surgical perspective on neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(4):1505–15. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.06.069
44. Gao S., Li N., Gao S., et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (Sintilimab) in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):816–26. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.017
45. Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170
46. Chaft J.E., Oezkan F., Kris M.G., et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: An open-label, single-arm phase II trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2155–61. doi: 10.1038/s41591-022-01962-5
47. Besse B., Adam J., Cozic N., et al. 1215O-SC Neoadjuvant atezolizumab (A) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase II PRINCEPS trial. *Ann Oncol.* 2020;31:5794–5. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1417
48. Rosner S., Liu C., Forde P.M., et al. Association of pathologic complete response and long-term survival outcomes among patients treated with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for NSCLC: A meta-analysis. *JTO Clin Res Rep.* 2022;3(9):100384. doi: 10.1016/j.jtocr.2022.100384
49. Frisone D., Friedlaender A., Addeo A., et al. The landscape of immunotherapy resistance in NSCLC. *Front Oncol.* 2022;12. doi: 10.3389/fonc.2022.817548
50. Heinhuis K.M., Ros W., Kok M., et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol.* 2019;30(2):219–35. doi: 10.1093/annonc/mdy551
51. Hato S.V., Khong A., de Vries I.J., et al. Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):2831–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3141

52. Kang J, Zhang C, Zhong W.Z. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(4):287–302. doi: 10.1002/cac2.12153
53. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. *J Thorac Oncol*. 2020;15(8):1351–60. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.028
54. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1413–22. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8
55. Rothschild S.I., Zippelius A., Eboulet E.I., et al. SAKK 16/14: durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer-A multicenter single-arm phase II trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2872–80. doi: 10.1200/JCO.21.00276
56. Shu C.A., Gainer J.F., Awad M.M., et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-smallcell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):786–95. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30140-6
57. Cascone T, William W.N. Jr, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2021;27(3):504–14. doi: 10.1038/s41591-020-01224-2
58. Cascone T, Hamdi H, Zhang F, et al. Abstract 1719: Superior efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2018;78(13\_Supplement):1719–9. doi: 10.1158/1538-7445.AM2018-1719
59. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol*. 2013;14(12):1212–8. doi: 10.1038/ni.2762
60. Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldman J.W., et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-smallcell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):31–41. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6
61. Hellmann M.D., Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–31. doi: 10.1056/NEJMoa1910231
62. Jiang J, Wang Y, Gao Y, et al. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(2):277–94. doi: 10.21037/tlcr-22-75
63. Poh A. Testing new neoadjuvant combos in NSCLC. *Cancer Discovery*. 2022;12(6):1400–1. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0029
64. Reck M, Shankar G, Lee A, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(2):125–36. doi: 10.1080/17476348.2020.1701439
65. U.S. Food and Drug Administration, C.f.D.E.a.R. 2014 guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval (2023). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathologiccomplete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-useendpoint>
66. Wakelee H., Liberman M., Kato T., et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389:491–503.
67. Heymach J.V., Harpole D., Mitsudomi T., et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389:1672–1684.
68. Kharagezov D., Lazutin Y., Mirzoyan E., et al. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy of non-small cell lung cancer (literature review). *Issues of oncology*. 2022;68(2):159–168. (In Russ.)
69. Funt S.A., Chapman P.B. The role of neoadjuvant trials in drug development for solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2016;22(10):2323–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1961
70. Heinhuis K.M., Ros W., Kok M., et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol*. 2019;30(2):219–35. doi: 10.1093/annonc/ mdy551
71. Fares C.M., Allen E.M.V., Drake C.G., et al. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade: why does checkpoint inhibitor immunotherapy not work for all patients? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;2019(39):147–64. doi: 10.1200/EDBK\_240837
72. Yang C.-F.J., McSherry F., Mayne N.R., et al. Surgical outcomes after neoadjuvant chemotherapy and ipilimumab for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(3):924–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.09.030
73. Lee J., Chaft J., Nicholas A., et al. PS01. 05 surgical and clinical outcomes with neoadjuvant atezolizumab in resectable stage II–IIIB NSCLC: LCMC3 trial primary analysis. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3):S59–61. doi: 10.1016/j.jtho.2021.01.320
74. Cascone T, Leung C.H., Weissferdt A, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab with or without ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 platform NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2023;29(3):593–604. doi: 10.1038/s41591-022-02189-0
75. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, et al. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis. *Oncotarget*. 2016;7(15):19738. doi: 10.18632/oncotarget.7582
76. Pradhan M., Chocry M., Gibbons D.L., et al. Emerging biomarkers for neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in operable non-small cell lung cancer. *Trans Lung Cancer Res*. 2021;10(1):590. doi: 10.21037/tlcr-20-573
77. Galvano A., Gristina V., Malapelle U., et al. The prognostic impact of tumor mutational burden (TMB) in the first-line management of advanced non-oncogene addicted non-small-cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESMO Open*. 2021;6(3):100124. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100124
78. Park J.J.H., Hsu G., Siden E.G., et al. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA: A Cancer J Clin*. 2020;70(2):125–37. doi: 10.3322/caac.21600

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.2.003>



Sariyeva E.<sup>1</sup>✉, Maharramov N.<sup>1</sup>, Rzayeva A.<sup>1</sup>, Abbasov B.<sup>2</sup>, Ahmadli F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

<sup>2</sup> National Center of Oncology of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan

## Application of Frozen Section During Cesarean Delivery in a Woman with Mature Teratoma: a Case Report

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors contributed equally to the article.

**Acknowledgements.** The authors wish to express their gratitude to the pregnant patient Ms. L.H.

Submitted: 25.02.2026

Accepted: 22.05.2026

Contacts: xeyalcafarov4@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** Ovarian dermoid cyst (teratoma) is more common during reproductive age. As we did not find enough information about the frozen section examination during Caesarean section in large-sized teratomas in the scientific sources we researched, we believe that the case we will present may be of theoretical and practical importance for clinicians.

**Materials and methods.** We would like to report a case in which a mature ovarian teratoma was detected during a Caesarean section in a 19 year-old pregnant woman with an asymptomatic large serous cystadenoma diagnosed during antepartum ultrasound examination. At the 37th pregnancy, the patient was admitted to our clinic due to labor pains. A live boy weighting 3380 g, length – 49 cm (Apgar scale – 7/8 points) was delivered by Caesarean section. A mature teratoma was detected during the puncture of the cystadenoma for frozen section examination. A frozen section examination of the cyst fluid ruled out malignancy. A left-sided adnexectomy was performed. After operation the diagnosis of mature teratoma was histologically confirmed.

**Conclusions.** Ultrasound examination may not be sufficiently informative in the diagnosis of mature ovarian teratomas during pregnancy. Performing a frozen section during the surgery determines the extent of the surgical procedure. This surgical tactic can prevent not only recurrent process, but also malignancy of large ovarian teratomas.

**Keywords:** frozen section, cesarean delivery, mature ovarian teratoma

Сариева Э.<sup>1</sup>, Магеррамов Н.<sup>1</sup>, Рзаева А.<sup>1</sup>, Аббасов Б.<sup>2</sup>, Ахмедли Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

<sup>2</sup> Национальный центр онкологии Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

## Применение экспресс-биопсии во время кесарева сечения у женщины со зрелой тератомой: описание клинического случая

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

**Благодарности.** Авторы выражают свою благодарность беременной пациентке, г-же Л.Х.

Подана: 25.02.2026

Принята: 22.05.2026

Контакты: xeyalcafarov4@gmail.com

### Резюме

---

**Введение.** Дермоидная киста яичника (тератома) чаще встречается в репродуктивном возрасте. Поскольку в изученных нами научных источниках не нашлось достаточно информации о срочном гистологическом исследовании крупных тератом во время кесарева сечения, мы считаем, что представленный нами случай может иметь теоретическое и практическое значение для врачей.

**Материалы и методы.** У 19-летней беременной женщины во время кесарева сечения была обнаружена зрелая тератома яичника с бессимптомной крупной серозной кистаденомой, диагностированной при дородовом ультразвуковом исследовании. На 37-й неделе беременности пациентка поступила в нашу клинику в связи с родовыми болями. В результате кесарева сечения родился живой мальчик весом 3380 г, ростом 49 см (по шкале Апгар – 7/8 баллов). Зрелая тератома была обнаружена при пункции кистаденомы для срочного гистологического исследования. Экспресс-гистологическое исследование жидкости кисты исключило злокачественность. Была выполнена левосторонняя аднексэктомия. После операции диагноз зрелой тератомы был гистологически подтвержден.

**Выводы.** Ультразвуковое исследование может быть недостаточно информативным при диагностике зрелых тератом яичников во время беременности. Проведение экспресс-биопсии во время операции определяет объем хирургического вмешательства. Эта хирургическая тактика может предотвратить не только рецидив, но и злокачественное перерождение крупных тератом яичников.

**Ключевые слова:** экспресс-биопсия, кесарево сечение, зрелая тератома яичника

---

### ■ INTRODUCTION

Adnexal tumors are common during pregnancy. Wide use of ultrasound methods during pre- and antenatal care leads to their earlier detection. Mature cystic teratomas originate from primordial germ cells and are composed of well-differentiated derivatives of any combination of the three germ layers: ectoderm, mesoderm, and endoderm.

Ectodermal elements usually predominate. Although they are generally benign, on rare occasions they may undergo malignant transformation in one of the elements, with squamous cell carcinoma being the most frequent malignant histology [1].

Thus, the frequency of adnexal tumors during pregnancy is estimated as 0.2–2% depending on the stage of pregnancy [2]. During pregnancy, it is possible for adnexal masses to spontaneously resolve without medical intervention, but sometimes situations requiring urgent surgical intervention may arise. These include ovarian torsion (1–22%), cyst rupture (0–9%), birth canal obstruction (2–17%), and at the same time they carry the risk of malignancy [3]. Notably, a large proportion of these tumors are typically considered benign based on their anatomical and pathological characteristics. Currently, an increasing number of studies emphasize the importance of frozen section analysis for the intraoperative evaluation of cystic masses. This technique not only guides the extent of surgical intervention but also facilitates fertility preservation in young women. Historical accounts in literature, often referenced under the term Ice Age of Anatomy and Obstetrics, highlight the early origins of this method. In March 1870, anatomist Wilhelm Braune, at his Leipzig institute, received the body of a young woman who had hanged herself in the final month of pregnancy. Rather than performing a conventional dissection, Braune employed an unconventional approach: he froze the cadaver and then sliced it vertically to produce what is considered the first 'frozen sections' of a pregnant body [4]. The frozen section technique was initially introduced by William H. Welch at Johns Hopkins Hospital in 1891 for intraoperative consultation. The method was subsequently refined by Wilson and McCarty in 1905 at the Mayo Clinic [5]. Contemporary research offers relatively limited discussion regarding the use of this technique within obstetrics. Most of the scientific literature has concentrated on ovarian neoplasms in the context of gynecologic oncology. Preoperative clinical assessment, imaging studies, and serum CA125 levels do not provide a definitive diagnosis for ovarian tumors. In this context, intraoperative consultation through frozen section analysis is essential for guiding appropriate surgical management of ovarian neoplasms. Surgical management of ovarian tumors is guided by the tumor's histopathological characteristics. Benign lesions are generally managed conservatively through cystectomy or oophorectomy. Borderline tumors typically necessitate pelvic lymph node assessment along with limited omental sampling; however, procedures that preserve fertility and ovarian function remain the preferred approach in young women. For malignant tumors, comprehensive staging and cytoreductive surgery are indicated, which may include total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, lymph node sampling, peritoneal biopsies, and omentectomy [6].

Another retrospective study, conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, received approval from the Institutional Review Board of the National Cancer Center, Tokyo, Japan (2021). The study reviewed data from 875 patients with ovarian tumors who underwent intraoperative frozen section evaluation between January 1997 and January 2019. The findings indicated an overall concordance rate of 93.8% for frozen section diagnoses, with diagnostic sensitivities of 99.6% for benign and 93.2% for malignant ovarian tumors. In contrast, for borderline tumors, the sensitivity and positive predictive value of frozen section diagnosis were 85.6% and 79%, respectively [7]. Kung et al. noted that, although a survey conducted in the United Kingdom indicated that intraoperative frozen section is performed less frequently, this approach remains standard practice in many other countries. In their 11-year review of frozen section analysis of ovarian tumors,

the authors concluded that effective intraoperative communication between surgeons and pathologists is essential to ensure accurate information exchange and to minimize the risk of diagnostic errors [8].

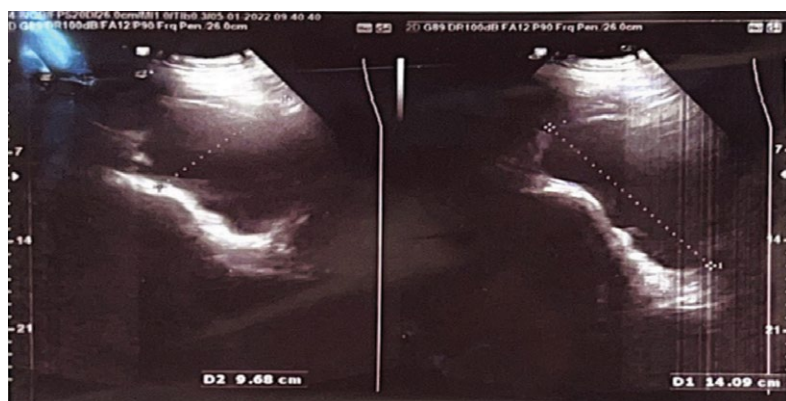
In the presented report, we consider a clinical case that appeared as a serous cystadenoma on ultrasound, which turned out to be a dermoid cyst only during cesarean section and resulted in adnexectomy. In our clinical experience, intraoperative frozen section analysis was utilized, and the diagnosis of a mature ovarian teratoma was subsequently confirmed by final histopathological examination.

## ■ CASE REPORT

A 19-year-old primigravida (G1 P0) woman presented to the Obstetrics and Gynecology Department for prenatal care, starting from the 9th week of pregnancy. A routine antepartum ultrasonographic examination revealed a 9-week uterine pregnancy with a live fetus consistent with gestational age, exhibiting a positive heart rate of 170 beats per minute. Additionally, a septate anechoic tumor was found in the left adnexa, which was suspected to be a large serous cystadenoma. Despite the experienced specialist performing the ultrasound examination, it has been suggested that magnetic resonance imaging could help the patient and after the 16th week of pregnancy, information has been provided about the possibility of laparoscopic surgery. However, the patient has chosen to decline both the recommended additional radiological examination and surgical intervention, indicating her readiness to grant consent only in the case of an emergency. A transabdominal ultrasound revealed that the size of the cyst during the pregnancy was

16.17×10.16 cm at 12 weeks 14.42×9.71 cm at 19 weeks, 15.15×9.81 cm at 28 weeks, and 13.75×9.41 cm at 32 weeks, 14.09×9.68 cm at 37 weeks (Fig. 1). In dynamic ultrasonographic images, no acoustic shadows, no solid components within the tumor, or no ascites in the abdominal cavity have been observed in the pathological adnexal region. The opposite ovary has been visualized as normal in size and structure. However, since the tumor showed no increase in size and was asymptomatic, no surgical intervention was deemed necessary. In the 37th week of pregnancy, the patient presented to the clinic with labor pains. The patient opted against vaginal delivery. Consequently, during the cesarean section, excision of the cyst guided by intraoperative frozen section analysis was planned. Intraoperative examination of the abdominal cavity revealed a large cystic mass in the left adnexal region, while the uterus was consistent with the expected gestational age. The cyst measured approximately 14×10 cm, exhibited a reddish coloration, and was enclosed by a thick, rounded capsule. Healthy ovarian tissue was not identifiable, and the left fallopian tube was also involved in the pathological process. The right adnexa appeared unremarkable. A Caesarean section was successfully performed, and a live baby boy weighing 3380 g and measuring 49 cm in length was delivered. The newborn's Apgar scores were 7 points at 1 minute and 8 points at 5 minutes, indicating a healthy condition. The integrity of the uterus was restored.

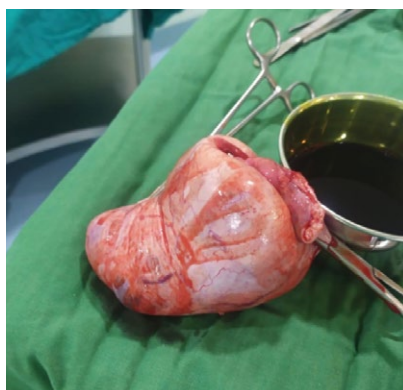
During the operation, the cyst fluid was punctured, while the cyst was still inside the peritoneal cavity (Fig. 2). The cyst fluid was yellowish color. After obtaining histological material for the frozen section, mild fibrous tissue and delicate fibrous strands were discovered within the cyst cavity. Teeth, nails, and other tissue forms were not observed. The cyst fluid was sent for urgent histological examination, which ruled out malignancy



**Fig. 1. Ultrasound image of the left ovarian cyst before Caesarean section**



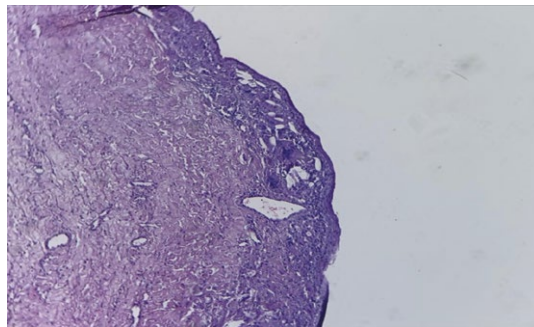
**Fig. 2. Puncture of cyst contents for frozen section examination**



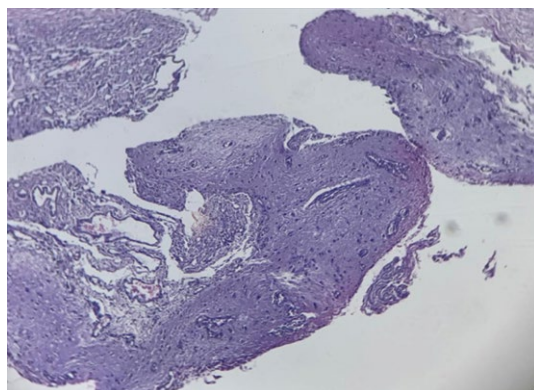
**Fig. 3. Macropreparation (left ovarian cyst) removed during surgery (syst fluid was removed)**



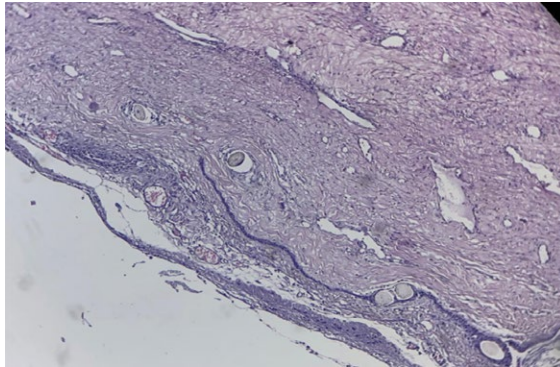
**Fig. 4. ×400 magnification. There are glial cells, embedded in fibrillary stroma (Paraffin embedded hematoxylen-eosin staining Microscope Leica DM1000 – Germany)**



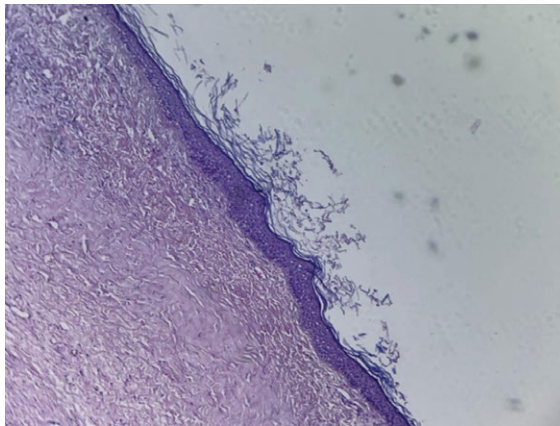
**Fig. 5. ×200 magnification. Cyst wall, covered by epidermis, there is foreign body reaction under epithelium (multinucleated giant epithelioid histiocyte can be seen) (Paraffin embedded hematoxylen-eosin staining Microscope Leica DM1000 – Germany)**



**Fig. 6. ×100 magnification. Neuronal tissue in the cyst wall (Paraffin embedded hematoxylen-eosin staining Microscope Leica DM1000 – Germany)**



**Fig. 7. ×200 magnification. Cyst wall, covered by epidermis. There are skin appendages under epidermis (hair follicles) (Paraffin embedded hematoxylen-eosin staining Microscope Leica DM1000 – Germany)**



**Fig. 8. ×200 magnification. Cyst wall, covered by epidermis with hyperkeratosis and anuclear keratinocytes (Paraffin embedded hematoxylen-eosin staining Microscope Leica DM1000 – Germany)**

based on frozen section results. Considering the absence of healthy ovarian tissue and the involvement of the left fallopian tube in the pathological process, the patient provided consent for a left-sided adnexectomy, which was subsequently performed. The weight of the adnexal mass after removal of fluid was about 400 grams. The removed tumor was further analyzed through detailed histological examination (Fig. 3). The histological results confirmed a diagnosis of benign mature teratoma (Fig. 4–8).

The patient had smooth surgery, and the postoperative period was uneventful.

## ■ DISCUSSION

Mature teratoma refers to the most frequent ovarian tumors during pregnancy and is characterized by a slow growth rate of 1.8 mm per year in most cases [9]. Mostly, the diagnosis is made during routine ultrasound examinations. The share of this examination in the correct diagnosis of dermoid cysts is high. However, sometimes, as in the case

presented by us, ultrasound indicators may not always be accurate. From the reviewed scientific literature, it is evident that ovarian dermoid cysts often go undetected on ultrasound during the early stages of pregnancy, yet they tend to grow rapidly in the second half of gestation. A case report from the Departments of Obstetrics and Gynecology and Radiology at Antoine Beclere Hospital in France particularly drew our attention. The article reports that a large ovarian cyst was identified at 22 weeks of gestation in a 32-year-old woman, despite no adnexal mass being detected on ultrasound at 12 weeks. Due to rapid enlargement and a total size exceeding 20 cm, a right adnexectomy was performed via laparotomy at 28 weeks. Histopathological analysis confirmed the diagnosis of an ovarian cystic teratoma. The authors note that dermoid cysts are typically slow growing, even in premenopausal women, which may be related to an atypical pattern of estrogen and progesterone receptor expression within the cystic teratoma [10]. In some sources, this occurrence is described as the 'invisible tumor phenomenon. Similarly, a case report documented the incidental discovery of a mature teratoma in the right ovary during a cesarean section. This finding was unexpected, as serial ultrasounds from the 8th to 9th week of gestation had not revealed any significant ovarian abnormalities. Postoperative histological examination subsequently confirmed the diagnosis of a mature teratoma in the right ovary [11]. Recent scientific reports (2021) have also emphasized that a proportion of adnexal masses continue to be detected unexpectedly during cesarean deliveries [12]. Only a small number of published cases have described a possible association between the size of an ovarian cyst and the occurrence of IUGR [13]. We consider that the difficulties in identifying ovarian teratomas on ultrasound during pregnancy may stem from pregnancy-related shifts in the anatomical and topographical arrangement of the female reproductive organs, as well as changes in tissue characteristics, including those of the tumor. In such situations, magnetic resonance imaging (MRI), and in more complicated cases, computed tomography (CT), can aid in achieving a more accurate diagnosis.

In another noteworthy case report, a 37-year-old pregnant woman at six months' gestation presented with abdominal pain. The initial management plan was based on a presumed diagnosis of fecaloma. As her condition deteriorated, clinicians suspected an intestinal pathology following an MRI examination. A subsequent CT scan – performed when indicated – revealed a dermoid cyst in the left ovary. The authors concluded that ovarian teratomas may exhibit unusual clinical and imaging features, and that pregnancy can limit the effectiveness of ultrasound in clearly defining these lesions. Therefore, tomographic imaging methods may be necessary in selected cases [14].

It's noteworthy that in our case, an MRI examination was suggested to the patient for further clarification of the nature of the ovarian tumor, but the patient declined this option. As for pregnant patients with mature teratoma, according to the results of the study conducted by Kaspi B. and all on 49 such pregnant women, since dermoid cysts smaller than 6 cm do not grow during pregnancy and no complications are observed in such patients, the choice of conservative observation is supported [15]. Tumors larger than 10 cm should be considered for resection because of the risk of torsion, tearing, and high malignancy. The approach to 5–10 cm cysts remains controversial. One group of researchers recommends resection of a cyst of this size if the structure is complex (septation, node, etc.), while others recommend keeping it under control if it is a simple cystic structure [16]. According to the research of Schmelzer KM and all, the selection of surveillance tactics in the management of adnexal masses with a low probability of malignancy based

on the results of ultrasonographic images is more appropriate [17]. According to the research of Hess LW and all, pregnant women whose surgery was delayed until the onset of symptoms and therefore underwent emergency surgery for the removal of adnexal tumor were more likely to have a poor prognosis of pregnancy outcomes than those who underwent elective surgery [18]. According to Muhammad Osto, laparoscopic intervention should be considered for early prevention of complications of ovarian tumors larger than 5 cm [19]. In the scientific sources investigated by us, we did not find any information on frozen examination of cystomas during caesarean section due to large-sized ovarian cysts during pregnancy. However, in case of the malignancy of cystomas (including mature teratomas), there is a need to expand the scope of the surgical operation in terms of radicality. We found additional evidence in the literature emphasizing the role of frozen section during gynecologic surgical procedures. Sukumaran et al. (2014) argue that imaging alone has notable limitations in accurately characterizing ovarian masses, particularly when the lesions are large. Since preoperative diagnostic methods often provide insufficient information regarding the true nature of ovarian tumors, intraoperative frozen section becomes essential by offering a rapid histologic assessment, thereby enabling the surgeon to choose the most appropriate surgical strategy. However, several authors point out that frozen section also has certain constraints, especially when dealing with borderline tumors [20]. This viewpoint aligns with the findings reported by Hashmi et al., who identified that frozen section demonstrates high sensitivity and specificity in diagnosing ovarian tumors and in assessing their malignant potential. The authors suggest that it should therefore be employed whenever the preoperative diagnosis is uncertain, as it helps guide the appropriate extent of surgical removal. Nonetheless, under-diagnosis may still occur in borderline tumors – particularly those with mucinous histology – though this limitation can be reduced by obtaining a greater number of samples during frozen section analysis [21].

Among the scientific publications of recent years highlighting the significance of frozen section, the retrospective population-based study by Asp. et al. (2022) involving patients who underwent surgery for suspected ovarian cancer drew particular attention. The authors report that out of 358 individuals diagnosed with ovarian cancer, frozen section evaluation was performed in 187 cases, whereas the rest proceeded to surgery without it. Consequently, 22 patients who had surgery without frozen section required a second operation, including 5 who had been mistakenly classified as having ovarian cancer. Notably, such misclassifications did not occur in the group where frozen section had been utilized [22]. In a separate investigation by Palakkan et al. (2020), the authors assessed the sensitivity and specificity of frozen section for diagnosing ovarian tumors by comparing intraoperative findings with the final histological results. The overall concordance of frozen section with the definitive histopathologic diagnosis was reported to be 93.3%. The technique demonstrated high sensitivity, specificity, and strong positive and negative predictive values for both benign and malignant ovarian neoplasms. Frozen section proved to be a reliable and valuable tool for intraoperative assessment of ovarian tumors, offering guidance in determining the appropriate type and extent of surgical intervention [23]. In research carried out by Ratnavelu et al. in 2016 and published in the Cochrane Database of Systematic Reviews, the role of frozen section analysis in the intraoperative evaluation of ovarian masses suspected to be malignant was assessed. The findings demonstrated that when frozen section suggested a benign lesion or an invasive

malignancy, the final histopathological diagnosis matched roughly 94% and 99% of cases, respectively. In contrast, when the frozen section result indicated a borderline tumor, about 21% of these were ultimately confirmed as invasive cancer on final evaluation [24].

According to Kennedy NT et al. (2019), frozen section evaluation for ovarian tumors is frequently requested to determine the most appropriate surgical approach. It is particularly important for use in younger women before any procedure that might compromise fertility, and in older patients prior to undertaking extensive or high-risk surgery. The proactive measures proposed may help enhance the overall diagnostic precision of frozen section analysis. Close collaboration between surgeons and pathologists is essential at every center to ensure that frozen section provides the greatest possible benefit when assessing complex ovarian masses [25]. However, in an article derived from the Children's Oncology Group (COG) study AGCT0132, Dicken et al. point out that the histologic profile of ovarian tumors in children and adolescents differs significantly from that seen in adults. In younger patients, germ cell tumors constitute a larger proportion overall, and the rate of malignancy within this category is notably higher. Surface epithelial neoplasms are uncommon in the pediatric population. This rarity is partly explained by the fact that, in malignant ovarian germ cell tumors of children and adolescents, the use of frozen section is largely confined to intraoperative assessment only [26].

Research from scientific sources has shown that the discovery of a significantly mature teratoma during a cesarean section, along with studies and cases on the application of frozen section in obstetrics, is relatively limited. We believe that the case report we have presented reaffirms the importance of analyzing frozen sections during a cesarean section in women with large-sized mature ovarian tumors, underscoring its theoretical and practical significance for healthcare professionals. In clinical practice, there may be cases where healthy ovarian tissue is not found in mature teratomas, as in our case. In our opinion, performing intraoperative frozen sections in women with large ovarian tumors, especially in young patients, is not only important for ensuring the correct surgical procedure but also crucial in preserving fertility. At this time, the frozen examination of the pathological tissue provides oncological caution in the diagnosis of ovarian cysts and determines the radical approach to the treatment of the disease. If the whole ovary is involved in the pathological process, in order to prevent the formation of recurrent dermoid cysts and the prevention of neoplastic processes, oophorectomy should be preferred (as in our case), regardless of the age of the patient, rather than partial resection. However, in the case of choosing this tactic, each patient should be treated individually, the possible complications, indications for surgery should be carefully considered.

## ■ CONCLUSIONS

Our research has shown that despite the extensive use of frozen section in oncogynecology, its application is limited in obstetrics. The presented case highlights the possibility of discovering an ultrasoundly undiagnosed ovarian mature teratoma during a cesarean section, demonstrating the potential for conducting frozen sections and determining the extent of the surgical procedure. The manuscript emphasizes the insufficient informativeness of ultrasonography in the diagnosis of teratomas in obstetrics, as well as the necessity for multidisciplinary collaboration between intraoperative surgeons and pathologists.

## REFERENCES

1. Gibbs R, Karlan B, Haney A, Nygaard I. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 10th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2008; pp. 2073–2074.
2. De Haan J, Verheecke M, Amant F. Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(1):25–31.
3. Chen LH, Chang SD, Huang HY, et al. Repeated pregnancy with concomitant presence of ovarian teratoma: A case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Oct;56(5):694–696. doi: 10.1016/j.tjog.2017.08.021
4. Al-Gailani S. The "Ice Age" of Anatomy and Obstetrics: Hand and Eye in the Promotion of Frozen Sections around 1900. *Bull Hist Med*. 2016 Winter;90(4):611–42. doi: 10.1353/bhm.2016.0101
5. Saumya Mishra et al. Qualitative Comparative Study of Frozen section with Routine Histological Technique. *National journal of laboratory medicine*. 2016;5:44–50 DOI: NJLM/2016/18786:2111
6. Zaïem F, Deirawan H, Kherallah R, et al. Accuracy and Reproducibility of Frozen Section Diagnosis in Ovarian Tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 May 1;146(5):626–631. doi: 10.5858/arpa.2020-0686-OA
7. Yoshida H, Tanaka H, Tsukada T, et al. Diagnostic Discordance in Intraoperative Frozen Section Diagnosis of Ovarian Tumors: A Literature Review and Analysis of 871 Cases Treated at a Japanese Cancer Center. *Int J Surg Pathol*. 2021 Feb;29(1):30–38. doi: 10.1177/1066896920960518
8. Kung FY, Tsang AK, Yu EL. Intraoperative frozen section analysis of ovarian tumors: a 11-year review of accuracy with clinicopathological correlation in a Hong Kong Regional hospital. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 May;29(4):772–778. doi: 10.1136/ijgc-2018-000048
9. Ahmed A, Lotfollahzadeh S. Cystic Teratoma. 2022 Dec 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
10. Donnadieu AC, Deffieux X, Le Ray C, et al. Unusual fast-growing ovarian cystic teratoma during pregnancy presenting with intracystic fat "floating balls" appearance. *Fertil Steril*. 2006 Dec;86(6):1758–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.016
11. Zakharov IS, Mozes VG, Rudaeva EV, et al. Ovarian dermoid cyst in a pregnant woman. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):134–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-134-138>
12. Martone S, Troia L, Luisi S. Adnexal masses during pregnancy: management for a better approach. *Gynecol Surg*. 2021;18:3. <https://doi.org/10.1186/s10397-021-01084-9>
13. Das R, Rajbhandari S. An Ovarian Dermoid Cyst in Pregnancy: A Rare Cause of Intrauterine Growth Restriction. *Med Phoenix*. 2020;5(1):75–78. <https://doi.org/10.3126/medphoenix.v5i1.31422>
14. Perillo T, Romeo V, Amitrano M, et al. Atypical dermoid cyst of the ovary during pregnancy: A multi-modality diagnostic approach. *Radiol Case Rep*. 2020 Jan 15;15(3):298–301. doi: 10.1016/j.radcr.2019.12.020
15. Caspi B, Levi R, Appelman Z, et al. Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Mar;182(3):503–5. doi: 10.1067/mob.2000.103768
16. Yakasai IA, Bappa LA. Diagnosis and management of adnexal masses in pregnancy. *J Surg Tech Case Rep*. 2012 Jul;4(2):79–85. doi: 10.4103/2006-8808
17. Schmelzer KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, et al. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol*. 2005 May;105(5 Pt 1):1098–103. doi: 10.1097/01.AOG.0000157465.99639.e5
18. Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, et al. Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 May;158(5):1029–34. doi: 10.1016/0002-9378(88)90212-8
19. Osto M, Brooks A, Khan A. Ovarian Cystic Teratoma in Pregnant Women: Conservative Management or Prophylactic Oophorectomy? *Cureus*. 2021 Aug 21;13(8):e17354. doi: 10.7759/cureus.17354
20. Sukumaran R, Somanathan T, Mathews A, et al. Role of frozen section in intraoperative assessment of ovarian masses: a tertiary oncology center experience. *Indian J Surg Oncol*. 2014 Jun;5(2):99–103. doi: 10.1007/s13193-014-0311-x
21. Hashmi AA, Naz S, Edhi MM, et al. Accuracy of intraoperative frozen section for the evaluation of ovarian neoplasms: an institutional experience. *World J Surg Oncol*. 2016 Mar 31;14:91. doi: 10.1186/s12957-016-0849-x
22. Asp M, Peber E, Kannisto P, et al. Ovarian tumor frozen section, a multidisciplinary affair. *Acta Oncol*. 2022 Jul;61(7):785–792. doi: 10.1080/0284186X.2022.2076257
23. Palakkan S, Augustine T, Valsan MK, et al. Role of Frozen Section in Surgical Management of Ovarian Neoplasm. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2020 Jan 23;9(1):13–17. doi: 10.4103/GMIT.GMIT\_2\_19
24. Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early-stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 1;3(3):CD010360. doi: 10.1002/14651858.CD010360.pub2
25. Kennedy NT, Sebastian A, Thomas DS, et al. Diagnostic Accuracy of Frozen Section and Its Influence on Intraoperative Management of Indeterminate Epithelial Ovarian Tumors. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Jun;10(2):268–273. doi: 10.1007/s13193-018-00869-3
26. Dicken BJ, Billmire DF, Rich B, et al. Utility of frozen section in pediatric and adolescent malignant ovarian nonseminomatous germ cell tumors: A report from the children's oncology group. *Gynecol Oncol*. 2022 Sep;166(3):476–480. doi: 10.1016/j.jgyn.2022.06.013



Asadova N.

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

# Morphofunctional Properties of the Thymus and Changes in the Effect of Biostimulants in Radiation Sickness

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 29.01.2026

Accepted: 22.04.2026

Contacts: [asadova.nigora@bsmi.uz](mailto:asadova.nigora@bsmi.uz)

## Abstract

---

The thymus is a central organ of the immune system that plays a crucial role in the formation, differentiation, and functional maturation of immunocompetent cells. Age-related involution of the thymus and its sensitivity to external factors significantly affect immune homeostasis. The present study aimed to investigate the morphofunctional characteristics of the thymus and structural changes occurring under the influence of the biostimulator ASD-2 in experimental animals. The study was conducted on rats of different age groups using macroscopic, histological, and morphometric methods. Age-dependent changes in the vascular, capsular, trabecular, and parenchymal components of the thymus were identified. Administration of ASD-2 did not result in pronounced alterations at the macroscopic level; however, significant microscopic changes were observed, including disruption of the cortical-medullary differentiation and expansion of stromal elements. The findings indicate that ASD-2 exerts a targeted effect on the parenchymal-stromal relationships of the thymus, which may influence immune reactivity. The obtained results provide a morphological basis for evaluating the immunomodulatory effects of biostimulants and may be useful in developing preventive and therapeutic approaches for immunodeficiency conditions.

**Keywords:** thymus, morphofunctional characteristics, immune system, biostimulants, ASD-2, experimental study, rats, thymic involution, immunomodulation

---

Асадова Н.Х.

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

## Морфофункциональные свойства тимуса и изменения в действии биостимуляторов при лучевой болезни

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 29.01.2026

Принята: 22.04.2026

Контакты: asadova.nigora@bsmi.uz

### Резюме

Вилочковая железа является центральным органом иммунной системы, играющим ключевую роль в формировании, дифференцировке и функциональном созревании иммунокомпетентных клеток. Возрастная инволюция тимуса и его высокая чувствительность к экзогенным факторам оказывают существенное влияние на иммунный гомеостаз. Целью настоящего исследования явилось изучение морфофункциональных особенностей вилочковой железы и характера ее структурных изменений под влиянием биостимулятора АСД-2 в эксперименте. Исследование выполнено на крысах различных возрастных групп с применением макроскопических, гистологических и морфометрических методов. Установлены возрастные изменения сосудистых, капсулярных, трабекулярных и паренхиматозных компонентов тимуса. Введение АСД-2 не сопровождалось выраженными анатомическими изменениями, однако на микроскопическом уровне выявлены нарушения кортико-медуллярной дифференциации и усиление стромального компонента. Полученные данные свидетельствуют о направленном воздействии АСД-2 на паренхиматозно-стромальные взаимоотношения тимуса, что может отражаться на иммунной реактивности организма. Результаты исследования имеют значение для обоснования иммунокорректирующих и профилактических мероприятий при иммунодефицитных состояниях.

**Ключевые слова:** тимус, морфофункциональные особенности, иммунная система, биостимуляторы, АСД-2, экспериментальное исследование, крысы, инволюция тимуса, иммуномодуляция

### ■ INTRODUCTION

The thymus serves as the primary organ of the immune system. During the early phases of development, it regulates and directs the structural and functional maturation of immunocompetent tissue; in later stages, it guarantees the integrity and efficiency of immune responses. The thymus is a lymphoepithelial organ, with its parenchyma comprising a threedimensional framework of epithelial cells, whose processes are interlinked by desmosomal contacts, creating a type of syncytium [3, 5, 6].

The spaces between epithelial cells are occupied by lymphoid cells, predominantly T lymphocytes, which are in various stages of differentiation. They constitute up to 90% of all thymic cells [2].

Additionally, there is a significant presence of cells of mesenchymal origin, mainly macrophages and interdigitating cells. The ratio of lymphocytes to nonlymphoid cells in the thymus cortex is roughly 100:1, while in the medulla it is 1 : 20 [3]. The medulla is also characterized by the presence of thymic bodies (Gassal's bodies), which are created by concentric layers of epithelial cells.

The histogenesis of the thymus is intricate. The thymus plays a pivotal role in the development (both functionally and morphologically) of the immunogenesis system and the initiation of the immune response in pathological conditions [1, 2]. In his context, there is no doubt that the thymus is one of the most crucial central immune organs that manage the body's protective resources in response to the introduction of various types of antigens, particularly genetically modified products [7].

However, despite substantial progress in understanding the structure and function of the human thymus and experimental animals, there is still a lack of data in the literature regarding the patterns of its morphogenesis following the application of ASD2. Such information is critically needed to comprehend the general principles of the integrated action of all components of the immune system after ASD use [4, 6].

The new findings will offer a morphological foundation for justifying the strategies of immunocorrecting and immunomodulating therapeutic interventions for various immunodeficiency states of the body. Furthermore, they will assist in establishing morphological criteria for the reserve capabilities of the immune system at both organ and systemic levels. Meanwhile, the subject of the patterns of morphological changes and cytodynamics in the thymus under the influence of a biostimulator is inadequately addressed in the literature. It has mainly been examined in various pathological scenarios of the thymus [1, 7]. Therefore, one can only indirectly infer the structural changes of the thymus from data concerning its morphogenesis in pathological states and the immune response to other antigens.

Therefore, there is a lack of data in the literature regarding the patterns of alterations in the structure and cytoarchitecture in different regions of the thymus due to the influence of genetically modified organisms. Available literature on the development of the thymus under the influence of ASD- 2 is either nonexistent or inadequate. Given that GMOs have been widely utilized in recent years, it is easy to comprehend the potential risks they may pose to humans.

## ■ MATERIALS AND METHODS

The research involved 50 mixedbreed rats; newborns, 3 months, and 6 months old. All subjects were maintained under identical vivarium conditions. Rats in both the control and experimental groups were given the same daily feed. All laboratory animals were categorized into 3 groups: the experimental group – animals whose diet included soy flour (at a dosage of 0,04 g per rat weighing 250 g for a duration of 30 days (n=20); the control group – animals that received only a standard diet, without soy flour (n=15). Group 3 – intact animals (n=15).

After the 30 day soy flour feeding period, the laboratory animal groups were euthanized humanely, and an autopsy was conducted. Throughout the euthanasia and autopsy

of the laboratory animals, the guidelines for biological safety and ethical standards for handling laboratory animals were followed.

To investigate the morphological characteristics of the thymus, a macroscopic approach (anatomical dissection) was utilized. Following the excision of the tissue, fixation was performed in 10% buffered formalin, subsequently rinsed in water, dehydrated in alcohols, and embedded in benzene. Thereafter, sections 4–6 microns thick were embedded in paraffin and prepared, with staining performed using hematoxylin and eosin. The sections were assessed morphometrically using an eyepiece micrometer DN-107T/ Model CM001 CYAN cope (Belgium).

## ■ RESULTS AND DISCUSSION

In baby rats aged one month, the diameter of the right internal thoracic artery ranged from 121,4 to 165,4 microns, with an average of  $146,7 \pm 0,42$ , while the left internal thoracic artery measured between 121,2 to 166,6 microns, averaging  $150,9 \pm 0,70$ .

The width of the right internal thoracic vein varied from 186,4 to 223,6, averaging  $200,9 \pm 0,71$  microns, and the left vein ranged from 195,7 to 234,4, with an average of  $210,2 \pm 0,25$ . The thickness of the thymus capsule in onemonth rats at the gate was on average  $6,3 \pm 0,41$  at the anterior end it averaged  $8,7 \pm 0,32$ , and at the posterior end the average was  $7,3 \pm 0,21$  microns. The diameter of the trabecula in the proximal region averaged  $13,4 \pm 0,6$ , while in the distal region it was on average  $10,8 \pm 0,21$  microns. The depth of the trabecula averaged  $14,0 \pm 0,61$ .

The area of the thymus lobule in onemonth baby rats averaged 72,1%. The wall thickness of the trabecular artery in onemonth rats in the proximal region averaged  $17,1 \pm 0,25$  and for veins, it averaged  $15,6 \pm 0,31$  microns. The inner diameter of the artery averaged  $23,4 \pm 0,13$  while for veins, it was  $22,8 \pm 0,19$  microns. The wall thickness of the trabecular artery in onemonth rats in the distal region averaged  $15,1 \pm 0,18$ , while veins averaged  $15,2 \pm 0,23$  microns. The inner diameter of the artery averaged  $20,9 \pm 0,21$  compared to  $17,4 \pm 0,37$  microns for veins.

The thickness of the wall of the arteriole of the cortical layer was on average –  $14,1 \pm 0,24$  and the venules on average –  $13,4 \pm 0,18$ ; the inner diameter of the arteriole of the cortical layer was on average –  $16,3 \pm 0,41$ , and the venule is on average –  $22,9 \pm 0,15$  microns.

The thickness of the wall of the arteriole of the medulla was on average  $13,4 \pm 0,26$  and the venules on average  $13,1 \pm 0,11$ ; the inner diameter of the arteriole of the medulla was on average  $15,6 \pm 0,3$  and the venules is on average  $17,2 \pm 0,12$  microns.

In 3-month-old baby rats, the diameter of the right internal thoracic artery ranged from 167,4 to 190,1 microns, on average  $176,3 \pm 0,92$ , the left internal thoracic artery was 153,5 to 187,7 microns, on average  $172,8 \pm 0,28$ . The width of the right internal thoracic vein ranged from 226,1 to 263,2, on average  $247,9 \pm 0,64$  microns, and the left is equal to 202,8 to 251,4, on average  $220,2 \pm 0,15$ .

The thickness of the thymus capsule of 3-month-old baby rats at the gate was on average  $5,8 \pm 0,11$ , at the anterior end on average  $8,1 \pm 0,19$ , and at the posterior end on average  $6,9 \pm 0,31$  microns. The diameter of the trabecula in the proximal part averaged  $12,9 \pm 0,7$ , in the distal part it is on average  $9,2 \pm 0,34$  microns. The depth of the trabecula was on average –  $13,2 \pm 0,51$ . The area of the thymus lobule of 3–month-old baby rats is on average – 68,4%.

The wall thickness of the trabecular artery of 3-month-old rats in the proximal part averaged  $18,4 \pm 0,22$ , and the veins averaged  $16,3 \pm 0,21$  microns, the inner diameter of the artery averaged  $24,6 \pm 0,15$  and the veins averaged  $23,5 \pm 0,23$  microns.

The wall thickness of the trabecular artery of 3-month-old rats in the distal part averaged  $16,4 \pm 0,19$ , and the veins averaged  $16,6 \pm 0,25$  microns, the inner diameter of the artery averaged  $21,6 \pm 0,31$ , and the veins averaged  $18,7 \pm 0,22$  microns.

The thickness of the wall of the arteriole of the cortical layer was on average –  $15,7 \pm 0,14$ , and the venules on average –  $14,1 \pm 0,13$ ; the inner diameter of the arteriole of the cortical layer was on average –  $17,4 \pm 0,43$ , and the venule is on average –  $23,4 \pm 0,19$  microns.

The thickness of the wall of the arteriole of the medulla was on average –  $14,2 \pm 0,16$ , and the venules on average –  $14,3 \pm 0,21$ ; the inner diameter of the arteriole of the medulla was on average –  $16,7 \pm 0,27$ , and the venule is on average –  $17,9 \pm 0,13$  microns.

The thickness of the wall of the arteriole of the medulla was on average –  $15,6 \pm 0,36$ , and the venules on average –  $15,1 \pm 0,11$ ; the inner diameter of the arteriole of the medulla was on average –  $17,8 \pm 0,17$ , and the venule is on average –  $18,1 \pm 0,21$  microns.

In 9-month-old rats, the diameter of the right internal thoracic artery varied from 221,5 to 252,8 microns, on average  $242,3 \pm 0,34$ , the left internal thoracic artery was 218,2 to 259,4 microns, on average  $230,8 \pm 0,25$ . The width of the right internal thoracic vein ranged from 206,7 to 323,2, on average  $302,9 \pm 0,84$  microns, and the left is equal to 272,5 to 311,3, on average  $294,2 \pm 0,42$ .

The thickness of the thymus capsule of 9-month-old baby rats at the gate was on average  $3,9 \pm 0,41$ , at the anterior end on average  $7,3 \pm 0,29$ , and at the posterior end on average  $5,6 \pm 0,11$  microns. The diameter of the trabecula in the proximal part averaged  $11,8 \pm 0,17$ , in the distal part it is on average  $8,1 \pm 0,14$  microns. The depth of the trabecula averaged  $12,2 \pm 0,71$ . The area of the thymus lobule of 9-month-old baby rats is on average 53,7%.

The wall thickness of the trabecular artery of 9-month-old rats in the proximal part averaged  $20,3 \pm 0,18$ , and the veins averaged  $18,8 \pm 0,34$  microns, the inner diameter of the artery averaged  $26,3 \pm 0,25$ , and the veins averaged  $25,6 \pm 0,13$  microns.

The wall thickness of the trabecular artery of 9-month-old rats in the distal part averaged  $17,7 \pm 0,17$  and the veins averaged  $18,3 \pm 0,21$  microns, the inner diameter of the artery averaged  $23,7 \pm 0,31$  and the veins averaged  $19,8 \pm 0,4$  microns.

The thickness of the wall of the arteriole of the cortical layer was on average –  $17,3 \pm 0,21$  and the venules on average –  $15,2 \pm 0,13$ ; the inner diameter of the arteriole of the cortical layer was on average –  $19,1 \pm 0,23$  and the venules were on average –  $25,2 \pm 0,35$  microns.

The thickness of the wall of the arteriole of the medulla was on average –  $16,1 \pm 0,19$  and the venules on average –  $16,6 \pm 0,23$ ; the inner diameter of the arteriole of the medulla was on average –  $18,3 \pm 0,33$ , and the venule is on average –  $19,3 \pm 0,15$  microns.

In 12-month-old rats, the diameter of the right internal thoracic artery varied from 224,5 to 262,8 microns, on average  $248,5 \pm 0,74$ , the left internal thoracic artery was 210,2 to 249,7 microns, on average  $236,8 \pm 0,24$ . The width of the right internal thoracic vein varied from 297,1 to 330,4 on average  $315,5 \pm 0,24$  microns and the left is 301,7 to 347,4, on average  $311,2 \pm 0,76$ .

The thickness of the thymus capsule of 12-month-old baby rats at the gate was on average  $3,6 \pm 0,17$ , at the anterior end on average  $6,3 \pm 0,09$ , and at the posterior end on average  $5,0 \pm 0,31$  microns. The diameter of the trabecula in the proximal part averaged



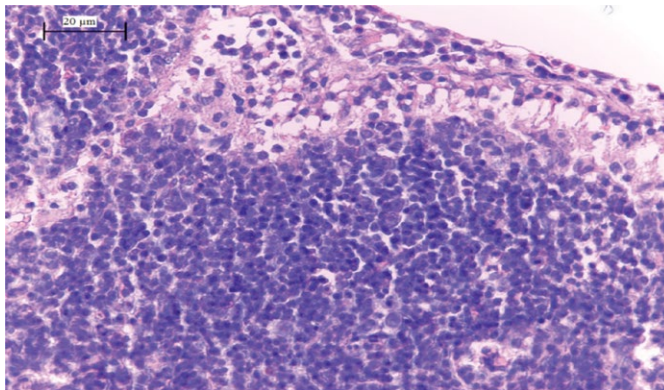
10,7±0,8, in the distal part it is on average 7,4±0,34 microns. The depth of the trabecula averaged 11,5±0,71. The area of the thymus lobule of 12-month-old baby rats is on average 46.2%.

The wall thickness of the trabecular artery of 12-month-old rats in the proximal part averaged 21,6±0,12, and the veins averaged 19,3±0,14 microns, the inner diameter of the artery averaged 27,5±0,17, and the veins averaged 26,7±0,23 microns.

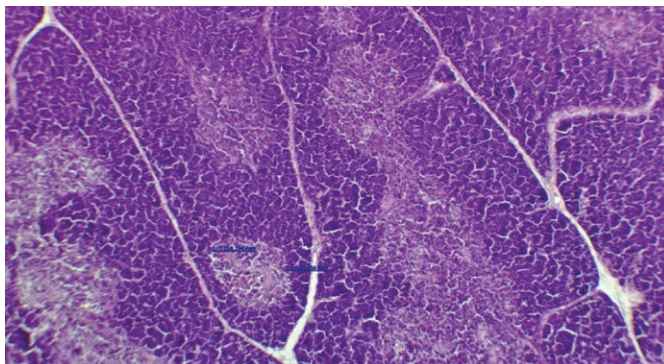
The wall thickness of the trabecular artery of 12-month-old rats in the distal part averaged 18,5±0,17, and the veins averaged 19,1±0,42 microns, the inner diameter of the artery averaged 24,5±0,23, and the veins averaged 20,6±0,43 microns.

The thickness of the wall of the arteriole of the cortical layer was on average – 18,2±0,19, and the venules on average – 16,3±0,18; the inner diameter of the arteriole of the cortical layer was on average – 20,5±0,14, and the venules were on average – 26,3±0,22 microns.

The thickness of the wall of the arteriole of the medulla was on average – 17,3±0,41, and the venules on average – 17,2±0,24; the inner diameter of the arteriole of the medulla was on average – 19,1±0,19, and the venule is on average – 20,2±0,23 microns.



**Fig. 1. A thymus lobule with a limited connective septum, numerous blood vessels in the septa are also visible. Staining with hematoxylin and eosin, 10×10**



**Fig. 2. The thymus lobule is represented by two clearly distinguishable areas - cortical and medullary matter, connective tissue strands and vessels are also visible. Staining with hematoxylin and eosin, 10×10**

**The main morphometric features (area on slices, in %) of the structural components of rats are normal**

Structural components of the thymus	Area on slices (%)		
	X±Sx	min	max
1. Cortical substance	56.1±1.9	56.7	64.7
2. Medulla	23.9±1.9	18.2	28.3
3. Cortical-cerebral index	1.3±0.3	1.5	3.1
4. Stroma	12.8±0.6	8.6	11.6

Note: % the area of the structural component as a percentage of the area of the thymus.

The results of the study show that in 3 months of rats, the thymus gland in 67.6% of cases consisted of 2 lobes and in 32.4% of one, multi-lobed forms were not detected.

Under the action of ASD, we did not detect any noticeable changes in anatomical parameters. The most pronounced changes are observed in the microscopic structure of the thymus gland.

In the experiment, the parenchyma of the thymus gland does not have a distinct division into cortical and medulla, and there is also an increase in small and large diameters of the medulla compared to the control.

Microscopic examination of the thymus after feeding ASD in animals revealed that a sharp reaction develops after certain periods after administration, underdevelopment, which progresses with an increase in the duration of the experiment. Thus, the results of morphological studies have shown that pathological changes often occur in rats when using ASD-2. Changes in the thymus when using ASD-2 should be taken into account when choosing treatment tactics and developing preventive measures for both immunodeficiency conditions and its complications.

## ■ CONCLUSION

The impact of ASD on the thymus results in a targeted lesion between the parenchyma and stroma; these modifications may stem from a specific response of the thymus to the introduction of ASD, which culminates in reduced immunity, the emergence of allergic reactions, the development of antibiotic resistance, along with a decline in treatment efficacy and accumulation processes within the body.

## ■ REFERENCES

1. Teshayev Sh.Zh., Asadova N.H. Morphofunctional features of the thymus when exposed to various environmental factors. *Problems of biology and medicine*. 2019;4.2(115):248–250.
2. Asadova N.H., Teshayev Sh.Zh. Morphofunctional features of the thymus are normal and under the influence of a biostimulator on the background of radiation sickness. *New Day in Medicine*. 2020;2/1(30/1):194–196.
3. Asadova N. Morphofunctional properties of the thymus and changes in the effect of biostimulants in radiation sickness. *Society and Innovations*. 2021;3:486–493.
4. Asadova N.H. Morphofunctional changes of the thymus under the influence of various environmental factors. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*. 2021;9:102–109.
5. Baymuradov R.R., Kamalova Sh.M., Temirova N.R. Morphometric Parameters of The Testis of 6-Month-Old Rats in The Norm and Under Radiation Exposure. *Journal of Advanced Zoology*, 2023;44(55):2167–2171.
6. Kharibova E., Kamalova S. Comparative analysis of trunk indicators in children with scoliosis. In *BIO Web of Conferences*. 2024;121:04006.
7. Teshayev Sh., Radjabov A., Khasanova D., et al. Ultrasound organometry of the human prostate in the age aspect and its changes in chronic alcoholism. *BIO Web of Conferences*. 2024;121:03012. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202412103012> GLSBIA 2024
8. Muzaffarova K.S., Aleksandrova X.E., Jumayevich T.S. Morphofunctional Features of the Feet in Children with Scoliosis, Depending on their Constitutional, Gender and Age Characteristics. *Turkish Online Journal of Qualitative Inquiry*, 2021;12(7).

9. Akbarov A.N., Jumayev A. Hygienic condition of prostheses in patients with partially removable dental prostheses. *PalArch's Journal of Archaeology of Egypt/Egyptology*, 2020;17(6):14351–14357.
10. Jumaev A.Kh. Comparative analysis of the application of bacteriostatic preparation and hygiene activity to dental prosthesis in elderly patients. *ScienceAsia*, 2022;48(6):1121–1127.
11. Azimova Z.S., Hasanova D.A. Characteristics of the side effect of the food additive e171 (titanium dioxide) and its relation to specific toxicity to the body (literature review). *New Day in Medicine*. 2024; 8(70):23–27.
12. Teshaev S.J., Baymuradov R.R., Khamidova N.K., Khasanova D.A. Morphological parameters rat testes in normal conditions, with the background of chronic radiating disease and under the influence of an antiseptic stimulator. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2020;12(3). DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.01.6
13. Husanov S., Allaberganov O., Asadova N., et al. The brain-heart-kidney axis in hypertension: integrative biomarker discovery and translational implications show. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2025;20(9):2.
14. Azimova Z.S., Asadova N.H., Alimova N.P. Comprehensive morphological assessment of the lungs under the influence of dyes and the effectiveness of phytocorrection. *Eurasian Journal of Oncology*. 2025;13(3).

## **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 P. 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 подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена 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.