

¹ Федеральное
государственное бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Башкирский
государственный
медицинский университет»
Минздрава РФ

(Уфа, Россия)

² Центр цифровой онкологии
Азиатской академии наук
(Гонконг, Китай)

ЭВОЛЮЦИЯ И ТРАНСФОРМАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАДИРОВАНИЯ В ЭПОХУ ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Ш.Х. Ганцев^{1,2}

THE EVOLUTION AND TRANSFORMATION OF CANCER STAGING IN THE ERA OF PRECISION MEDICINE

Ш.Х. Ганцев^{1,2}

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии
и клинической морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
директор Центра цифровой онкологии Азиатской академии наук
(Гонконг, Китай).

450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

ORCID: 0000-0003-2047-963X.

SPIN-code: 6846-7150.

Sh.Kh. Gantsev^{1,2}

Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of oncology and clinical morphology
of Bashkir State Medical University, director of Digital Oncology Centre
of Asian Academy of Sciences (Hong Kong, China).

450008, Ufa, Lenina st., 3.

ORCID: 0000-0003-2047-963X.

SPIN-code: 6846-7150.

Международная классификация TNM на протяжении многих десятилетий была и остается основой стадирования злокачественных новообразований, определяя выбор лечебной тактики, оценку прогноза и стандартизацию клинических исследований. Однако стремительное развитие молекулярной биологии, геномики, жидкостной биопсии, пространственной биологии и цифровых технологий уже существенно изменило представления о природе опухолевого процесса. Современные данные свидетельствуют, что канцерогенез представляет собой непрерывную биологическую эволюцию, начинающуюся задолго до формирования клинически выявляемой опухоли, тогда как система TNM характеризует лишь анатомическое распространение уже сформировавшегося новообразования. Цель работы – проанализировать ограничения современной анатомической модели стадирования TNM в условиях развития молекулярной онкологии и персонализированной медицины, а также обосновать концепцию перехода от стадирования опухоли к стадированию канцерогенеза как непрерывного биологического процесса. Работа выполнена в формате аналитического обзора современной литературы с концептуальным анализом данных молекулярной онкологии, иммунологии, жидкостной биопсии, мультимедийных технологий и цифровой медицины. При этом показано, что анатомические категории T, N и M не всегда отражают биологическую агрессивность опухоли, ее молекулярную гетерогенность и динамику клональной эволюции. Обсуждены перспективы интеграции молекулярных, иммунологических, морфологических и цифровых данных в будущие системы стадирования. Обоснован вывод о том, что дальнейшее развитие онкологии, вероятнее всего, будет связано с переходом от статической анатомической оценки опухоли к динамической биологической модели канцерогенеза, в которой TNM сохранит значение важного, но не единственного компонента комплексной характеристики заболевания.

Ключевые слова: TNM; стадирование; канцерогенез; персонализированная медицина; молекулярная онкология; жидкостная биопсия; биологическое стадирование; цифровая онкология; искусственный интеллект.

The TNM classification has served as the cornerstone of cancer staging for decades, guiding treatment decisions, prognostic assessment, and the standardization of clinical research. However, rapid advances in molecular biology, genomics, liquid biopsy, spatial biology, and digital technologies have fundamentally changed our understanding of cancer development. Current evidence indicates that carcinogenesis is a continuous biological process that begins long before a clinically detectable tumor is formed, whereas the TNM system describes only the anatomical extent of an already established malignancy. Objective: to analyze the limitations of the current anatomical TNM staging system in the era of molecular oncology and precision medicine and to substantiate the concept of shifting from tumor staging toward staging of carcinogenesis as a continuous biological process. This study was performed as a narrative analytical review with a conceptual analysis of current evidence in molecular oncology, cancer immunology, liquid biopsy, multi-omics technologies, and digital medicine. The analysis demonstrates that the T, N, and M categories do not always reflect tumor biology, molecular heterogeneity, or clonal evolution. Future staging systems are expected to integrate anatomical, molecular, immunological, and digital parameters into a unified biological framework. It is concluded that the future evolution of cancer staging will likely involve a transition from static anatomical assessment to dynamic biological characterization of carcinogenesis, with TNM remaining an essential but no longer exclusive component of comprehensive cancer evaluation.

Key words: TNM classification; cancer staging; carcinogenesis; precision oncology; molecular oncology; liquid biopsy; biological staging; digital oncology; artificial intelligence.

Введение

Система стадирования является одной из фундаментальных основ клинической онкологии. Именно стадия заболевания определяет выбор лечебной тактики, позволяет оценить прогноз, стандартизировать результаты клинических исследований и обеспечивает сопоставимость данных между различными медицинскими центрами и национальными регистрами [1, 2].

На протяжении более семидесяти лет функцию стадирования выполняет международная классификация TNM, предложенная P. Denoix и последовательно развиваемая Международным союзом противораковой борьбы (UICC) и Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC) [1, 2]. Несмотря на изменения, вносимые в многочисленные редакции классификации, ее концептуальная основа остается неизменной: стадия заболевания здесь определяется степенью анатомического распространения уже сформировавшегося опухолевого процесса.

Такой подход оказался исключительно успешным для эпохи морфологической онкологии. Развитие хирургии, лучевой диагностики и патологической анатомии требовало универсального языка описания локального роста опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов. Именно таким языком и стала TNM, обеспечив единые принципы стадирования практически для всех локализаций злокачественных новообразований [1, 2].

Однако за последние два десятилетия онкология претерпела глубокую трансформацию. Развитие молекулярной биологии, геномики, технологий высокопроизводительного секвенирования, жидкостной биопсии и одноклеточного анализа существенно изменило представления о природе опухолевого процесса [3–6].

Все больше данных свидетельствует о том, что канцерогенез начинается задолго до формирования клинически выявляемого опухолевого очага и представляет собой непрерывный биологический процесс, включающий накопление генетических и эпигенетических нарушений, клональную эволюцию, изменение микроокружения, иммунологическую перестройку тканей и появление циркулирующих опухолевых компонентов [3, 7–9].

При этом анатомическая опухоль является лишь относительно поздним этапом этой последовательности. Возникает фундаментальное противоречие между объектами современной онкологии и существующего стадирования. Если современная диагностика все чаще ориентируется на молекулярные события, происходящие на уровне отдельных клеток и внеклеточных биомаркеров, то TNM продолжает оценивать исключительно макроскопический результат этих процессов [3, 5, 10].

Иными словами, система стадирования начинает описывать не само заболевание, а лишь одну из стадий его морфологического проявления.

В этих условиях возникает необходимость переосмысления самого понятия стадирования. Вероятно, дальнейшая эволюция онкологии потребует перехода от анатомической модели, основанной на размерах опухоли и ее распространении, к биологической модели, отражающей последовательность этапов канцерогенеза [11].

Подобный подход не отменяет значения TNM как универсального языка клинической коммуникации, однако существенно меняет ее место в общей системе диагностики и прогнозирования.

Исходя из вышеизложенного, можно сформулировать цель настоящей работы – проанализировать ограничения современной анатомической

системы стадирования TNM в условиях развития молекулярной онкологии, жидкостной биопсии и персонализированной медицины, а также обосновать концепцию биологического стадирования, основанного на оценке канцерогенеза как непрерывного процесса.

Материалы и методы

Работа выполнена в формате аналитического (нарративного) обзора литературы с элементами концептуального анализа. Проведен критический анализ современных представлений о системе стадирования TNM, молекулярных механизмах канцерогенеза, персонализированной онкологии, жидкостной биопсии, пространственной биологии, цифровой патологии и применении технологий искусственного интеллекта в онкологии.

В анализ были включены международные руководства и классификации (UICC, AJCC), оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и публикации ведущих рецензируемых журналов (*Nature*, *Nature Reviews Clinical Oncology*, *Nature Medicine*, *Cell*, *Science*, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *Journal of Clinical Oncology*, *Lancet Oncology* и др.), опубликованные преимущественно в 2010–2026 гг., а также отдельные классические работы, имеющие фундаментальное значение для развития современных представлений о канцерогенезе и стадировании опухолей.

Отбор литературных источников осуществлялся по их научной значимости, цитируемости и соответствию тематике исследования. Выполнен сравнительный анализ классической анатомической концепции стадирования TNM и современных биологических моделей опухолевого процесса с учетом данных молекулярной биологии, иммунологии, геномики, технологий жидкостной биопсии, одноклеточного секвенирования и цифровых технологий.

На основании проведенного анализа сформулирована концептуальная модель биологического стадирования, рассматривающая канцерогенез как непрерывный процесс, который потенциально может являться объектом диагностики, стадирования и прогностической оценки еще до формирования морфологически определяемой опухоли.

От морфологии к биологии: почему анатомическая модель перестает адекватно описывать рак

Система TNM была создана в период, когда основными инструментами диагностики были клинический осмотр, хирургическая ревизия и патоморфологическое исследование. В этих условиях размеры опухоли, степень инвазии, вовлечение лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов представлялись наиболее объективными характеристиками заболевания [1, 2]. Анатомическое распространение процесса

закономерно рассматривалось как интегральный показатель его биологической агрессивности.

Современные представления о канцерогенезе существенно усложнили эту картину. Сегодня рак рассматривается как динамический эволюционный процесс, в основе которого лежит накопление молекулярных нарушений, сопровождающееся непрерывной селекцией клеточных клонов, изменением микроокружения и формированием новых механизмов взаимодействия между опухолью и организмом [7–9, 12]. В результате одинаковая анатомическая стадия может объединять заболевания, принципиально разные с биологической точки зрения: отличающиеся скоростью прогрессирования, чувствительностью к терапии и вероятностью метастазирования [13]. Разделение опухолей на TNM-стадии происходило на основе многолетнего сбора медицинской статистики, а не по патогенетическим закономерностям.

Особенно отчетливо несоответствие макроанатомии и биологии опухолей проявилось после внедрения их молекулярного профилирования [14]. Для многих локализаций именно генетические и транскриптомные характеристики стали определять выбор лечения значительно чаще, чем размеры первичной опухоли или степень поражения регионарных лимфатических узлов [14–16]. К примеру, при раке молочной железы терапевтическая стратегия определяется молекулярным подтипом, экспрессией гормональных рецепторов и HER2; при немелкоклеточном раке легкого – спектром драйверных мутаций; при меланоме – мутациями *BRAF* и особенностями иммунного микроокружения [15–17]. Во многих случаях пациенты с одинаковой стадией TNM получают принципиально разное лечение именно вследствие различий в биологических профилях опухолей.

Дополнительным вызовом классическому стадированию стала концепция внутриопухолевой гетерогенности. Работы последних лет показали, что опухоль представляет собой совокупность эволюционирующих клеточных популяций, каждая из которых обладает собственным набором мутаций и селективных преимуществ [18]. Но категория T описывает лишь пространственные размеры опухоли, практически ничего не сообщая о сложности ее клональной организации, потенциальной лекарственной устойчивости или способности к дальнейшей эволюции.

Аналогичные ограничения касаются и категории N. Поражение лимфатических узлов традиционно рассматривается как этап анатомического распространения процесса, однако современные исследования демонстрируют значительно более сложную роль лимфатической системы в канцерогенезе [19]. Лимфатические узлы являются не только анатомическим барьером распространения опухоли, но и активным иммунологическим органом, в котором происходят процессы иммунного распознавания, селекции клеточных клонов и формирования противоопухолевого

ответа [20, 21]. Следовательно, одна и та же категория N может отражать принципиально разные биологические состояния организма.

Более того, последние исследования показывают, что рутинное применение лимфодиссекции не всегда положительно влияет на исход лечения. Ее эффективность определяется не столько объемом удаляемой лимфатической ткани, сколько биологией конкретной опухоли и местом лимфатической системы в развитии противоопухолевого ответа [22]. Так, при раке желудка многочисленные рандомизированные исследования и последующие метаанализы показали, что стандартная D2-лимфодиссекция при выполнении в специализированных центрах обеспечивает более точное стадирование и ассоциирована со снижением локорегионарных рецидивов и улучшением долгосрочной выживаемости по сравнению с ограниченной D1-диссекцией, что обусловило ее признание международным стандартом хирургического лечения [23, 24]. Напротив, при раке молочной железы результаты исследований ACOSOG Z0011, AMAROS и IBCSG 23-01 продемонстрировали отсутствие преимуществ рутинной подмышечной лимфодиссекции у значительной части пациенток с ограниченным поражением сторожевых лимфатических узлов при сохранении лучевой и системной терапии, тогда как риск лимфедемы, хронической боли и нарушений функции верхней конечности существенно возрастал [25–27]. Аналогичные выводы были получены и в толстокишечной онкологии: крупные рандомизированные исследования не выявили достоверного увеличения общей выживаемости при систематической медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с тщательной выборочной диссекцией у больных ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого при отсутствии метастазов по данным интраоперационного стадирования [28]. Современные исследования убедительно демонстрируют, что лимфатические узлы нельзя рассматривать исключительно как анатомические «станции» последовательного распространения опухоли. Нет, это ключевые иммунологические органы, в которых происходит презентация опухолевых антигенов, активация Т-клеточного ответа и формирование противоопухолевого иммунитета [20, 21]. Последние по времени публикации показывают, что лимфоузлы можно разделить на подтипы, в которых происходят разные процессы и этапы иммунного ответа [29]. А это приобретает особенно большое значение в эпоху ингибиторов контрольных точек иммунитета: экспериментальные и клинические исследования показывают, что регионарные лимфатические узлы являются одним из основных мест формирования эффекторного ответа на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1 и CTLA-4, поэтому их необоснованное удаление потенциально способно менять эффективность противоопухолевой иммунотерапии [30, 31]. Таким образом, прогностическое значение категории N определяется не только

количеством пораженных лимфатических узлов, но и их функциональным состоянием, что вновь подчеркивает ограниченность исключительно анатомической интерпретации стадирования.

Не менее сложной сегодня становится интерпретация категории M. Обнаружение отдаленных метастазов традиционно считается финальным этапом стадирования, однако молекулярные исследования показывают, что процессы диссеминации могут начинаться значительно раньше клинической манифестации заболевания [11, 32]. Циркулирующие опухолевые клетки, свободно циркулирующая опухолевая ДНК, внеклеточные везикулы и другие компоненты жидкой биопсии обнаруживаются еще до формирования визуализируемых метастатических очагов [5, 10]. Таким образом, биологический процесс системного распространения заболевания может существенно опережать его анатомические проявления.

Все это свидетельствует о том, что современная онкология постепенно выходит за пределы исключительно морфологического описания болезни. TNM остается необходимым инструментом клинической коммуникации и стандартизации исследований, однако она все в меньшей степени отражает реальные механизмы развития опухоли. Возникает ситуация, при которой классификация продолжает эффективно описывать видимую часть заболевания, но перестает характеризовать его биологическую сущность.

Новый объект стадирования: от опухоли к процессу канцерогенеза

Если классическая система TNM исходит из предположения, что объектом стадирования является уже сформировавшаяся опухоль, то современная молекулярная онкология постепенно формирует иную точку зрения. Все больше данных свидетельствует о том, что объектом клинической оценки должен становиться не морфологический результат заболевания, а сам процесс канцерогенеза, начинающийся задолго до появления макроскопического опухолевого очага [3, 11].

Канцерогенез представляет собой непрерывную последовательность взаимосвязанных событий, включающую накопление соматических мутаций, эпигенетическую перестройку клеток, нарушение механизмов репарации ДНК, изменение тканевого микроокружения, ремоделирование иммунного надзора и постепенную клональную эволюцию трансформированных клеток [3, 7–9]. На ранних этапах этот процесс может не сопровождаться формированием морфологически определяемой опухоли, однако уже тогда характеризуется появлением биологических признаков злокачественной трансформации [33].

Современные методы жидкостной биопсии позволяют выявлять многие из этих изменений в периферической крови. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК, микроРНК, внеклеточных везикул и циркулирующих опухолевых клеток демонстриру-

ет, что молекулярные признаки заболевания могут появляться за месяцы или годы до его клинической диагностики [5,10]. Таким образом, временные границы заболевания существенно расширяются: рак перестает совпадать по времени с моментом обнаружения опухоли.

Подобное понимание требует изменения самой философии стадирования. Если традиционная модель оценивает пространственное распространение опухоли, то новая модель должна характеризовать глубину и динамику канцерогенеза [11, 34]. В этом случае стадия заболевания становится отражением последовательности биологических изменений – от появления первых трансформированных клеток до формирования клинически выраженного опухолевого процесса и его системной диссеминации.

Такой подход открывает возможность перехода к принципиально новой системе диагностики, основанной на непрерывном мониторинге биологических маркеров заболевания. Вместо статической оценки анатомического состояния пациента в определенный момент времени становится возможным динамическое наблюдение за эволюцией опухолевого процесса, включая самые ранние, доопухолевые этапы канцерогенеза [5, 10].

Именно на этой концептуальной основе может формироваться новая парадигма «микроонкологии», в которой объектом диагностики, стадирования и прогнозирования становятся молекулярно-клеточные события, определяющие возникновение и развитие злокачественного процесса. В отличие от классической макроанатомической модели TNM, «микроонкология» рассматривает рак как непрерывное биологическое состояние, а не только как уже сформировавшееся новообразование. Такое смещение объекта исследования способно изменить не только подходы к стадированию, но и всю систему ранней диагностики, оценки риска, выбора терапии и мониторинга эффективности лечения.

Сегодня онкология находится на промежуточном этапе развития, когда макроанатомическая парадигма сменяется молекулярно-генетической. Хронологию развития стадирования можно описать как «макростадиование (вчера) – TNM + молекулярно-генетическое стадирование (сегодня) – микроонкология (завтра)». Понимание и изучение канцерогенеза прошло долгий путь от макроопухоли к микроокружению клеток.

Биологическое стадирование как новая система координат в онкологии

Развитие молекулярной биологии и высокочувствительных методов диагностики постепенно приводит к формированию нового направления, которое можно обозначить термином «микроонкология» или биологическое стадирование. В этом понимании рак – биологически адаптивное состояние клеток организма. Из этого следует, что в отличие от класси-

ческой клинической онкологии, объектом исследования микроонкологии является не сформировавшаяся опухоль как морфологический субстрат заболевания, а совокупность молекулярных, клеточных и тканевых процессов, предшествующих ее возникновению и определяющих дальнейшую эволюцию злокачественного процесса [3, 4].

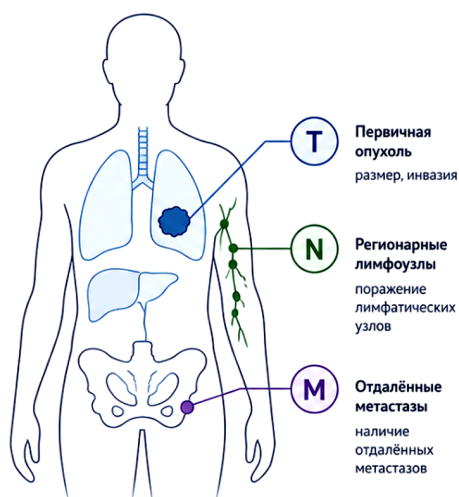
Такое понимание существенно расширяет временные и пространственные границы заболевания. Если традиционная онкология начинается с момента визуализации опухолевого очага, то биологическое стадирование рассматривает значительно более ранние этапы канцерогенеза – от появления первых трансформированных клеток и их клональной экспансии до формирования молекулярного микроокружения, способствующего дальнейшему опухолевому росту [7, 35]. В этой системе координат сама опухоль перестает быть отправной точкой заболевания и становится лишь одним из этапов его естественного развития.

Особое значение тут приобретают технологии жидкостной биопсии, позволяющие выявлять циркулирующие опухолевые клетки, свободно циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA), опухолевые РНК, микроРНК, внеклеточные везикулы и другие молекулярные компоненты, отражающие состояние опухолевого процесса в режиме реального времени [5, 10]. В отличие от традиционной морфологической диагностики, которая к тому же сопряжена с риском постбиопсийных осложнений, эти методы способны фиксировать динамику заболевания задолго до появления анатомически определяемых изменений и обеспечивать непрерывный мониторинг эффективности лечения [36].

Современные технологии секвенирования нового поколения (NGS), пространственной транскриптомики, одноклеточного секвенирования и мультиомного анализа позволяют одновременно оценивать генетические, эпигенетические, транскриптомные и иммунологические характеристики опухолевого процесса [38–39]. Благодаря этому становятся возможными не только обнаружение заболевания на ранних этапах, но и реконструкция его биологической эволюции, определение доминирующих клеточных клонов и прогнозирование дальнейшего направления развития канцерогенеза.

Следовательно, биологическое стадирование представляет собой не просто совокупность новых диагностических технологий, а новую методологию изучения рака (рис. 1). Ее принципиальное отличие заключается в смене объекта исследования: вместо анатомической структуры опухоли в центре внимания оказывается непрерывный процесс клеточной и молекулярной трансформации организма. Именно этот процесс в перспективе может стать основой новой системы диагностики, стадирования и прогнозирования.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ (TNM)



- Основано на анатомической распространённости
- Оценивает уже сформировавшуюся опухоль
- Ограниченная информация о биологии опухоли

БИОЛОГИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ (СТАДИРОВАНИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА)



- Основано на биологии опухоли и канцерогенеза
- Отражает ранние молекулярные изменения и динамику процесса
- Обеспечивает персонализированный прогноз и выбор терапии



Рис. 1. Концептуальная модель эволюции онкологического стадирования: переход от анатомической оценки опухоли (TNM) к биологическому стадированию канцерогенеза.

От статического стадирования к динамической модели заболевания

Современная система TNM представляет собой статическую классификацию. Она фиксирует состояние опухолевого процесса в конкретный момент времени, отражая размеры первичной опухоли, распространенность поражения лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов [1, 2]. Однако биологическая природа злокачественного процесса принципиально отличается от подобной статичности. Канцерогенез является непрерывным эволюционным процессом, характеризующимся постоянным изменением клеточного состава опухоли, селекцией наиболее жизнеспособных клонов, перестройкой микроокружения и взаимодействием с иммунной системой [7–9, 18].

По мере внедрения жидкостной биопсии становится все более очевидным, что оценка заболевания должна носить динамический характер. Изменение концентрации ctDNA, появление новых мутаций, эволюция циркулирующих опухолевых клеток и перестройка молекулярного профиля заболевания сегодня позволяют наблюдать канцерогенез практически в режиме реального времени [5, 10, 40]. В отличие от традиционного стадирования, которое изменяется лишь при достижении определенных анатомических критериев, биологическое стадирование способно отражать непрерывную динамику заболевания.

Такой подход открывает возможность формирования принципиально новой системы стратификации пациентов. Вместо фиксированных категорий T, N и M объектом оценки становятся биологическая активность процесса, темпы его эволюции, степень молекулярной нестабильности, состояние иммунного микроокружения и вероятность дальнейшей клональной селекции [3, 11, 18]. Подобная модель значительно лучше соответствует современной концепции персонализированной онкологии, где лечебная тактика определяется не только стадией заболевания, но и его индивидуальными биологическими особенностями [14–17].

При этом речь не идет о полном отказе от анатомического стадирования. Напротив, TNM сохраняет значение универсального клинического языка и важнейшего инструмента стандартизации научных исследований. Однако ее роль постепенно изменяется. Из основной модели описания заболевания TNM превращается в один из компонентов комплексной системы оценки, объединяющей морфологические, молекулярные, иммунологические и клинические параметры.

Таким образом, следующим этапом эволюции онкологического стадирования становится переход от статической анатомической классификации к динамической модели заболевания, отражающей непрерывный процесс канцерогенеза.

Персонализированная онкология и будущее систем стадирования

Развитие персонализированной медицины неизбежно меняет требования к системам стадирования. Если ранее главной задачей классификации являлось распределение пациентов по относительно однородным прогностическим группам, то современная онкология стремится к индивидуальной оценке риска для каждого конкретного пациента [14–17, 41]. В этих условиях универсальная анатомическая модель уже не способна учитывать все разнообразие биологических вариантов заболевания.

Современная прецизионная онкология постепенно переходит от использования отдельных биомаркеров к интеграции больших массивов данных, включающих геномные, транскриптомные, эпигенетические, иммунологические и клинические характеристики пациента [41, 42].

Геномное профилирование опухолей, результаты жидкостной биопсии, характеристики опухолевого микроокружения, данные пространственной биологии, лучевой диагностики и цифровой патологии объединяются в единую аналитическую систему, позволяющую создавать индивидуальные модели заболевания [43–45].

Развитие искусственного интеллекта и методов машинного обучения является одним из ключевых факторов этой трансформации. Алгоритмы глубокого обучения способны выявлять даже скрытые закономерности в морфологических изображениях, данных компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ПЭТ-исследований и молекулярных профилей, которые при традиционном анализе могут быть недоступны [45–47].

Особое значение приобретает цифровая патология, позволяющая преобразовать гистологические препараты в количественные данные и объединить морфологические признаки с молекулярной информацией. Это создает основу для разработки предиктивных моделей, способных прогнозировать течение заболевания и вероятность ответа на терапию [45, 46].

В перспективе такие технологии могут привести к формированию цифровых моделей пациента, в которых опухолевый процесс будет представлен как динамическая система, изменяющаяся под влиянием генетических факторов, лечения и состояния организма [43, 44].

Такой подход позволит перейти от оценки отдельных параметров к построению персонализированных цифровых моделей заболевания, отражающих вероятность прогрессирования, чувствительность к конкретным видам терапии и риск развития резистентности. Из ограничений такой модели следует отметить сложность в стандартизации процесса оценки агрессивности рака. Каждый биологический

тип опухоли требует создания своих систем стадирования, подходов к диагностике и лечению. Тем не менее это укладывается в тренды современной персонализированной медицины, когда врач действует не строго по стандартам, а работает с каждым пациентом индивидуально.

Особую роль в этой системе может занять биологическое стадирование как наиболее ранний уровень диагностики. По мере совершенствования методов детекции циркулирующих биомаркеров и разработки мультиомных платформ объектом клинического наблюдения становится уже не сформировавшаяся опухоль, а сам процесс возникновения злокачественного клона [5, 10]. Это принципиально изменяет философию онкологической помощи. Если традиционная онкология ориентирована преимущественно на лечение уже существующей опухоли, то новая модель направлена на выявление и контроль канцерогенеза еще до формирования морфологического субстрата заболевания.

Подобная концепция во многом согласуется с представлением о «раке без опухоли», согласно которому биологические признаки злокачественного процесса могут существовать задолго до появления визуализируемого опухолевого очага [47–50]. В этом случае стадированию подлежит не анатомическое распространение новообразования, а степень развития самого канцерогенеза. Такое понимание способно существенно изменить существующие подходы к скринингу, ранней диагностике, профилактике, мониторингу минимальной остаточной болезни и оценке эффективности лечения.

Следовательно, дальнейшая эволюция онкологии, вероятно, будет связана не с очередным пересмотром категорий T, N и M, а с формированием качественно новой системы, в которой анатомическая информация станет лишь одним из компонентов многомерной биологической характеристики заболевания.

Заключение

Международная классификация TNM является одной из наиболее успешных моделей стандартизации онкологической помощи, сыгравшей ключевую роль в развитии современной клинической онкологии. На протяжении десятилетий она обеспечивала единый язык описания опухолевого процесса, способствовала унификации результатов лечения и стала основой для проведения клинических исследований. Однако концептуальная основа TNM сформировалась в эпоху, когда объектом диагностики являлась уже сформировавшаяся опухоль, а возможности оценки молекулярных механизмов канцерогенеза были крайне ограничены.

Современные достижения геномики, мультиомных технологий, пространственной биологии, жидкостной биопсии и искусственного интеллекта свидетельствуют о том, что развитие злокачествен-

ного процесса начинается значительно раньше появления клинически определяемого новообразования. Канцерогенез представляет собой непрерывный биологический процесс, который может быть обнаружен и охарактеризован на молекулярном и клеточном уровнях еще до формирования анатомического субстрата заболевания. Поэтому сегодня в качестве объекта диагностики и прогностической оценки необходимо рассматривать не только опухоль, но и предшествующие ей этапы биологической эволюции.

В этих условиях представляется закономерным формирование новой концепции, рассматривающей канцерогенез как самостоятельный объект диагностики, стадирования и терапевтического воздействия. В отличие от традиционной макроанатомической модели TNM, концепция «рака без опухоли» и биологического стадирования ориентирована на выявление ранних молекулярно-клеточных изменений, динамический мониторинг их развития и индивидуальную оценку риска прогрессирования заболевания. Такой подход соответствует современным принципам персонализированной медицины и открывает воз-

можности для перехода от реактивной онкологии, основанной на лечении уже сформировавшейся опухоли, к проактивной модели, направленной на предупреждение клинической манифестации заболевания.

Таким образом, будущее онкологического стадирования, вероятно, связано не с постепенным усложнением анатомической классификации TNM, а с переосмыслением самого понятия стадии. Анатомическая распространенность опухоли сохранит значение важной характеристики заболевания, однако станет лишь одним из уровней интегральной оценки. Основу новых систем стадирования составят молекулярные, клеточные, иммунологические и цифровые характеристики канцерогенеза, объединенные в рамках персонализированной модели диагностики и лечения. В этой парадигме TNM следует рассматривать не как окончательную модель описания злокачественного процесса, а как завершающий макроанатомический этап единого биологического континуума развития рака. Именно переход от оценки опухоли к оценке канцерогенеза может стать следующим этапом эволюции клинической онкологии.

Список литературы

1. Brierley J.D. TNM Classification of Malignant Tumours / J.D. Brierly, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – 8th ed. – Oxford: Wiley-Blackwell, 2017. – 272 p.
2. Amin M.B. AJCC Cancer Staging Manual / M.B. Amin, F.L. Greene, S.B. Edge et al. – 8th ed. – New York: Springer, 2017. – 1024 p.
3. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions / D. Hanahan // Cancer Discovery. – 2022. – Vol. 12, №1. – P. 31–46.
4. Vogelstein B. Cancer genome landscapes / B. Vogelstein, N. Papadopoulos, V.E. Velculescu et al. // Science. – 2013. – Vol. 339, №6127. – P. 1546–1558.
5. Alix-Panabières C. Liquid biopsy: from discovery to clinical application / C. Alix-Panabières, K. Pantel // Cancer Discovery. – 2021. – Vol. 11, №4. – P. 858–873.
6. Goodwin S. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies / S. Goodwin, J.D. McPherson, W.R. McCombie // Nature Reviews Genetics. – 2016. – Vol. 17. – P. 333–351.
7. Greaves M. Clonal evolution in cancer / M. Greaves, C.C. Maley // Nature. – 2012. – Vol. 481. – P. 306–313.
8. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations / P.C. Nowell // Science. – 1976. – Vol. 194, № 4260. – P. 23–28.
9. Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2011. – Vol. 144, №5. – P. 646–674.
10. Wan J.C.M. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA / J.C.M. Wan, C. Massie, J. Garcia-Corbacho et al. // Nature Reviews Cancer. – 2017. – Vol. 17. – P. 223–238.
11. Klein C.A. Cancer progression and the invisible phase of metastasis / C.A. Klein // Nature Reviews Cancer. – 2020. – Vol. 20. – P. 681–694.
12. Nowell P.C. Tumor progression: a brief historical perspective / P.C. Nowell // Seminars in Cancer Biology. – 2002. – Vol. 12. – P. 261–266.
13. Gerlinger M. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing / M. Gerlinger, A.J. Rowan, S. Horswell et al. // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366. – P. 883–892.
14. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours // Nature. – 2012. – Vol. 490. – P. 61–70.
15. Perou C.M. Molecular portraits of human breast tumours / C.M. Perou, T. Sørli, M.B. Eisen et al. // Nature. – 2000. – Vol. 406. – P. 747–752.
16. Mok T.S. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma / T.S. Mok, Y.L. Wu, S. Thongprasert et al. // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361. – P. 947–957.
17. Chapman P.B. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation / P.B. Chapman, A. Hauschild, C. Robert et al. // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364. – P. 2507–2516.

18. McGranahan N. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and future / N. McGranahan, C. Swanton // *Cell*. – 2017. – Vol. 168. – P. 613–628.
19. Sleeman J.P. The lymph node as a bridgehead in the metastatic cascade / J.P. Sleeman // *Nature Reviews Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – P. 1–12.
20. Engelhard V.H. Immune cell interactions in the tumor microenvironment / V.H. Engelhard, A.B. Rodriguez, I.S. Mauldin et al. // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 33, №4. – P. 1–15.
21. Bronte V. The spleen in local and systemic regulation of immunity / V. Bronte, M.J. Pitter // *Immunity*. – 2013. – Vol. 39, №5. – P. 806–818.
22. Pereira E.R. The lymph node microenvironment and cancer progression / E.R. Pereira, D. Jones, K. Jung, T.P. Padera // *Cancer Discovery*. – 2015. – Vol. 5. – P. 1–12.
23. Bonenkamp J.J. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 patients / J.J. Bonenkamp, I. Songum, J. Hermans et al. // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 745–748.
24. Songun I. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial / I. Songun, H. Putter, E.M. Kranenbarg et al. // *Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, №5. – P. 439–449.
25. Giuliano A.E. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis / A.E. Giuliano, K.K. Hunt, K.V. Ballman et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 569–575.
26. Donker M. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (AMAROS) / M. Donker, G. van Tienhoven, M.E. Straver et al. // *Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – P. 1303–1310.
27. Galimberti V. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases / V. Galimberti, B.F. Cole, S. Zurrada et al. // *Lancet Oncology*. – 2013. – Vol. 14. – P. 297–305.
28. Darling G.E. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in patients with N0 or N1 NSCLC / G.E. Darling, M.S. Allen, P.A. Decker et al. // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 141. – P. 662–670.
29. Патент № 2835737 C1 Российская Федерация, МПК G01N 1/28, G01N 33/48. Способ определения функционального типа надключичных, подключичных и подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы: заявл. 22.07.2024; опубл. 03.03.2025 / Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кыргалин, В.С. Щекин [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN BLIXXF.
30. Spitzer M.H. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy / M.H. Spitzer, Y. Carmi, N.E. Reticker-Flynn et al. // *Cell*. – 2017. – Vol. 168. – P. 487–502.
31. Darragh L.B. Overcoming resistance to checkpoint blockade immunotherapy / L.B. Darragh, A.J. Oweida, S.D. Karam et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – Article 1754.
32. Lambert A.W. Emerging biological principles of metastasis / A.W. Lambert, D.R. Pattabiraman, R.A. Weinberg // *Cell*. – 2017. – Vol. 168. – P. 670–691.
33. Tomasetti C. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions / C. Tomasetti, B. Vogelstein // *Science*. – 2015. – Vol. 347. – P. 78–81.
34. Hanahan D. Rethinking the foundations of cancer biology / D. Hanahan // *Cancer Discovery*. – 2022. – Vol. 12, №1. – P. 31–46.
35. Quail D.F. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis / D.F. Quail, J.A. Joyce // *Nature Medicine*. – 2013. – Vol. 19. – P. 1423–1437.
36. Ганцев Ш.Х. Патогенез постбиопсийного прогрессирования опухоли / Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кыргалин, К.Ш. Ганцев и др. // *Паллиативная медицина и реабилитация*. – 2026. – №1. – С. 13–18.
37. Tang F. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell / F. Tang, C. Babaciou, Y. Wang et al // *Nature Methods*. – 2009. – Vol. 6. – P. 377–382.
38. Stuart T. Integrative single-cell analysis // T. Stuart, R. Satija // *Nature Reviews Genetics*. – 2019. – Vol. 20. – P. 257–272.
39. Chen F. Spatially resolved transcriptomics in cancer research / F. Chen, J. McGovern, J. M. Zaretsky et al. // *Nature Reviews Cancer*. – 2022. – Vol. 22. – P. 1–18.
40. Tie J. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer / J. Tie, J.D. Cohen, Y. Wang et al. // *Science Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 8. – 346ra92.
41. Horgan D. Digital health and precision medicine: transforming cancer care through data integration / D. Horgan, M. Hackett, C.B. Westphalen et al. // *European Journal of Cancer*. – 2023. – Vol. 185. – P. 1–12.
42. Viswanathan V.S. Towards equitable AI in oncology / V.S. Viswanathan, V. Parmar, A. Madabhushi // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 21. – P. 628–637.
43. Feuerriegel S. Causal machine learning for predicting treatment outcomes / S. Feuerriegel, D. Frauen, V. Melnychuk et al. // *Nature Medicine*. – 2024. – Vol. 30. – P. 958–968.
44. Kourou K. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction / K. Kourou, T.P. Exarchos, K.P. Exarchos et al. // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2023. – Vol. 21. – P. 1–15.
45. van der Laak J. Deep learning in histopathology: the path to clinical translation / J. van der Laak, G. Litjens, F. Ciompi // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27. – P. 775–784.
46. Bi W.L. Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications / W.L. Bi, A. Hosny, M.B. Schabath et al. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2019. – Vol. 69. – P. 127–157.

47. Kzyrgalin Sh.R. New Insight of Oncology: Cancer Concept without Tumor / Sh.R. Kzyrgalin, K.Sh. Gantsev, A.A. Rizvanov, Sh.Kh. Gantsev // Journal of Cancer Research Updates. – 2024. – Vol.13. – P. 6–11.

48. Ганцев Ш.Х. Рак без опухоли: пересечение концепций / Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, Л.Ш. Ганцев и др. // Палиативная медицина и реабилитация. – 2025. – №3. – С. 10–14.

49. Ганцев Ш.Х. Научно-образовательное партнерство как драйвер прогресса в онкологии / Ш.Х. Ганцев, В.М. Тимербулатов, Ш.Р. Кзыргалин, К.Ш. Ганцев и др. // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. – 2025. – №1. – С. 71–80.

50. От онкологической хирургии к концепции «рак без опухоли»: К юбилею профессора Шамиля Ганцева // Поволжский онкологический вестник. – 2026. – Т. 17, №2. – С. 161–162.

References

1. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.

2. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017. 1024 p.

3. Hanahan D. Rethinking the foundations of cancer biology. Cancer Discov. 2022; 12(1): 31-46.

4. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al. Cancer genome landscapes. Science. 2013; 339(6127): 1546-1558.

5. Alix-Panabières C., Pantel K. Liquid biopsy: from discovery to clinical application. Cancer Discov. 2021; 11(4): 858-873.

6. Goodwin S., McPherson J.D., McCombie W.R. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. Nat Rev Genet. 2016; 17: 333-351.

7. Greaves M., Maley C.C. Clonal evolution in cancer. Nature. 2012; 481: 306-313.

8. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976; 194(4260): 23-28.

9. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144(5): 646-674.

10. Wan J.C.M., Massie C., Garcia-Corbacho J., et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. Nat Rev Cancer. 2017; 17: 223-238.

11. Klein C.A. Cancer progression and the invisible phase of metastasis. Nat Rev Cancer. 2020; 20: 681-694.

12. Nowell P.C. Tumor progression: a brief historical perspective. Semin Cancer Biol. 2002; 12: 261-266.

13. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med. 2012; 366: 883-892.

14. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012; 490: 61-70.

15. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406: 747-752.

16. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361: 947-957.

17. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011; 364: 2507-2516.

18. McGranahan N., Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and future. Cell. 2017; 168: 613-628.

19. Sleeman J.P. The lymph node as a bridgehead in the metastatic cascade. Nat Rev Cancer. 2015; 15: 1-12.

20. Engelbard V.H., Rodriguez A.B., Mauldin I.S., et al. Immune cell interactions in the tumor microenvironment. Cancer Cell. 2018; 33(4): 1-15.

21. Bronte V., Pittet M.J. The spleen in local and systemic regulation of immunity. Immunity. 2013; 39(5): 806-818.

22. Pereira E.R., Jones D., Jung K., Padera T.P. The lymph node microenvironment and cancer progression. Cancer Discov. 2015; 5: 1-12.

23. Bonenkamp J.J., Songun I., Hermans J., et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 patients. Lancet. 1995; 345: 745-748.

24. Songun I., Putter H., Kranenbarg E.M., et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol. 2010; 11(5): 439-449.

25. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA. 2011; 305: 569-575.

26. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E., et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (AMAROS). Lancet Oncol. 2014; 15: 1303-1310.

27. Galimberti V., Cole B.F., Zurrida S., et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases. Lancet Oncol. 2013; 14: 297-305.

28. Darling G.E., Allen M.S., Decker P.A., et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in patients with N0 or N1 NSCLC. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011; 141: 662-670.

29. [Gantsev Sh.Kh., Kzyrgalin Sh.R., Shchekin V.S., et al. Method for determining functional type of supraclavicular, subclavian and axillary lymph nodes in breast cancer. Russian Federation Patent No. 2835737 C1. IPC G01N 1/28, G01N 33/48. Filed 22 Jul 2024; published 03 Mar 2025 (In Russ)].

30. Spitzer M.H., Carmi Y., Reticker-Flynn N.E., et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. Cell. 2017; 168: 487-502.

31. Darragh L.B., Oweida A.J., Karam S.D. Overcoming resistance to checkpoint blockade immunotherapy. *Front Immunol.* 2018; 9: 1754.
32. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* 2017; 168: 670-691.
33. Tomasetti C., Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science.* 2015; 347: 78-81.
34. Hanahan D. Rethinking the foundations of cancer biology. *Cancer Discovery.* 2022; 12(1): 31-46.
35. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 2013; 19: 1423-1437.
36. [Gantsev Sh.Kh., Kzyrgalin Sh.R., Gantsev K.Sh., et al. Pathogenesis of post-biopsy tumor progression. *Palliativ Med Rehabil.* 2026;(1):13–18. (In Russ)].
37. Tang F., Barbacioru C., Wang Y., et al. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Nat Methods.* 2009; 6: 377-382.
38. Stuart T., Satija R. Integrative single-cell analysis. *Nat Rev Genet.* 2019; 20: 257-272.
39. Chen F., McGovern J., Zaretsky J.M., et al. Spatially resolved transcriptomics in cancer research. *Nat Rev Cancer.* 2022; 22: 1-18.
40. Tie J., Cohen J.D., Wang Y., et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016; 8: 346ra92.
41. Horgan D., Hackett M., Westphalen C.B., et al. Digital health and precision medicine: transforming cancer care through data integration. *Eur J Cancer.* 2023; 185: 1-12.
42. Viswanathan V.S., Parmar V., Madabhushi A. Towards equitable AI in oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024; 21: 628-637.
43. Feuerriegel S., Frauen D., Melnychuk V., et al. Causal machine learning for predicting treatment outcomes. *Nat Med.* 2024; 30: 958-968.
44. Kourou K., Exarchos T.P., Exarchos K.P., et al. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J.* 2023; 21: 1-15.
45. van der Laak J., Litjens G., Ciompi F. Deep learning in histopathology: the path to clinical translation. *Nat Med.* 2021; 27: 775-784.
46. Bi W.L., Hosny A., Schabath M.B., et al. Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 127-157.
47. Kzyrgalin Sh.R., Gantsev K.Sh., Rizvanov A.A., Gantsev Sh.Kh. New insight of oncology: cancer concept without tumor. *J Cancer Res Updates.* 2024; 13: 6-11. Doi: 10.30683/1929-2279.2024.13.02.
48. [Gantsev Sh.Kh., Kzyrgalin Sh.R., Gantsev K.Sh., et al. Cancer without tumor: intersection of concepts. *Palliativ Med Rehabil.* 2025; (3): 10–14. (In Russ)].
49. [Scientific-educational partnership as a driver of progress in oncology / Gantsev Sh.Kh., Timerbulatov V.M., Kzyrgalin Sh.R., Gantsev K.Sh., Balykina A.E., Ableev R.I. *Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan.* 2025; (1): 71-80. doi:10.24412/1728-5283-2025-1-71-80. (In Russ)].
50. [From oncologic surgery to the concept «cancer without tumor»: on the anniversary of Professor Shamil Gantsev. *Privolzhsky Oncol Vestn.* 2026; 17(2): 161-162. (In Russ)].