ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Ежеквартальный тематический журнал

Практическая ОНКОЛОГИЯ

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ



Т. 27, №3, 2026

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® ТОМ 27, №3, 2026

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

СОДЕРЖАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА
Ф.В. Моисеенко 287

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ
И.И. Алиев, Д.А. Ивлев, Г.А. Шарыгин, М.Н. Правосуд, М.А. Колодяжный, Л.О. Ковалевский, А.И. Казанцев 301

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Т.М. Шарабура, Т.Н. Бочкарева 316

РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
А.Ю. Навматуля, А.И. Кузнецов, М.В. Гребенкина, Ф.Р. Альмухаметова, Н.А. Доманский, А.С. Лисицын, В.М. Моисеенко 331

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА
Д.А. Барсова, Ф.В. Моисеенко 340

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ И АНАЛИЗ цоДНК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: РОЛЬ В ОЦЕНКЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
К.В. Огданская, С.С. Миракян, М.Ю. Вальков 355

ЭВОЛЮЦИЯ И ТРАНСФОРМАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАДИРОВАНИЯ В ЭПОХУ ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
Ш.Х. Ганцев 362

ВЛИЯНИЕ РАДИКАЛЬНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ЗАБРЮШИННОЙ САРКОМОЙ
М.С. Молчанов, В.В. Егоренков, К.А. Андрейчук, Е.В. Кулешова, В.М. Моисеенко 373

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ОДНОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
А.Ю. Навматуля, В.А. Чубенко, Ф.В. Моисеенко, М.В. Гребенкина, Ф.Р. Альмухаметова, А.И. Кузнецов, К.В. Шелехова, Е.М. Зыков, А.А. Аванесян, Н.М. Волков, В.В. Егоренков, В.М. Моисеенко 381

ЧРЕСКОЖНАЯ КРИОАБЛЯЦИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЛЕГКИХ: МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Н.А. Петров, Е.Г. Шачинов, О.В. Федун, А.И. Авраменко, Ю.В. Дурандина, В.В. Егоренков, В.М. Моисеенко 397

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО АЦИДОЗА ГИДРОКАРБОНАТОМ НАТРИЯ *IN VITRO* И *IN VIVO* НА МОДЕЛИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ МЫШИ СТ26
А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.С. Бурдаков, Н.А. Верлов, В.М. Моисеенко 412

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПО ДАННЫМ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ИМЕНИ Н.П. НАПАЛКОВА, 2017–2025 ГГ.
Н.Х. Абдулоева, В.А. Чубенко, А.С. Жабина, Ф.В. Моисеенко, К.В. Шелехова, Е.М. Бит-Сава, В.В. Егоренков, Н.М. Волков, А.А. Богданов, Н.В. Левченко, К.Н. Казакова, В.М. Моисеенко 421

Редакционная коллегия журнала:
Главный редактор – В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
Зам. главного редактора – С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор (Москва)
Ответственный секретарь – Н.Х. Абдулоева, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии:
А.А. Богданов, к.ф.-м.н. (Санкт-Петербург)
Н.М. Волков, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Ш.Х. Ганцев, д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Башкортостан (Уфа)
Н.В. Деньгина, к.м.н. (Ульяновск)
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
С.Я. Максимов, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ф.В. Моисеенко, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Решетов, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
В.А. Чубенко, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Журнал учрежден ООО «Центр ТОММ», директор *Д.В. Пеховский*

Журнал основан в 2000 г.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-55020 от 14.08.2013 г.

Электронная версия журнала на сайте: http://www.practical-oncology.ru

Адрес для переписки: 198215, Санкт-Петербург, Бульвар Новаторов, д. 84/2 – 28. ООО «Центр ТОММ»

Отпечатано в типографии ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 14.09.2026.
Тираж 1000 экз. Объем 18,5 п.л.

Распространяется по подписке.
Подписной индекс АО «Почта России»: ПБ246

© Ф.В. Моисеенко, 2026
УДК 616.3-006.6-092
ББК 55.694.133.3-1
DOI: 10.31917/2703287

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Ф.В. Моисеенко

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

[3] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии (Санкт-Петербург, Россия)

[4] Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

MODERN ASPECTS OF THE ETIOPATHOGENESIS, PRIMARY PREVENTION, AND EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

***Ф.В. Моисеенко*[1,2,3,4]**
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

***F.V. Moiseenko*[1,2,3,4]**
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy department; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation; Professor of the Department of Oncology.
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya ul., 68a.

В данной статье обобщены современные представления об этиопатогенезе колоректального рака, включающие наследственную предрасположенность, последовательность «аденома – карцинома», зубчатый путь канцерогенеза, воспаление, метаболические нарушения и взаимодействие кишечной микробиоты с организмом хозяина. Рассмотрены модифицируемые факторы риска и меры первичной профилактики: отказ от курения, коррекция питания, достаточное потребление пищевых волокон и регулярная физическая активность. Отдельное внимание уделено химиопрофилактике, различиям доказательной базы в популяциях среднего, промежуточного и высокого риска, а также профилактике при синдроме Линча. Представлены принципы вторичной профилактики и ранней диагностики с учетом семейного анамнеза и наследственных синдромов. Подчеркнуто, что выбор программы скрининга и лекарственной профилактики должен основываться на индивидуальной оценке риска и соотношения ожидаемой пользы и возможного вреда.

Ключевые слова: *колоректальный рак, этиопатогенез, факторы риска, первичная профилактика, аспирин, скрининг, ранняя диагностика, синдром Линча.*

This chapter summarizes current concepts in the etiopathogenesis of colorectal cancer, including hereditary susceptibility, the adenoma–carcinoma sequence, the serrated neoplasia pathway, inflammation, metabolic disturbances, and host–gut microbiota interactions. Modifiable risk factors and primary prevention measures are reviewed, including smoking cessation, dietary modification, adequate fiber intake, and regular physical activity. Particular attention is given to chemoprevention with aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, differences in the evidence across average-, intermediate-, and high-risk populations, and prevention in Lynch syndrome. The principles of secondary prevention and early detection are discussed with regard to family history and hereditary cancer syndromes. Screening and pharmacological prevention strategies should be selected on the basis of individualized risk assessment and a careful balance of expected benefits and potential harms.

Key words: *colorectal cancer, etiopathogenesis, risk factors, primary prevention, aspirin, screening, early detection, Lynch syndrome.*

Введение

Опухоли толстого кишечника принадлежат к числу наиболее часто встречающихся у взрослого населения развитых стран. Характерной эпидемиологической особенностью заболевания является изменение его частоты в популяциях на фоне повышения уровня жизни и «вестернизации» образа жизни. Среди основных факторов, изменяющихся с повышением уровня жизни, можно отметить снижение активности, повышение потребления переработанных продуктов. В качестве примера можно привести результаты исследования частоты различных видов рака у этнических японцев, переселившихся на Гавайи [1]. При сравнении частоты различных опухолей с населением Японии было показано, что миграция приводила к снижению частоты рака шейки матки, желудка, печени, но способствовала повышению частоты других опухолей, в частности колоректального рака. Тут требуется оговорить, что в рамках подобных работ сравнение обычно производится между жителями конкретной страны, мигрантами первого поколения и их потомками, поэтому происходящее в последующих поколениях подтверждает роль образа жизни как решающего фактора смещения рисков. Данные наблюдения позволяют обратить внимание на крайне высокое значение изменяемых факторов для возникновения рака толстой кишки, чем и определяется важность мероприятий, направленных на профилактику этого заболевания.

Факторы и механизмы этиопатогенеза

Финальным этапом адаптации клеток к измененным условиям, а также накопления на этом фоне молекулярных нарушений можно считать их трансформацию в опухолевое состояние. Опухоли толстой кишки, как и все злокачественные опухоли вообще, имеют в основе своего происхождения накопление генетических нарушений [2]. Появление этих нарушений является следствием взаимодействия организма человека и различных факторов внешней среды; в частности это относится к геному конкретного больного и его наследственным особенностям. Генетический аппарат в зависимости от ряда своих особенностей может делать клетки устойчивыми к воздействию внешних факторов, а может и не давать им такие свойства. Основываясь на устойчивости клеток к внешним воздействиям, можно выделить три непропорциональные по наполнению группы злокачественных новообразований.

Первая – это опухоли, связанные с наследственными генетическими нарушениями, которые приводят к накоплению мутаций в клетках и практически не зависят от внешних факторов. В данной группе патогенез опухолей основан на наличии генетического нарушения в одном из аллелей генов, чаще всего механизме накопления репарации молекулярных нарушений, что делает систему уязвимой для второго нарушения, вероятность и частота возникновения которого достаточно велика даже в молодом возрасте. В этой ситуации канцерогенез начинается практически независимо от внешних факторов.

Две другие группы – спорадические и семейные опухоли, соответственно составляющие 70% и 20%. Они, напротив, в большей степени связаны с воздействием окружающей среды. И с точки зрения связи с наследственными факторами рак толстой кишки во многом является уникальным видом солидных опухолей. Так, наличие семейного анамнеза зафиксировано более чем в четверти случаев рака толстой кишки.

Наследственные синдромы, ассоциированные с колоректальным раком, были исторически разделены на полипозные (adenomatous, hamartomatous, mixed and serrated) и неполипозные, в основном на основании присутствия в толстом кишечнике полипов [3–6]. Но лишь около 5% всех опухолей толстой кишки и только 25% от опухолей с явным наследственным анамнезом могут быть отнесены к точно определенным наследственным синдромам. Большинство этих ситуаций связаны с полипозными синдромами, наследуемыми доминантно или рецессивно, а меньшая часть – с редкими синдромами, ассоциированными со многими опухолями. Одним из наиболее частых клинических синдромов, ассоциированных с полипозом, является синдром Линча. Он встречается в 3% от всех опухолей толстой кишки и связан с нарушением системы репарации неспаренных оснований за счет мутаций непосредственно в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* или в генах, определяющих транскрипционные механизмы активации (делеция *EPCAM* или гиперметилирование *MLH1*). Упомянем и о наследственном аденоматозном полипозе, выявляемом в 1% случаев – он вызван гетерозиготной мутацией в гене *APC*. Менее чем в 1% случаев диагностируются *MUTYH*-ассоциированный полипоз, биалельная мутация в гене *MUTYH*, подавляющая мутагенез за счет восстановления некоторых видов мутаций, а также более редкие *NTHL1* и *POLE/POLD*-ассоциированные синдромы. Среди наследственных мультиопухолевых синдромов, ассоциированных с возникновением колоректального рака, описаны синдром гамартомных опухолей, обусловленный мутацией гена *PTEN* (или *PTEN*-ассоциированный синдром гамартомных опухолей) и синдром Ли-Фраумени. Применительно к патогенезу колоректального рака эти синдромы, различные по своим характеристикам, объединяет наличие врожденного молекулярного нарушения, которое повышает вероятность появления последующих нарушений в том или ином пути канцерогенеза на фоне влияния внешних факторов.

Остальные опухоли, возникающие в семьях с отягощенным онкологическим анамнезом, принято называть семейными. Повышение риска возникновения той или иной опухоли связывают с одновремен-

ным наследованием нескольких аллелей, обычных для общей популяции и потенциально связанных с повышением риска [7]. Конкретно для колоректальных опухолей идентифицировано более 100 частых локусов с невысоким риском. Среди них, например, 8q24.21, 10q22.3, 12p13.13 и 15q13.3, ассоциированные с увеличением риска в 1,04–1,23 раза [8–10]. Носительство каждого из этих вариантов по отдельности существенно не влияет на риск, в то время как одновременное наличие нескольких факторов уже может существенно повысить вероятность возникновения опухоли. Примечательно, что для некоторых генов, локализованных в описанных выше локусах, идентифицирована и их патогенетическая роль. Например, для компонентов сигнального пути трансформирующего фактора роста β (TGF-β), который включает GREM1, SMAD3, SMAD7, SMAD9, BMP2, BMP4 и RHPN2 [11]. Так сигнальный каскад TGF-β может участвовать в патогенезе опухолей, ибо его нормальная биологическая функция связана с пролиферацией, дифференциацией, миграцией и апоптозом. Кроме того, экспрессионная сигнатура TGF-β выявлена при четвертом подтипе опухолей толстой кишки, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом (CMS) [12, 13]. Совокупный риск, обусловленный наследованием нескольких низкорисковых аллелей, может оцениваться с помощью полигенных шкал риска (polygenic risk scores, PRS). Более половины из всех случаев колоректального рака, наблюдаемых в семьях с повышенным риском, могут быть связаны с редкими моногенными вариантами высокого риска [14]. Основной проблемой определения роли этих изменений в возникновении опухолей является подбор когорты для их валидации. Тем не менее на настоящий момент идентифицировано несколько редких вариантов, подтвержденных в нескольких исследованиях. Среди них, например, *GALTN12* (11 семей), *BUB1* (6 семей), *RPS20* и AXIN2 (по 3 семьи). К дополнительным генам-кандидатам относятся *FAN1* (3 семьи), *LRP6* (2 семьи), *SETD6* и *MCM9* (по 1 семье).

Наиболее частым видом опухолей толстого кишечника является спорадический, в большей степени связанный с воздействием внешних факторов на слизистую оболочку толстого кишечника, а не с ее генетическим аппаратом. Принято считать, что колоректальный рак возникает в стволовых клетках эпителия толстой кишки, находящихся в криптах слизистой. Находясь в измененных условиях, эти клетки претерпевают последовательные генетические и эпигенетические изменения, заключающиеся в постепенной инактивации генов опухолевых супрессоров и активации онкогенов. Данные изменения приводят к смещению баланса в сторону пролиферации, происходит формирование неполноценной крипты. Эта патологическая структура, представляющая собой предшественника структуры неопластической; для рака толстой кишки – полип. До недавнего времени было принято считать, что в этом участвуют два основных механизма: чаще всего (70–80%) это последовательность «аденома – карцинома», также называемая каскадом геномной нестабильности (chromosomal instability pathway) или классическим путем, – и путь зубчатого канцерогенеза (serrated neoplasia), встречающийся в 10–20% [15]. Первый путь впервые был определен E.R. Fearon и B. Vogelstein в 1990 году и установил роль аденомы как прямого предшественника колоректального рака. Согласно этой модели, аденоматозный полип (обычно размером до 1 см с тубулярной или тубулярно-ворсинчатой гистологией) претерпевает постепенное прогрессирование. Этот процесс на фоне кумулятивного накопления генетических и эпигенетических нарушений приводит к формированию прогрессирующей аденомы, которая уже имеет больший размер – более 1 см, а также ворсинчатую гистологическую структуру. Как было показано в работе B. Vogelstein, ключевым событием, приводящим к возникновению аденомы, является генетическое или эпигенетическое подавление функции гена опухолевого супрессора *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), на фоне чего происходит активация гена *KRAS* (Kirsten rat sarcoma oncogene) и инактивация других опухолевых супрессоров – в частности, *p53* (*TP53*) [16, 17].

Вторым по частоте механизмом возникновения ненаследственных опухолей является происхождение из зубчатого полипа, представленного такими основными видами, как гиперпластический полип (HP), сидячая зубчатая аденома/полип (SSA/P), традиционная зубчатая аденома (TSA) и ранее выделявшиеся в отдельную категорию смешанные полипы (MP) [18]. В свою очередь, идентифицировано два пути развития зубчатых полипов через сидячий и традиционный зубчатый пути [19]. Первый обычно наблюдается в проксимальных отделах толстой кишки и инициируется появлением мутации *BRAF*. Это приводит к постоянной активации сигнального каскада митоген-активированной протеинкиназы, что в свою очередь провоцирует пролиферацию клеток. Таким образом, нормальная слизистая оболочка трансформируется в гиперплатический полип. Следующим этапом является переход в сидячую зубчатую аденому/сидячий зубчатый полип, происходящий за счет метилирования опухолевого супрессора *p16* и гена, кодирующего инсулиноподобный фактор роста – связанный протеин 7 (IGFBP7). Прогрессирование в дисплазию может опосредоваться метилированием *MLH1*, и тогда опухоль приобретает фенотип *BRAF+MSI*-high, а может реализоваться и в других генах – тогда финальная опухоль приобретает *BRAF*-мутированный, *CIMP*-высокий или MSS-фенотип.

Традиционный путь зубчатого полипа обычно встречается в дистальных отделах и прямой кишке. Механизм малигнизации основан на появлении мутаций *KRAS* и *BRAF* непосредственно в клетках

нормальной слизистой. Эти изменения вместе с изменением профиля метилирования и другими эпигенетическими изменениями приводит к злокачественной трансформации через традиционную зубчатую аденому, дисплазию высокой степени и в конечном итоге – зубчатую аденокарциному.

На фоне столь детального изучения факторов риска развития колоректального рака и практически пошагового понимания механизмов, которые приводят к приобретению стволовыми клетками слизистой оболочки толстой кишки опухолевых свойств, данные о причинах, приводящих к этим изменениям, выглядят довольно скромно. Здесь необходимо сделать отступление исторического характера. Сходство и различие между злокачественными опухолями и хроническим воспалением обсуждались еще в XIX в.. В 1863 г. немецкий патолог Рудольф Вирхов (Rudolf Ludwig Karl Virchow) впервые описал иммунокомпетентные клетки, инфильтрирующие опухоль, и предположил, что активный иммунный ответ влияет на течение опухолевого процесса [20]. Затем в 1915 г. патолог из Японии Катсусабуро Ямагива (Yamagiwa Katsusaburō) на основании открытия Вирхова доказал, что искусственно индуцированное воспаление приводит к формированию опухолей у экспериментальных животных. В дальнейшем в течение всего XX столетия было получено немало доказательств связи воспаления и опухолей. В частности, было показано, что подавление воспаления нестероидными противовоспалительными препаратами может подавлять также и опухолевый рост [21]. На фоне этих открытий Гарольд Ф. Дворак (Harold F. Dvorak) удачно сравнил опухоли с «незаживающими ранами», сопоставляя биологические процессы в опухоли с аналогичными процессами при заживлении [22, 23].

Как уже отмечалось, преобладание наследственного компонента описано только для небольшой доли опухолей – не более 10%, в то время как их бóльшая часть является следствием длительного взаимодействия внешних факторов и продуктов генетического аппарата, имеющего индивидуальные особенности. Реакцией на большинство внешних воздействий или самим этим воздействием является воспаление. Его причиной могут быть как инфекционные агенты, так и хроническое состояние, индуцированное аутоиммунным процессом. Сразу в двух исследованиях было показано, что у больных с язвенным колитом происходит экспансия клона с мутационными изменениями в генах, связанных с интерлейкином-17A, которые определяют резистентность к воспалительному повреждению, в то время как подобные изменения не выявляются в опухолевых клетках, что заставляет предположить негативную селекцию [24, 25]. Тем не менее внешние факторы являются наиболее частыми, хотя и наиболее слабыми факторами, вызывающими воспаление. Так, доказано повышение риска многих злокачественных опухолей на фоне многих пищевых и жизненных привычек, связанных с нарушением липидного обмена и ожирением [26]. Одним из наиболее важных и, главное, изменяемых факторов является потребление переработанной пищи, которая составляет 60-70% всех потребляемых взрослыми и детьми калорий. Эти напитки и перекусы, производимые промышленным способом, содержат для улучшения вкусовых свойств высокоочищенные жиры, масла и сахара. В одном из исследований последних лет показана связь между их употреблением и возникновением злокачественных опухолей – в частности, рака предстательной железы.

Возможными механизмами поддержания хронического воспаления у этой группы пациентов, индуцированными ожирением и диетой с высоким содержанием жиров, являются дисбиоз и нарушение проницаемости стенки толстой кишки [27]. Так, было показано, что избыточное потребление фруктозы вызывает ухудшение барьерной функции и «просачивание» продуктов жизнедеятельности и разрушения микробиома в кровяное русло, что и является фактором сенсибилизации.

Кроме вышеописанных факторов взаимодействия с метаорганизмом и внешней средой, воспалительные изменения могут появляться и на фоне старения организма самого по себе [28, 29]. Кроме того, в некоторых крупных исследованиях было показано увеличение числа клонов нормальных клеток с наличием потенциально онкогенных мутаций, что также повышает вероятность онкогенной трансформации при равных прочих условиях [30, 31]. Результаты трансляционных исследований подтверждаются и эпидемиологическими данными о том, что группой, наиболее подверженной спорадическому раку толстой кишки, являются люди старшего возраста. Так, показано, что вероятность возникновения злокачественных опухолей практически в 2 раза выше для людей старше 60 лет [32]. Крайне интересны наблюдения о том, что и для старения, и для рака характерно накопление нарушений с течением времени. Вообще, несмотря на то, что эти процессы являются разнонаправленными – старение характеризуется снижением функций, а рак, наоборот, гиперпролиферацией клеток, – многие их черты схожи: например, эпигенетические изменения, нарушение коммуникации между клетками, изменение функции митохондрий и клеточное старение [33]. Немаловажно, что патогенез обоих процессов тесно связан с воспалением [34, 35]. В качестве примера можно привести результаты исследований, показавших, что «стареющие клетки» (senescent cells), которые накапливаются в организме в течение жизни, выделяют вещества, стимулирующие воспаление, – так называемый фенотип, ассоциированный со старением IL-6 и IL-8 [28, 29].

Каким же образом, воспаление индуцирует вышеописанные патогенетические пути?

Активированные клетки, принимающие участие в инициации или поддержании воспаления, например, макрофаги и нейтрофилы, являются источником активных форм кислорода (reactive oxygen species; ROS) и реактивных производных азота (reactive nitrogen intermediates; RNIs), которые могут индуцировать повреждение ДНК и геномную нестабильность за счет повышения их концентрации внутри опухолевых клеток [36]. Такой мутагенез, индуцированный воспалением, описан для нескольких важных опухолеассоциированных генов – например, для генов, участвующих в репарации неспаренных оснований или *TP53*. Кроме того, некоторые вещества (например бактериальный генотоксин колибактин), как показано в исследованиях *in vivo*, может алкилировать ДНК, что также повышает вероятность развития колоректального рака [37]. Тем не менее нельзя однозначно говорить о том, что воспалительный элемент всегда первичен, что доказывают иные серии исследований, проведенных как *in vivo*, так и *in vitro*. В них было продемонстрировано, что потеря гена *APC* индуцирует воспаление за счет разрушения и компрометирования функции эпителиального барьера, активации IL-23 – синтезирующих миелоидных клеток, – и экспансии IL-17, продуцирующих Т-лимфоциты [38].

Таким образом, многие факторы, с которыми организм сталкивается в течение жизни, например, вредные привычки – употребление продуктов горения табака и алкоголя, питание (в первую очередь, высокопереработанная, высококаллорийная, жирная пища), низкая физическая нагрузка и ожирение, – на определенном этапе провоцируют канцерогенез через длительно присутствующее локальное или системное воспаление.

Важнейшие направления профилактики колоректального рака

В этой ситуации как никогда важнен комплекс мероприятий, направленный на предотвращение возникновения злокачественных опухолей – профилактика. Профилактика может носить первичный или вторичный характер; в первом случае речь чаще всего идет об устранении или уменьшении воздействия факторов риска (и наоборот – усилении защитных факторов), ко второму обычно относят скрининг.

Надо подчеркнуть, что большинство мероприятий первичной профилактики включают изменения образа жизни и повседневных привычек, выраженность которых оценить крайне затруднительно. Поэтому большинство из них носит общий характер. Вторым моментом в первичной профилактике колоректального рака является то, что большинство этих «активностей» направлены на снижение системного или локального воспаления, которое в большинстве случаев участвует в инициации опухолевой трансформации. В качестве примера системно изученных факторов можно упомянуть отказ от курения, который в двадцатилетней перспективе приводит к снижению риска возникновения опухолей в целом и колоректального рака в частности на 50% [39]. Другим примером с подобным действием может быть модификация диеты за счет снижения потребления жиров и повышения объема клетчатки, что приводит к усилению бутирогенной активности кишечной микрофлоры [40]. Высокое потребление фруктов и овощей, богатых клетчаткой, позволяет снизить риск колоректального рака примерно на 50% [41, 42]. Даже 10 грамм клетчатки в сутки снижают риск заболевания на 10% [43, 44]. Можно предположить, что клетчатка является основным фактором, влияющим на минимизацию риска рака кишечника.

Еще одной важной проблемой, уже давно занимавшей исследователей, является связь между употреблением алкоголя и опасностью заболевания колоректальным раком: доказано, что при употреблении более 14 порций алкоголя в неделю риск возникновения опухоли кишечника повышается на 25% вследствие генотоксического действия ацетальдегида и изменений микробиоты [45]. Очень важно, что для алкогольных напитков существует альтернативный механизм воздействия на канцерогенез. Так, продукты метаболизма алкоголя (в частности, ацетальдегид) повреждают ДНК и негативно влияют на кишечную флору, повышая таким образом вероятность формирования предраковых полипов [46, 47].

Можно сделать вывод, что меры по нормализации образа жизни в совокупности уменьшают системное и локальное воспаление, метаболическую стимуляцию пролиферации и повреждения ДНК, однако численные оценки отдельных диетических и иных оздоровительных эффектов неоднородны и не должны интерпретироваться как простое суммирование снижения риска.

Помимо поддержания нормальной массы тела, в профилактике заболеваемости играет крайне важную роль и регулярная физическая активность – не менее 150–300 минут умеренной нагрузки в неделю. Вообще, физическая активность является одним из наиболее эффективных методов профилактики многих опухолей, в том числе и опухолей толстого кишечника. Так, в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях было показано снижение риска на 13% для мужчин и 14% у женщин при достижении целевых показателей интенсивности. При этом использовался специальный показатель, помогающий оценить общую интенсивность и продолжительность физической активности – метаболический эквивалент задачи (metabolic Equivalent of task, MET). Он показывает, во сколько раз чья-либо физическая активность интенсивнее, чем расход энергии в состоянии покоя. Итак, 7,5 MET-часов/неделю соответствуют 150 минутам умеренно-интенсивной физической нагрузки, которая и приводит к снижению риска колоректального рака [48]. Любопытно, что повышение уровня актив-

ности до 15 MET, что соответствует тремстам минутам умеренной физической активности в неделю, или даже до 30-MET, снижало риск возникновения опухолей все сильнее [49].

Реализация эффекта физической активности происходит через несколько механизмов, важнейшие из которых – снижение воспаления, улучшение функции иммунной системы, а также активация полезных эпигенетических изменений. Снижение уровня хронического воспаления на фоне физической активности происходит за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов – IL-6, TNF-α, IL-1β, которые, в свою очередь, усиливают экспрессию циклооксигеназы COX-2 – стимулятора выделения простагландинов и одного из активаторов сигнального каскада Wnt/β-catenin pathway [50–52]. Физическая активность подавляет выделение провоспалительных цитокинов, но одновременно и усиливает выделение молекул противовоспалительных – например, интерлейкина IL-10, который снижает уровень системного воспаления (в частности, взаимодействуя с NF-kB) [53, 54]. Физическая активность запускает различные молекулярные взаимодействия, но наиболее вероятным механизмом, через который она снижает вероятность возникновения опухолей, считается влияние на гормональные каскады. Среди них наиболее изученными является метаболическая регуляция через каскад инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), лептин и грелин. Так, активация IGF-1 запускает уже упоминавшиеся сигнальные каскады PI3K/Akt и Ras/MAPK, которые, в свою очередь, отвечают за рост, деление и выживание. Гиперактивация этих каскадов, возникающая на фоне избыточной активности IGF-1, может приводить к неконтролируемой пролиферации и резистентности к апоптозу [55–57].

Отдельным видом первичной профилактики является химиопрофилактика, результат которой был зафиксирован в нескольких исследованиях. Некоторые из них были проведены на группах с промежуточным и высоким риском, что представляет особенный интерес. Детальное описания принципа разделения на группы представлено ниже, в разделе, посвященном скринингу. По результатам же проведенных исследований выяснилось, что наибольшей доказательной базой обладают аспирин и некоторые другие нестероидные противовоспалительные средства.

Среди возможных механизмов, через которые аспирин реализует свое защитное действие, в литературе упоминаются иммуномодулирующий эффект за счет усиления противоопухолевого иммунного ответа; регуляции клеточного метаболизма (в частности, обмена глюкозы за счет блокирования гликолиза через снижение экспрессии *H19* и PDK1, а также транспортеров глюкозы – GLUT1, активации AMP-активируемой протеинкиназы – основного регулятора клеточного энергетического баланса); противовоспалительного действия через воздействие на COX2; и наконец за счет взаимодействия с тромбоцитами и клеточным звеном коагуляции через COX-2 и тромбоксан A2 [62–66].

Профилактическое действие аспирина было изучено во многих работах в клинических условиях. В крупном наблюдательном исследовании, проведенном в Норвегии, была изучена связь между использованием низких доз аспирина и риском колоректального рака. В исследование были включены жители Норвегии старше 50 лет [67]. Исследование показало, что применение низких доз аспирина ассоциировано со снижением риска при среднем сроке наблюдения 10,9 лет с ОР 0,87. Данные наблюдения легли в основу рекомендаций по применению аспирина в профилактике колоректального рака.

Тем не менее в последнем метаанализе, включившем 10 исследований с участием 124 000 пациентов Кокрейновской базы данных, показано, что при включении пациентов с промежуточным риском колоректального рака аспирин не влияет на заболеваемость в течение первых 5–10 лет наблюдения, а первые сигналы о его влиянии появляются при наблюдении в течение 10–15 лет в виде снижения риска до 0,95. Еще более выраженное снижение фиксировалось при сроке наблюдения >15 лет – до 0,78, но столь долгосрочное наблюдение проводилось далеко не во всех исследованиях, включенных в метаанализ изначально [68].

Кроме длительности приема, фактором, влияющим на выраженность снижения риска, может быть и возраст. В исследовании, посвященном применению профилактического аспирину у людей старшей возрастной группы и включившем 94 000 пациентов, начало приема в возрасте до 70 лет сопровождалось значимым снижением риска (ОР=0,80), в то время как более позднее начало приема к подобному эффекту не приводило (ОР=0,92).

Наконец, последним из факторов, которые могут влиять на целесообразность профилактики при помощи аспирина, является сам риск возникновения КРР. К высокому риску относятся выраженный семейный анамнез без синдрома Линча, перенесенные аденомы, перенесенный ранее КРР, семейный аденоматозный полипоз и другие полипозы, возраст ≥60–70 лет без наследственного синдрома. Но из всего этого перечня убедительные данные по профилактическому приему аспирина есть только о носителях синдрома Линча. В исследовании CAPP2 было показано отсроченное снижение риска КРР после приема аспирина 600 мг/сут не менее двух лет [69]. При десятилетнем наблюдении ОР составило 0,65 в анализе всех рандомизированных участников и 0,56 среди соблюдавших лечение.

На фоне вышеописанных особенностей образа жизни современного человека сахарный диабет II типа в течение многих лет превращался в довольно частое заболевание, а влияние терапии сахарного

диабета было изучено с точки зрения вероятности возникновения колоректального рака. В пилотном метаанализе, включившем результаты пяти исследований (общее число участников в 108 000 пациентов с сахарным диабетом II типа) было показано, что применение метформина приводит к значимому снижению риска возникновения образований толстой кишки (ОР=0,63 [95%ДИ 0,50–0,79], p<0,001) [70]. Следующий существенный шаг в том же направлении был сделан при появлении и начале широкого использования ингибиторов SGLT. В последнее по хронологии исследование было включено более 300 000 больных, получавших ингибиторы SGLT, или монотерапию метформином, или комбинацию этих препаратов. В итоге было показано, что SGLT независимо от метформина снижают риск левосторонних опухолей толстой кишки, в то время как на вероятность правосторонних опухолей не влияют [71].

Похожий эффект могут давать и другие препараты: гормональные контрацептивы у женщин, статины и некоторые другие вещества и добавки растительного происхождения [72–74]. Однако их действие в настоящее время однозначно не доказано.

Таким образом, химиопрофилактика КРР наиболее изучена для аспирина: его защитный эффект реализуется через противовоспалительное, метаболическое, иммуномодулирующее и антиагрегантное действие [58–66], развивается преимущественно после длительного приема и убедительно доказан главным образом при синдроме Линча (CAPP2: ОР 0,65) [67–69]. Метформин и ингибиторы SGLT2 ассоциированы со снижением риска КРР у больных сахарным диабетом, но данных, имеющихся сегодня в распоряжении специалистов, недостаточно для их назначения исключительно с профилактической целью. Эффективность статинов, гормональных контрацептивов и растительных добавок также не доказана [72–74]. Решение о приеме аспирина тем или иным пациентом с учетом риска кровотечений должно быть индивидуальным.

К сожалению, несмотря на бурное развитие методов противоопухолевого лечения, основанных за активации или взаимодействии с иммунной системой, до настоящего момент ни один из этих методов не продемонстрировал эффективности в профилактике опухолей. В качестве примера можно привести исследование ниволумаба у здоровых носителей синдрома Линча, которое было прекращено после включения трех первых пациентов в связи с отсутствием сигналов эффективности. Вторым негативным примером является применение вакцины, содержавшей 209 пептидов, полученных при сдвиге рамки считывания и характерных для MSI/dMMR статуса. В исследовании Ib/II стадии у 45 носителей синдрома Линча, несмотря на формирование специфического Т-клеточного имуннитета, сохранявшегося в течение года у 85% участников, желательный результат все же не удалось достичь. Применение вакцины не позволило достичь доказанного уменьшения числа аденом или рака [75].

Поэтому основным методом вторичной профилактики является скрининг колоректального рака. Правильно организованный скрининг – наиболее эффективная и доказанная мера, поскольку позволяет не только выявлять ранний рак, но и предотвращать его посредством удаления предраковых полипов. Возможность относительно безопасного и дешевого, но все же достаточно радикального устранения предракового состояния делает этот подход одним из наиболее оправданных в масштабах популяции страны методов профилактики. Обобщенные данные большого числа крупных исследований позволяют сделать вывод, что рекомендации по скринингу основаны на выделении групп риска. Так, исходный риск КРР разделяют на средний, повышенный семейный или персональный риск и высокий наследственный. К среднему относят людей без колоректального рака или полипов в анамнезе, анамнеза колоректального рака у родственника первой степени родства, воспалительных заболеваний кишечника, наследственных опухолевых синдромов. При этом для этой группы основным фактором риска является возраст. К группе повышенного семейного или персонального риска относят людей с наличием КРР или распространенной аденомы у родственника первой степени, ранний КРР у родственника, двух и более родственников с КРР, собственный анамнез аденом, длительный язвенный колит или болезнь Крона. К группе высокого наследственного риска относят лиц с выявленным или предполагаемым наследственным синдромом [76–78].

Миннесотское исследование скрининга рака толстой кишки (Minnesota Colon Cancer Control Study) стало первым исследованием, в котором на основании анализа данных 46 000 участников в возрасте от 50 до 80 лет за 13 лет наблюдения было показано, что применение ежегодного классического гваякового теста на скрытую кровь в кале (gFOBT) позволяет снизить смертность от КРР на 33% [79]. К настоящему моменту уже есть результаты и нескольких иных довольно крупных исследований, в которых оценивались различные подходы и проблемы скрининга КРР. Так, в работе SCREESCO было проведено сравнение колоноскопии и двух раундов тестирования кала на скрытую кровь в сравнении с обычным наблюдением [80]. В результате было показано, что в группе активного скрининга доли больных с I-II стадиями были значительно выше. В исследовании NordICC Trial были проанализированы результаты длительного наблюдения за 84 583 мужчинами и женщинами, которые были рандомно распределены в группу наблюдения и колоноскопии в соотношении 2:1 [81]. В результате в группе скрининга было выявлено большее число опухолей (275 – 1,46% на 28 217 против 912 – 1,80% на 56 366), что, однако, не отразилось на смертности.

Авторы объясняют это невысокой смертностью в группе контроля. Надо заметить, что эффективность скрининга во многом зависит от заболеваемости.

Для общей популяции (лиц со средним риском, без симптомов, личного анамнеза колоректального рака или аденоматозных полипов, воспалительных заболеваний кишечника и известных наследственных синдромов) организованный скрининг рекомендуется начинать с 45 лет и проводить вплоть до 75 лет. При сохраненном здоровье в качестве равноправных стратегий могут применяться ежегодный иммунохимический анализ кала на скрытую кровь (FIT), высокочувствительный гваяковый тест ежегодно, исследование ДНК кала в сочетании с FIT каждые 1–3 года, КТ-колонография каждые 5 лет, гибкая сигмоидоскопия каждые 5 лет либо каждые 10 лет в сочетании с ежегодным FIT и колоноскопия каждые 10 лет. Любой положительный результат неколоноскопического теста требует своевременной диагностической колоноскопии. В возрасте 76–85 лет решение об обследованиях принимают индивидуально с учетом общего состояния, ожидаемой продолжительности жизни, предыдущего скрининга и предпочтений пациента; после 85 лет рутинный скрининг не рекомендуется [82, 83].

К популяции промежуточного риска целесообразно относить лиц с семейным анамнезом КРР или прогрессирующих колоректальных полипов при отсутствии установленного наследственного синдрома. При наличии одного родственника первой степени родства, у которого КРР или прогрессирующий полип был выявлен до 60 лет, либо двух и более родственников первой степени родства независимо от возраста диагноза предпочтительна колоноскопия с 40 лет или на 10 лет раньше наиболее раннего диагноза в семье – в зависимости от того, какой срок наступит раньше, – с повторением каждые 5 лет. Если КРР или прогрессирующий полип был выявлен у одного родственника первой степени родства в возрасте 60 лет и старше, скрининг также начинают с 40 лет, но после нормального результата продолжают с интервалами, принятыми для среднего риска; при единственном родственнике второй степени родства применяют обычную популяционную программу. Эти рекомендации не распространяются на синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, воспалительные заболевания кишечника и постполипэктомическое наблюдение, для которых требуются отдельные протоколы [76–78, 83].

Таким образом, скрининг является одним из наиболее эффективных и доказанных методов снижения не только смертности от колоректального рака, но также заболеваемости этим видом опухолей. Проведение регулярного исследования кала на скрытую кровь с обязательной колоноскопией при положительном результате снижает смертность от КРР на 10–40%, в то же время однократная колоноскопия снижает и заболеваемость на 20–25%. В свою очередь, вышеописанные методы первичной профилактики действуют значительно медленнее, что осложняет оценку их влияния на смертность, однако вне всякого сомнения снижают вероятность возникновения этой болезни.

Список литературы

1. *Maskarinec G., Noh J.J.* The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii // Ethnicity & Disease. – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 431–439.

2. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis // Cell. – 1990. – Vol. 61, № 5. – P. 759–767.

3. *Johns L.E. and Houlston R.S.* A systematic review and meta- analysis of familial colorectal cancer risk // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2992– 3003; *Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., Pukkala E., Skytthe A. and Hemminki K.* Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland // N Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 78–85.

4. *Kerber R.A., Neklason D.W., Samowitz W.S. and Burt R.W.* Frequency of familial colon cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in a large population database // Fam. Cancer. – 2005. – Vol. 4. – P. 239–244.

5. *Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R., et al.* Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 68–76.

6. *Tuohy T.M., Rowe K.G., Mineau G.P., Pimentel R., Burt R.W. and Samadder N.J.* Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah // Cancer. – 2014. – Vol. 120. – P. 35–42.

7. *Fletcher O. and Houlston R.S.* Architecture of inherited susceptibility to common cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2010. – Vol. 10. – P. 353–361.

8. *Huyghe J.R., Bien S.A., Harrison T.A., et al.* Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer // Nat. Genet. – 2019. – Vol. 51. – P. 76–87.

9. *Schmit S.L., Edlund C.K., Schumacher F.R., et al.* Novel common genetic susceptibility loci for colorectal cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2019. – Vol. 111. – P. 146–157.

10. *Law P.J., Timofeeva M., Fernandez-Rozadilla C., et al.* Association analyses identify 31 new risk loci for colorectal cancer susceptibility // Nat. Commun. – 2019. – Vol. 10. – P. 2154.

11. *Tenesa A. and Dunlop M.G.* New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies // Nat. Rev. Genet. – 2009. – Vol. 10. – P. 353–358.
12. *David C.J. and Massague J.* Contextual determinants of TGFbeta action in development, immunity and cancer // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2018. – Vol. 19. – P. 419–435.
13. *Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer // Nat. Med. – 2015. – Vol. 21. – P. 1350–1356.
14. *Win A.K., Jenkins M.A., Dowty J.G., et al.* Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2017. – Vol. 26. – P. 404–412.
15. *Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B.* Colorectal cancer // Lancet. – 2019. – Vol. 394. – P. 1467–1480.
16. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis // Cell. – 1990. – Vol. 61. – P. 759–767.
17. *Morán A., Ortega P., de Juan C., Fernández-Marcelo T., Frías C., Sánchez-Pernaute A., Torres A.J., Díaz-Rubio E., Iniesta P., Benito M.* Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance // World J. Gastrointest. Oncol. – 2010. – Vol. 2. – P. 151–158.
18. *Müller M.F., Ibrahim A.E., Arends M.J.* Molecular pathological classification of colorectal cancer // Virchows Arch. – 2016. – Vol. 469. – P. 125–134.
19. *O'Brien M.J., Yang S., Mack C., Xu H., Huang C.S., Mulcahy E., Amorosino M., Farraye F.A.* Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30. – P. 1491–1501.
20. *Balkwill F., Mantovani A.* Inflammation and cancer: Back to Virchow? // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 539–545.
21. *Thun M.J., Henley S.J., Patrono C.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: Mechanistic, pharmacologic, and clinical issues // J. Natl. Cancer Inst. – 2002. – Vol. 94. – P. 252–266.
22. *Dvorak H.F.* Tumors: Wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315. – P. 1650–1659.
23. *Dvorak H.F.* Tumors: Wounds that do not heal-redux // Cancer Immunol. Res. – 2015. – Vol. 3. – P. 1–11.
24. *Nanki K., Fujii M., Shimokawa M., Matano M., Nishikori S., Date S., Takano A., Toshimitsu K., Ohta Y., Takahashi S., et al.* Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium // Nature. – 2020. – Vol. 577. – P. 254–259.
25. *Kakiuchi N., Yoshida K., Uchino M., Kihara T., Akaki K., Inoue Y., Kawada K., Nagayama S., Yokoyama A., Yamamoto S., et al.* Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis // Nature. – 2020. – Vol. 577. – P. 260–265.
26. *Quail D.F., Dannenberg A.J.* The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression // Nat. Rev. Endocrinol. – 2019. – Vol. 15. – P. 139–154.
27. *Cani P.D., Jordan B.F.* Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2018. – Vol. 15, № 11. – P. 671–682.
28. *Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A.* Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases // Nature Reviews Endocrinology. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 576–590.
29. *Nagai N., Kudo Y., Aki D., Nakagawa H., Taniguchi K.* Immunomodulation by inflammation during liver and gastrointestinal tumorigenesis and aging // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 5. – Art. 2238.
30. *Faget D.V., Ren Q., Stewart S.A.* Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer // Nature Reviews Cancer. – 2019. – Vol. 19, № 8. – P. 439–453.
31. *Baker D.J., Wijshake T., Tchkonia T., et al.* Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // Nature. – 2011. – Vol. 479. – P. 232–236.
32. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2018 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 7–30.
33. *Aunan J.R., Cho W.C., Søreide K.* The biology of aging and cancer: a brief overview of shared and divergent molecular hallmarks // Aging and Disease. – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. 628–642.
34. *Kennedy B.K., Berger S.L., Brunet A., et al.* Geroscience: linking aging to chronic disease // Cell. – 2014. – Vol. 159, № 4. – P. 709–713.
35. *Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., et al.* Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2000. – Vol. 908. – P. 244–254.
36. *Canli Ö., Nicolas A.M., Gupta J., et al.* Myeloid cell-derived reactive oxygen species induce epithelial mutagenesis // Cancer Cell. – 2017. – Vol. 32, № 6. – P. 869–883.e5.
37. *Wilson M.R., Jiang Y., Villalta P.W., et al.* The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA // Science. – 2019. – Vol. 363, № 6428. – Art. eaar7785.
38. *Grivennikov S.I., Wang K., Mucida D., et al.* Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth // Nature. – 2012. – Vol. 491, № 7423. – P. 254–258.
39. *Shrubsole M.J., Wu H., Ness R.M., et al.* Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps // American Journal of Epidemiology. – 2008. – Vol. 167, № 9. – P. 1050–1058.
40. *Ocvirk S., Wilson A.S., Appolonia C.N., Thomas T.K., O'Keefe S.J.D.* Fiber, fat, and colorectal cancer: new insight into modifiable dietary risk factors // Current Gastroenterology Reports. – 2019. – Vol. 21, № 11.

41. *Sansbury L.B., Wanke K., Albert P.S., et al.* The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence // American Journal of Epidemiology. – 2009. – Vol. 170, № 5. – P. 576–584.
42. *Lee J.E., Chan A.T.* Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141, № 1. – P. 16–20.
43. *Clinton S.K., Giovannucci E.L., Hursting S.D.* The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: impact and future directions // The Journal of Nutrition. – 2020. – Vol. 150, № 4. – P. 663–671.
44. *Aune D., Chan D.S.M., Lau R., et al.* Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // BMJ. – 2011. – Vol. 343. – Art. d6617.
45. *Rossi M., Jahanzaib Anwar M., Usman A., Keshavarzian A., Bishehsari F.* Colorectal cancer and alcohol consumption–populations to molecules // Cancers. – 2018. – Vol. 10, № 2. – Art. 38.
46. *O'Connell C.P., Berndt S.I., Chudy-Onwugaje K., et al.* Association of alcohol intake over the lifetime with colorectal adenoma and colorectal cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial // Cancer. – 2026. – Vol. 132, № 3. – Art. e70201.
47. *Gapstur S.M., Bouvard V., Nethan S.T., et al.* The IARC perspective on alcohol reduction or cessation and cancer risk // The New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 389, № 26. – P. 2486–2494.
48. *Harriss D.J., Atkinson G., Batterham A.M., et al.* Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity // Colorectal Disease. – 2009. – Vol. 11, № 7.
49. *Matthews C.E., Moore S.C., Arem H., et al.* Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 7. – P. 686–697.
50. *Amirsasan R., Akbarzadeh M., Akbarzadeh S.* Exercise and colorectal cancer: prevention and molecular mechanisms // Cancer Cell Int. – 2022. – Vol. 22. – P. 247.
51. *Oruç Z., Kaplan M.A.* Effect of exercise on colorectal cancer prevention and treatment // World J Gastrointest Oncol. – 2019. – Vol. 11. – P. 348.
52. *Sheng J., Sun H., Yu F-B., Li B., Zhang Y., Zhu Y-T.* The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer // Int J Med Sci. – 2020. – Vol. 17. – P. 1095.
53. *Hojman P., Gehl J., Christensen J.F., Pedersen B.K.* Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment // Cell Metabol. – 2018. – Vol. 27. – P. 10–21.
54. *Nazanin M., Razi M., Tolouei-Azar J.* Effect of running exercise training on inflammatory mediators and cytokines expression in testicular tissue; effect of exercise intensity // Life Sci. – 2024. – Vol. 339. – P. 122397.
55. *Haydon A.M., MacInnis R.J., English D.R., Morris H., Giles G.G.* Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 689–94.
56. *Kasprzak A.* Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22. – P. 6434.
57. *Gligorijević N., Dobrijević Z., Šunderić M., Robajac D,. Četić D., Penezić A., et al.* The insulin-like growth factor system and colorectal cancer // Life. – 2022. – Vol. 12. – P. 1274.
58. *Drew D.A., Schuck M.M., Magicheva-Gupta M.V., et al.* Effect of low-dose and standard-dose aspirin on PGE2 biosynthesis among individuals with colorectal adenomas: a randomized clinical trial // Cancer Prevention Research. – 2020. – Vol. 13, № 10. – P. 877–888.
59. *Reyes-Uribe L., Wu W., Gelincik O., et al.* Naproxen chemoprevention promotes immune activation in Lynch syndrome colorectal mucosa // Gut. – 2021. – Vol. 70, № 3. – P. 555–566.
60. *Ishikawa H., Mutoh M., Sato Y., et al.* Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine, or both in patients with familial adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV) // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – Vol. 6, № 6. – P. 474–481.
61. *Ishikawa H.* Aspirin for chemoprevention of colorectal adenoma and cancer // Gan To Kagaku Ryoho. – 2021. – Vol. 48, № 12. – P. 1425–1428.
62. *Hall D.C.N., Benndorf R.A.* Aspirin sensitivity of PIK3CA-mutated colorectal cancer: potential mechanisms revisited // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2022. – Vol. 79. – Art. 393.
63. *De Matteis R., Flak M.B., Gonzalez-Nunez M., et al.* Aspirin activates resolution pathways to reprogram T cell and macrophage responses in colitis-associated colorectal cancer // Science Advances. – 2022. – Vol. 8, № 5. – Art. eabl5420.
64. *Yang F., Yang Y., Qiu Y., et al.* Long non-coding RNAs as regulators for targeting breast cancer stem cells and tumor immune microenvironment // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 2. – Art. 290.
65. *Nagatomo A., Ninomiya K., Marumoto S., et al.* A gedunin-type limonoid, 7-deacetoxy-7-oxogedunin, from Andiroba (Carapa guianensis Aublet) reduced intracellular triglyceride content and enhanced autophagy in HepG2 cells // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 21. – Art. 13141.
66. *DeCicco-Skinner K.L., Nolan S.J., Deshpande M.M., et al.* Altered prostanoid signaling contributes to increased skin tumorigenesis in Tpl2 knockout mice // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 2. – Art. e56212.
67. *Nafisi N.C., Støer M.B., Veierød, et al.* Low-dose aspirin and prevention of colorectal cancer: evidence from a nationwide registry-based cohort in Norway // Am. J. Gastroenterol. – 2024. – Vol. 119, № 7. – P. 1402–1411.
68. *Cai Z., Meng Y., Yang W., et al.* Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for preventing colorectal cancer and colorectal adenoma in the general population // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2026. – № 2. – Art. CD015266.

69. *Burn J., Sheth H., Elliott F., et al.* Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10240. – P. 1855–1863.

70. *Zhang Z.-J., Zheng Z.-J., Kan H., et al.* Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, № 10. – P. 2323–2328.

71. *Mao X., Cheung K.-S., Tan J.-T., et al.* Risk of colorectal cancer and cancer-related mortality in type 2 diabetes patients treated with metformin, SGLT-2 inhibitors, or their combination // Cancer Communications. – 2025. – Vol. 45, № 7. – P. 880–883.

72. *Lin K.J., Cheung W.Y., Lai J.Y.-C., Giovannucci E.L.* The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 419–430.

73. *Iversen L., Sivasubramaniam S., Lee A.J., Fielding S., Hannaford P.C.* Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Vol. 216, № 6. – P. 580.e1–580.e9.

74. *Dobrzycka M., Spychalski P., Łachiński A.J., et al.* Statins and colorectal cancer – a systematic review // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 2020. – Vol. 128, № 4. – P. 255–262.

75. *D'Alise A.M., Willis J., Duzagac F., et al.* Nous-209 neoantigen vaccine for cancer prevention in Lynch syndrome carriers: a phase 1b/2 trial // Nature Medicine. – 2026. – Vol. 32, № 3. – P. 1002–1011.

76. *Leddin D., Lieberman D.A., Tse F., Barkun A.N., Abou-Setta A.M., Marshall J.K., Samadder N.J., Singh H., Telford J.J., Tinmouth J., et al.* Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in Individuals with a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 155. – P. 1325–1347.e1323.

77. *Wilkinson A.N., Lieberman D., Leontiadis G.I., Tse F., Barkun A.N., Abou-Setta A., Marshall J.K., Samadder J., Singh H., Telford J.J., et al.* Colorectal cancer screening for patients with a family history of colorectal cancer or adenomas // Can. Fam. Physician Med. De Fam. Can. – 2019. – Vol. 65. – P. 784–789.

78. *Su Y., Zhan H.R., Sun X., Chen R., Sun L., Hao J.J., Zhang X.P., Tian Y., Chen R.* Global guidelines of colorectal cancer screening in high-risk population with family history of colorectal cancer: A systematic review // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2022. – Vol. 43. – P. 1469–1478.

79. *Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., et al.* Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colon Cancer Control Study // The New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 328, № 19. – P. 1365–1371.

80. *Westerberg M., Ludvigsson J.F., Metcalfe C., et al.* Colonoscopy and fecal immunochemical testing versus usual care in diagnostic colorectal cancer screening: the SCREESCO randomized controlled trial // Nature Medicine. – 2026. – Vol. 32, № 4. – P. 1278–1285.

81. *Kaminski M.F., Kalager M., Løberg M., et al.* Long-term effects of colonoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a multicountry, population-based randomised controlled trial // The Lancet. – 2026. – Vol. 407. – P. 1787–1795.

82. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement // JAMA. – 2021. – Vol. 325, № 19. – P. 1965–1977.

83. *Shaukat A., Kahi C.J., Burke C.A., Rabeneck L., Sauer B.G., Rex D.K.* ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021 // American Journal of Gastroenterology. – 2021. – Vol. 116, № 3. – P. 458–479.

References

1. *Maskarinec G., Noh J.J.* The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. Ethnicity & Disease. 2004; 14(3): 431-439. PMID: 15328946.

2. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990; 61(5): 759-767. Doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-I.

3. *Johns L.E. and Houlston R.S.* A systematic review and meta- analysis of familial colorectal cancer risk. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96: 2992- 3003; *Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., Pukkala E., Skytthe A. and Hemminki K.* Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl. J. Med. 2000; 343: 78-85.

4. *Kerber R.A., Neklason D.W., Samowitz W.S. and Burt R.W.* Frequency of familial colon cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in a large population database. Fam. Cancer. 2025; 4: 239-244.

5. *Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R., et al.* Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. JAMA. 2016; 315: 68-76.

6. *Tuohy T.M., Rowe K.G., Mineau G.P., Pimentel R., Burt R.W. and Samadder N.J.* Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. Cancer. 2014; 120: 35-42.

7. *Fletcher O. and Houlston R.S.* Architecture of inherited susceptibility to common cancer. Nat. Rev. Cancer. 2010; 10: 353-361.

8. *Huyghe J.R., Bien S.A., Harrison T.A., et al.* Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer. Nat. Genet. 2019; 51: 76-87.

9. *Schmit S.L., Edlund C.K., Schumacher F.R., et al.* Novel common genetic susceptibility loci for colorectal cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2019; 111: 146-157.

10. *Law P.J., Timofeeva M., Fernandez-Rozadilla C., et al.* Association analyses identify 31 new risk loci for colorectal cancer susceptibility. Nat. Commun. 2019; 10: 2154.
11. *Tenesa A. and Dunlop M.G.* New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. Nat. Rev. Genet. 2009; 10: 353-358.
12. *David C.J. and Massague J.* Contextual determinants of TGFbeta action in development, immunity and cancer. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2018; 19: 419-435.
13. *Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat. Med. 2015; 21: 1350-1356.
14. *Win A.K., Jenkins M.A., Dowty J.G., et al.* Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2017; 26: 404-412.
15. *Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B.* Colorectal cancer. Lancet 2019; 3946 1467-1480.
16. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990; 61: 759-767.
17. *Morán A., Ortega P., de Juan C., Fernández-Marcelo T., Frías C., Sánchez-Pernaute A., Torres A.J., Díaz-Rubio E., Iniesta P., Benito M.* Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. World J. Gastrointest. Oncol. 2010; 2: 151-158.
18. *Müller M.F., Ibrahim A.E., Arends M.J.* Molecular pathological classification of colorectal cancer. Virchows Arch. 2016; 469: 125-134.
19. *O'Brien M.J., Yang S., Mack C., Xu H., Huang C.S., Mulcahy E., Amorosino M., Farraye F.A.* Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. Am. J. Surg. Pathol. 2006; 30: 1491-1501.
20. *Balkwill F., Mantovani A.* Inflammation and cancer: Back to Virchow? Lancet. 2001; 357: 539-545.
21. *Thun M.J., Henley S.J., Patrono C.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: Mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. J. Natl. Cancer Inst. 2002; 94: 252-266.
22. *Dvorak H.F.* Tumors: Wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 1650-1659.
23. *Dvorak H.F.* Tumors: Wounds that do not heal-redux. Cancer Immunol. Res. 2015; 3: 1-11.
24. *Nanki K., Fujii M., Shimokawa M., Matano M., Nishikori S., Date S., Takano A., Toshimitsu K., Ohta Y., Takahashi S., et al.* Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium. Nature. 2020; 577: 254-259.
25. *Kakiuchi N., Yoshida K., Uchino M., Kihara T., Akaki K., Inoue Y., Kawada K., Nagayama S., Yokoyama A., Yamamoto S., et al.* Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis. Nature 2020; 577: 260-265.
26. *Quail D.F., Dannenberg A.J.* The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. Nat. Rev. Endocrinol. 2019; 15: 139-154.
27. *Cani P.D., Jordan B.F.* Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2018; 15(11): 671-682. Doi: 10.1038/s41575-018-0025-6.
28. *Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nature Reviews Endocrinology. 2018; 14(10): 576-590. Doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
29. *Nagai N., Kudo Y., Aki D., Nakagawa H., Taniguchi K.* Immunomodulation by inflammation during liver and gastrointestinal tumorigenesis and aging. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(5): 2238. Doi: 10.3390/ijms22052238.
30. *Faget D.V., Ren Q., Stewart S.A.* Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. Nature Reviews Cancer. 2019; 19(8): 439-453. Doi: 10.1038/s41568-019-0156-2.
31. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonia T. et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. Nature. 2011;479:232-236. Doi: 10.1038/nature10600.
32. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018; 68(1): 7-30. Doi: 10.3322/caac.21442.
33. *Aunan J.R., Cho W.C., Søreide K.* The biology of aging and cancer: a brief overview of shared and divergent molecular hallmarks. Aging Dis. 2017; 8(5): 628-642. Doi: 10.14336/AD.2017.0103.
34. *Kennedy B.K., Berger S.L., Brunet A., et al.* Geroscience: linking aging to chronic disease. Cell. 2014; 159(4): 709-713. Doi: 10.1016/j.cell.2014.10.039.
35. *Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., et al.* Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2000; 908: 244-254. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
36. *Canli Ö., Nicolas A.M., Gupta J., et al.* Myeloid cell-derived reactive oxygen species induce epithelial mutagenesis. Cancer Cell. 2017; 32(6): 869-883.e5. Doi: 10.1016/j.ccell.2017.11.004.
37. *Wilson M.R., Jiang Y., Villalta P.W., et al.* The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. Science. 2019; 363(6428): eaar7785. Doi: 10.1126/science.aar7785.
38. *Grivennikov S.I., Wang K., Mucida D., et al.* Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. Nature. 2012; 491(7423): 254-258. Doi: 10.1038/nature11465.
39. *Shrubsole M.J., Wu H., Ness R.M., et al.* Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. American Journal of Epidemiology. 2008; 167(9): 1050-1058. Doi: 10.1093/aje/kwm400.

40. *Ocvirk S., Wilson A.S., Appolonia C.N., Thomas T.K., O'Keefe S.J.D.* Fiber, fat, and colorectal cancer: new insight into modifiable dietary risk factors. Current Gastroenterology Reports. 2019; 21(11). Doi: 10.1007/s11894-019-0725-2.
41. *Sansbury L.B., Wanke K., Albert P.S., et al.* The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. American Journal of Epidemiology. 2009; 170(5): 576-584. Doi: 10.1093/aje/kwp169.
42. *Lee J.E., Chan A.T.* Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. Gastroenterology. 2011; 141(1): 16-20. Doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.020.
43. *Clinton S.K., Giovannucci E.L., Hursting S.D.* The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: impact and future directions. The Journal of Nutrition. 2020; 150(4): 663-671. Doi: 10.1093/jn/nxz268.
44. *Aune D., Chan D.S.M., Lau R., et al.* Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ. 2011; 343: d6617. Doi: 10.1136/bmj.d6617.
45. *Rossi M., Jahanzaib Anwar M., Usman A., Keshavarzian A., Bishehsari F.* Colorectal cancer and alcohol consumption-populations to molecules. Cancers (Basel). 2018; 10(2): 38. Doi: 10.3390/cancers10020038.
46. *O'Connell C.P., Berndt S.I., Chudy-Onwugaje K., et al.* Association of alcohol intake over the lifetime with colorectal adenoma and colorectal cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Cancer. 2026; 132(3): e70201. Doi: 10.1002/cncr.70201.
47. *Gapstur S.M., Bouvard V., Nethan S.T., et al.* The IARC perspective on alcohol reduction or cessation and cancer risk. N Engl J Med. 2023; 389(26): 2486-2494. Doi: 10.1056/NEJMsr2306723.
48. *Harriss D.J., Atkinson G., Batterham A.M., et al.* Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. Colorectal Disease. 2009; 11(7). Doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01767.x.
49. *Matthews C.E., Moore S.C., Arem H., et al.* Amount and intensity of leisure-time physical activity and lower cancer risk. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(7): 686-697. Doi: 10.1200/JCO.19.02407.
50. *Amirsasan R., Akbarzadeh M., Akbarzadeh S.* Exercise and colorectal cancer: prevention and molecular mechanisms. Cancer Cell Int. 2022; 22: 247.
51. *Oruç Z., Kaplan M.A.* Effect of exercise on colorectal cancer prevention and treatment. World J Gastrointest Oncol. 2019; 11: 348.
52. *Sheng J., Sun H., Yu F-B., Li B., Zhang Y., Zhu Y.-T.* The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. Int J Med Sci. 2020; 17: 1095.
53. *Hojman P., Gehl J., Christensen J.F., Pedersen B.K.* Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. Cell Metabol. 2018; 27: 10-21.
54. *Nazanin M., Razi M., Tolouei-Azar J.* Effect of running exercise training on inflammatory mediators and cytokines expression in testicular tissue; effect of exercise intensity. Life Sci. 2024; 339: 122397.
55. *Haydon A.M., MacInnis R.J., English D.R., Morris H., Giles G.G.* Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer. Gut. 2006; 55: 689-94.
56. *Kasprzak A.* Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer. Int J Mol Sci. 2021; 22: 6434.
57. *Gligorijević N., Dobrijević Z., Šunderić M., Robajac D,. Četić D., Penezić A., et al.* The insulin-like growth factor system and colorectal cancer. Life. 2022; 12: 1274.
58. *Drew D.A., Schuck M.M., Magicheva-Gupta M.V., et al.* Effect of low-dose and standard-dose aspirin on PGE2 biosynthesis among individuals with colorectal adenomas: a randomized clinical trial. Cancer Prevention Research. 2020; 13(10): 877-888. Doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0216.
59. *Reyes-Uribe L., Wu W., Gelincik O., et al.* Naproxen chemoprevention promotes immune activation in Lynch syndrome colorectal mucosa. Gut. 2021; 70(3): 555-566. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-320946.
60. *Ishikawa H., Mutoh M., Sato Y., et al.* Chemoprevention with low-dose aspirin, mesalazine, or both in patients with familial adenomatous polyposis without previous colectomy (J-FAPP Study IV). The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2021; 6(6): 474-481. Doi: 10.1016/S2468-1253(21)00018-2.
61. *Ishikawa H.* Aspirin for chemoprevention of colorectal adenoma and cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2021; 48(12): 1425-1428. PMID: 34911904.
62. *Hall D.C.N., Benndorf R.A.* Aspirin sensitivity of PIK3CA-mutated colorectal cancer: potential mechanisms revisited. Cellular and Molecular Life Sciences. 2022; 79: 393. Doi: 10.1007/s00018-022-04430-y.
63. *De Matteis R., Flak M.B., Gonzalez-Nunez M., et al.* Aspirin activates resolution pathways to reprogram T cell and macrophage responses in colitis-associated colorectal cancer. Science Advances. 2022; 8(5): eabl5420. Doi: 10.1126/sciadv.abl5420.
64. *Yang F., Yang Y., Qiu Y., et al.* Long non-coding RNAs as regulators for targeting breast cancer stem cells and tumor immune microenvironment. Cancers. 2024; 16(2): 290. Doi: 10.3390/cancers16020290.
65. *Nagatomo A., Ninomiya K., Marumoto S., et al.* A gedunin-type limonoid, 7-deacetoxy-7-oxogedunin, from Andiroba (Carapa guianensis Aublet) reduced intracellular triglyceride content and enhanced autophagy in HepG2 cells. Int J Mol Sci. 2022; 23(21): 13141. Doi: 10.3390/ijms232113141.
66. *DeCicco-Skinner K.L., Nolan S.J., Deshpande M.M., et al.* Altered prostanoid signaling contributes to increased skin tumorigenesis in Tpl2 knockout mice. PLoS One. 2013; 8(2): e56212. Doi: 10.1371/journal.pone.0056212.

67. *Nafisi N.C., Støer M.B., Veierød, et al.* Low-dose aspirin and prevention of colorectal cancer: evidence from a nationwide registry-based cohort in Norway, Am. J. Gastroenterol. 2024; 119 (7): 1402-1411.

68. *Cai Z., Meng Y., Yang W., et al.* Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for preventing colorectal cancer and colorectal adenoma in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2026; 2(2): CD015266. Doi: 10.1002/14651858.CD015266.pub2.

69. *Burn J., Sheth H., Elliott F., et al.* Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2020; 395(10240): 1855-1863. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30366-4.

70. *Zhang Z.-J., Zheng Z.-J., Kan H., et al.* Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34(10): 2323-2328. Doi: 10.2337/dc11-0512.

71. *Mao X., Cheung K.-S., Tan J.-T., et al.* Risk of colorectal cancer and cancer-related mortality in type 2 diabetes patients treated with metformin, SGLT-2 inhibitors, or their combination. Cancer Commun (Lond). 2025; 45(7): 880-883. Doi: 10.1002/cac2.70028.

72. *Lin K.J., Cheung W.Y., Lai J.Y.-C., Giovannucci E.L.* The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. Int J Cancer. 2012; 130(2): 419-430. Doi: 10.1002/ijc.26026.

73. *Iversen L., Sivasubramaniam S., Lee A.J., Fielding S., Hannaford P.C.* Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216(6): 580.e1-580.e9. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002.

74. *Dobrzycka M., Spychalski P., Łachiński A.J., et al.* Statins and colorectal cancer – a systematic review. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2020; 128(4): 255-262. Doi: 10.1055/a-0668-5692.

75. *D'Alise A.M., Willis J., Duzagac F., et al.* Nous-209 neoantigen vaccine for cancer prevention in Lynch syndrome carriers: a phase 1b/2 trial. Nat Med. 2026; 32(3): 1002-1011. Doi: 10.1038/s41591-025-04182-9.

76. *Leddin D., Lieberman D.A., Tse F., Barkun A.N., Abou-Setta A.M., Marshall J.K., Samadder N.J., Singh H., Telford J.J., Tinmouth J., et al.* Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in Individuals with a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus. Gastroenterology. 2018; 155: 1325-1347.e1323.

77. *Wilkinson A.N., Lieberman D., Leontiadis G.I., Tse F., Barkun A.N., Abou-Setta A., Marshall J.K., Samadder J., Singh H., Telford J.J., et al.* Colorectal cancer screening for patients with a family history of colorectal cancer or adenomas. Can. Fam. Physician Med. De Fam. Can. 2019; 65: 784-789.

78. *Su Y., Zhan H.R., Sun X., Chen R., Sun L., Hao J.J., Zhang X.P., Tian Y., Chen R.* Global guidelines of colorectal cancer screening in high-risk population with family history of colorectal cancer: A systematic review. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2022; 43: 1469-1478.

79. *Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., et al.* Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med. 1993; 328(19): 1365-1371. Doi: 10.1056/NEJM199305133281901.

80. *Westerberg M., Ludvigsson J.F., Metcalfe C., et al.* Colonoscopy and fecal immunochemical testing versus usual care in diagnostic colorectal cancer screening: the SCREESCO randomized controlled trial. Nat Med. 2026; 32(4): 1278-1285. Doi: 10.1038/s41591-026-04225-9.

81. *Kaminski M.F., Kalager M., Løberg M., et al.* Long-term effects of colonoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a multicountry, population-based randomised controlled trial. Lancet. 2026; 407: 1787-1795. Doi: 10.1016/S0140-6736(26)00508-8.

68. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2021; 325(19): 1965-1977. Doi: 10.1001/jama.2021.6238.

83. *Shaukat A., Kahi C.J., Burke C.A., Rabeneck L., Sauer B.G., Rex D.K.* ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. American Journal of Gastroenterology. 2021; 116(3): 458-479. Doi: 10.14309/ajg.0000000000001122.

© И.И. Алиев и др., 2026
УДК 616.345-006.6-089
ББК 55.694.133.3-59
DOI: 10.31917/2703301

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» Отделение абдоминальной онкологии № 1 (Санкт-Петербург, Россия).

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

И.И. Алиев, Д.А. Ивлев, Г.А. Шарыгин, М.Н. Правосуд, М.А. Колодяжный, Л.О. Ковалевский, А.И. Казанцев

HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

И.И. Алиев
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а.
ORCID: 0000-0002-7111-7631.
SPIN-code: 9520-6616.

Д.А. Ивлев
Врач-онколог.
ORCID: 0000-0003-2187-122X.
SPIN-code: 3651-5579.

Г.А. Шарыгин
Врач-онколог.
ORCID: 0000-0001-6254-2647.
SPIN-code: 5344-3025.

М.Н. Правосуд
Врач-онколог.
ORCID: 0000-0003-4456-6383.
SPIN-code: 2425-6240.

М.А. Колодяжный
Врач-онколог.
ORCID: 0000-0002-6950-4392.
SPIN-code: 8479-9818.

Л.О. Ковалевский
Врач-онколог.
ORCID: 0009-0006-9962-253X.

А.И. Казанцев
Врач-онколог.
ORCID: 0009-0006-3334-4231.
SPIN-code: 4976-1477.

I.I. Aliev
Candidate of science, Head of the deparment.
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.
ORCID: 0000-0002-7111-7631.
SPIN-code: 9520-6616.

D.A. Ivlev
Oncologist.
ORCID: 0000-0003-2187-122X.
SPIN-code: 3651-5579.

G.A. Sharygin
Oncologist.
ORCID: 0000-0001-6254-2647.
SPIN-code: 5344-3025.

M.N. Pravosud
Oncologist.
ORCID: 0000-0003-4456-6383.
SPIN-code: 2425-6240.

M.A. Kolodyazhnyi
Oncologist.
ORCID: 0000-0002-6950-4392.
SPIN-code: 8479-9818.

L.O. Kovalevskij
Oncologist.
ORCID: 0009-0006-9962-253X.

A.I. Kazancev
Oncologist.
ORCID: 0009-0006-3334-4231.
SPIN-code: 4976-1477.

Хирургия колоректального рака (КРР) в ходе эволюции прошла долгий и сложный путь, отражающий смену парадигм в понимании этиологии и патогенеза злокачественных новообразований. Исторически развитие метода сдерживалось гуморальными теориями, отсутствием анестезии и антисептики, а также высокими рисками послеоперационных осложнений. Современный этап характеризуется переходом от максимально калечащих операций к персонализированным, функционально-ориентированным и малотравматичным вмешательствам, направленным на сохранение качества жизни пациента. Несмотря на значительный прогресс в лечении колоректального рака, продолжается поиск оптимальных хирургических стратегий, стандартизации обучения и интеграция новых технологий для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: *колоректальный рак; хирургическое лечение; лапароскопическая хирургия; роботическая хирургия; малоинвазивная хирургия, онкология; рак прямой кишки; рак ободочной кишки.*

The surgical management of colorectal cancer (CRC) has undergone a long and complex evolutionary path, reflecting paradigm changes in the understanding of neoplasm etiology and pathogenesis. Historically, the development of surgical techniques was constrained by humoral theories, the lack of anaesthesia and antisepsis, high postoperative morbidity and mortality rates. The present era is characterized by a transition from maximally mutilating procedures towards personalized, function-preserving, and minimally invasive interventions aimed at maintaining patients' quality of life. Despite substantial progress, ongoing efforts are directed towards further search of optimal surgical strategies, standardization of training programmes, and integration of novel technologies to improve both short- and long-term outcomes.

Key words: *Colorectal cancer; surgical treatment; laparoscopic surgery; robotic surgery; minimally invasive surgery; oncology; rectal cancer; colon cancer.*

Введение

Развитие хирургии колоректального рака – это эволюция от полного отрицания возможности хирургического лечения до высокотехнологичных, малотравматичных вмешательств [1, 2]. Попутно формировались современные принципы функциональной хирургии, согласно которым главными целями являются не только онкологическая радикальность, но и сохранение качества жизни пациента [1, 3, 4].

Лечение рака уходит корнями в древнейшие цивилизации, причем его развитие никогда не было изолированным от социального и культурного контекста своей эпохи. На протяжении многих столетий хирургическое лечение рака толстой и прямой кишки оставалось под запретом, обусловленным господствовавшими медицинскими теориями [3]. Лишь в XIX в. начался постепенный переход от паллиативных вмешательств к радикальным операциям, а к началу XX в. уже были сформулированы основные принципы хирургического лечения колоректального рака, сохраняющие свое значение до сих пор [4–7].

Исторический очерк хирургии колоректального рака

В эпоху античности предпринимались отдельные попытки лечения заболеваний аноректальной области, но эти вмешательства носили крайне ограниченный и примитивный характер [3, 4]. Во времена Гиппократа (V–IV вв. д.н.э.) зародились первые теории канцерогенеза [3, 5]. Доминировали три из них – гуморальная, минеральная и лимфатическая, согласно которым считалось, что все раковые опухоли развиваются в тканях, имеющих «больное предрасположение». Причиной же развития такой патологии Гиппократ называл скопление в отдельных частях тела черной желчи [5]. Свои наблюдения он даже выразил в афоризме: «В случаях скрытого рака лучше не прибегать ни к какому лечению, поскольку леченные больные быстро умирают, а без лечения они могут прожить долго» [3, 5]. Из этого следовал фатальный вывод: иссечение видимой опухолевой массы само по себе не может излечить пациента, поскольку болезнь неизбежно вернется. Поэтому хирургическое лечение всех видов рака решительно осуждалось. Такое положение сохранялось вплоть до конца XVII века [5].

В Средние века хирургическое лечение колоректального рака ограничивалось исключительно новообразованиями, доступными пальцевому исследованию. Любая опухоль выше этой зоны считалась инкурабельной, а брюшную полость не вскрывали. Основными техниками были иссечение с немедленным прижиганием раскаленным железом (Альбукасис, X–XI вв.), контролируемая некротизация через перевязку основания опухоли лигатурой (Джон Ардерн, XIV в.) и аппликации едких паст на основе мышьяка и серы при невозможности удаления (Ги де Шолиак, XIV в.). Все вмешательства преследовали паллиативную цель – временно уменьшить стеноз, кровотечение или зловонное отделяемое, – а радикальность была недостижима как из-за отсутствия анестезии и антисептики, так и понятия о самой природе заболевания и важнейшем из его свойств – лимфогенном метастазировании [2, 3, 5, 6].

Переломным моментом стала первая половина XVIII в. В 1710 г. французский анатом и хирург А. Литтре впервые предложил идею наложения колостомы для лечения врожденной атрезии заднего прохода. Это открыло новую эпоху: колостомия стала выполняться и для облегчения состояния при кишечной непроходимости, вызванной раком толстой кишки. Первоначально это было экстраперитонеальное вмешательство, но впоследствии хирурги перешли к внутрибрюшному подходу, что позволяло лучше оценить опухоль и оптимально расположить стому. На протяжении последующих пятидесяти лет подавляющее большинство предпринимавшихся попыток наложения колостомы (как паховой, так и поясничной) оканчивалось неудачей в связи с развитием септических осложнений и характеризовалось крайне высокой послеоперационной летальностью[3, 8]

Следующий прорыв произошел в 1823 г., когда Ж.-Ф. Рейбард из Лиона выполнил первую успешную резекцию сигмовидной кишки с формированием первичного анастомоза «конец в конец». Он прооперировал 28-летнего пациента, у которого был абсцесс в левой подвздошной области, вызванный перфорацией 6-сантиметровой опухоли сигмовидной кишки. Через косой разрез он выполнил резекцию пораженного сегмента и наложил первичный анастомоз непрерывным шелковым швом (задний ряд в 1 слой,

передний – в 2). Пациент выжил и прожил еще 1 год, скончавшись впоследствии от прогрессирования. Однако эта операция была встречена резкой критикой: Парижская медицинская академия осудила ее как «радикальную и опасную». Тем не менее именно Рейбард проложил путь для всех последующих достижений в хирургии толстой кишки [3, 8].

В 1826 г. Ж. Лисфранк выполнил в Париже первую в истории плановую операцию по удалению рака прямой кишки[3, 4, 6, 7]. Его вмешательство представляло собой ограниченную экстирпацию нижнего отдела прямой кишки из промежностного доступа, без вскрытия брюшины. Удалялось всего несколько сантиметров дистального отдела прямой кишки [1, 3, 6]. Однако революционность метода сочеталась с серьезными недостатками самого вмешательства. Удаление сфинктерного аппарата вместе с опухолью приводило к формированию функционального эквивалента промежностной колостомы, что обрекало пациентов на постоянное неконтролируемое выделение кала [1, 4]. Кроме того, отсутствие радикальности (промежностный доступ не позволял визуализировать и удалять регионарные лимфатические узлы) и непонимание путей метастазирования обуславливали неизбежный летальный исход в течение первых двух лет после операции у всех пациентов [3, 6]. Несмотря на архаичность методики, историческое значение Лисфранка неоспоримо: именно его успех доказал принципиальную возможность удаления злокачественных опухолей прямой кишки и заложил фундамент для дальнейших поисков. Впоследствии Э.Т. Кохер, П. Краске и другие хирурги развивали его идеи, стремясь расширить доступ к верхним отделам прямой кишки через резекцию копчика и крестца [1, 4, 6, 7].

Введение ингаляционного наркоза в середине 1840-х гг. способствовало прогрессу в хирургии колоректального рака [3]. Оно позволило отказаться от скоростных паллиативных манипуляций в пользу пролонгированных интраабдоминальных резекций с формированием первичных анастомозов, а также расширило показания к оперативному лечению за счет снижения интраоперационного болевого шока. Однако до внедрения антисептических методов данный прогресс не сопровождался снижением послеоперационной летальности, остававшейся на высоком уровне вследствие септических осложнений [3, 6]. Таким образом, анестезия стала необходимым, но недостаточным условием для перехода колоректальной хирургии в фазу радикального онкологического лечения.

Эмиль Теодор Кохер (1841–1917) в 1874–1876 гг. первым предложил радикально изменить визуализацию операционного поля, выполняя резекцию копчика (а в некоторых случаях – части крестца). Это позволило хирургам выйти за пределы промежности и проводить резекцию опухолей, расположенных более высоко, с выполнением первичного анастомоза [1, 4, 6]. Кохер также ввел практику предварительного закрытия ануса кисетным швом для соблюдения чистоты [3].

Пауль Краске (1851–1930) в 1885 г. усовершенствовал этот подход, разработав транссакральный доступ. На основе исследований на трупах он доказал необходимость более широкого иссечения костных структур для полноценной мобилизации проксимального отдела прямой кишки. Такой доступ обеспечивал беспрецедентный обзор и позволял работать «под контролем зрения» в глубоких пространствах таза [1, 4, 7, 8]. Успех транссакрального доступа вдохновил хирургов на объединение его с брюшным доступом. Например, такую операцию в 1883 г. провел Винценц Черни. В итоге это привело к созданию радикальной брюшно-промежностной экстирпации, получившей впоследствии имя Майлза. Однако применявшиеся методы оставались технически сложными и сопровождались высокой частотой осложнений (инфекции, несостоятельность швов), что стимулировало дальнейший поиск более безопасных абдоминальных и сфинктеросохраняющих подходов [1, 3, 4, 6].

В 1878 г. Рихард Фолькман (1830 – 1889) опубликовал улучшенные результаты операций с использованием антисептики. Фолькман, следуя подходу создателя хирургической антисептики Джозефа Листера, одним из первых внедрил в хирургическую практику в Германии карболовую кислоту (фенол) и описал метод антисептической обработки ею ран. Ключевым результатом наблюдений Фолькмана стало значительное повышение выживаемости пациентов после оперативных вмешательств благодаря снижению частоты послеоперационных инфекций. Публикация сыграла важную роль в распространении антисептического метода [4–6].

Отметим, что XIX век во многом стал переходным периодом: достижения хирургической техники сделали иссечение раковых опухолей прямой кишки технически осуществимым, однако устоявшиеся взгляды на бесполезность резекции опухоли продолжали тормозить развитие хирургического лечения. Консервативные взгляды во врачебном сообществе сохранялись на удивление долго. В 1876 г. хирург Лондонского госпиталя Т. Керлинг писал: «Я не могу думать, что даже шанс на продление жизни стоит принятия тех условий, которые предлагает такая операция». А его коллега Г. Смит называл экстирпацию прямой кишки «варварской и антинаучной процедурой» [5]. Лишь к концу XIX в. отдельные хирурги начали игнорировать догмы «классической» медицины и предпринимать локальные резекции рака прямой кишки [5].

Истинная революция произошла во второй четверти XX в., когда широкое признание получила теория уницеллюлярного (клеточного) происхождения рака. Хирургическое лечение перестало считаться бесполезным и стало восприниматься как единственный

радикальный метод, способный излечить болезнь на ранней стадии. Одновременное внедрение асептики и антисептики, а также совершенствование анестезии сделали сложные внутрибрюшные операции более безопасными [1, 5, 6].

Операция Майлза (брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки)

В 1908 г. английский хирург Уильям Эрнест Майлз (William Ernest Miles; 1869–1947) опубликовал в журнале «The Lancet» статью, описывавшую принципиально новый метод радикального лечения рака прямой кишки [1, 4, 6, 7]. Автор анатомически и биологически обосновал данную операцию: он исходил из того, что рак прямой кишки распространяется не только местно, но и по лимфатическим путям вверх, в стороны и вниз. Поэтому он предложил одномоментное удаление опухоли как через брюшную полость, так и через промежность с формированием постоянной колостомы [3, 5, 6, 8].

Операция Майлза стала первой радикальной процедурой, позволившей добиться значительного снижения частоты местных рецидивов и смертности. Согласно данным того времени, однолетняя выживаемость после операции Майлза достигала 58% [5]. Значение этой публикации для хирургов сохранялось в течение десятилетий. Несмотря на высокую травматичность и неизбежную инвалидизацию пациента (постоянная колостома), операция Майлза оставалась «золотым стандартом» лечения рака прямой кишки вплоть до второй половины XX века.

Дальнейшее совершенствование хирургической техники

Высокая летальность при одноэтапных резекциях (30–50%) в начале XX в. была обусловлена несостоятельностью швов на расширенной, переполненной кишке с нарушенным кровоснабжением. Решением стала этапная хирургия. Ученик Теодора Бильрота и один из пионеров антисептики Иоганн фон Микулич-Радецкий (1850–1905) в 1903 г. приступил к популяризации двухэтапного метода. Первый этап: опухоль выводилась на переднюю брюшную стенку через разрез, формировалась стома. Второй этап (через 12–48 часов или несколько недель): опухоль удалялась, и позже восстанавливалась непрерывность кишки. Это позволило снизить смертность до 15%, а четырехлетняя выживаемость достигла 35–40% [3, 8]. Затем хирург из Ливерпуля Фрэнк Томас Пол (1851–1941) независимо разработал схожие принципы, уделяя особое внимание их техническому совершенствованию. В 1891 г. он ввел стеклянные трубки с фланцами, вшиваемые в просвет кишки для гигиеничного отведения каловых масс. В 1895 г. он же описал метод двухэтапной резекции ободочной кишки (операция Пауля – Микулича), при которой оба конца кишки выводились наружу в виде «двустволки». Ф.Т. Пол подробно описывал даже неудачные случаи, считая, что «факты всегда полезны… и если они не служат руководством к успеху, то по крайней мере предостерегают от неудач». Метод Пауля – Микулича оставался доминирующим на протяжении десятилетий. Сегодня хирурги чаще стремятся к одноэтапным операциям, но принципы этапности и безопасности легли в основу таких классических вмешательств, как операция операция Гартмана [3, 8].

В 1921 году французский хирург Генри Гартман (1860–1952) предложил альтернативную операцию, ставшую «спасательным кругом» для наиболее тяжелых пациентов. Операция Гартмана представляет собой резекцию пораженного участка сигмовидной кишки или верхнеампулярного отдела прямой кишки с формированием концевой колостомы и ушиванием («глухим» закрытием) культи дистальной кишки. Операция Гартмана выполнялась у пожилых и ослабленных пациентов, при наличии сопутствующей патологии, а также при осложненных формах рака (обтурационная непроходимость, перфорация, абсцесс), когда формирование первичного анастомоза было сопряжено с неприемлемо высоким риском. Двухэтапный характер операции с возможностью последующей реконструкции позволял снизить летальность у наиболее тяжелой категории пациентов по сравнению с одномоментной радикальной операцией Майлза. В последующие десятилетия операция Гартмана сохранила свое значение как метод выбора при неотложных состояниях и у коморбидных пациентов [4, 6, 8].

Параллельно с развитием хирургической техники формировалась научная основа для оценки прогноза и результатов лечения. Патологоанатом лондонской больницы Святого Марка Катберт Дьюкс (1890–1977) в 1924–1932 гг. разработал систему стадирования рака прямой кишки (классификация Дьюкса), основанную на глубине инвазии и вовлечении лимфатических узлов. Помимо стадирования, Дьюкс совершил целый ряд фундаментальных открытий. В своей работе от 1925 г. он детально описал процесс превращения доброкачественных аденом в инвазивный рак. Опроверг теории Майлза о частом «нисходящем» и «латеральном» распространении, доказав, что метастазы дистальнее опухоли встречаются крайне редко и лишь при блокировке основных путей оттока вверх. Его выкладки стали научной базой для перехода к сфинктеросохраняющим операциям, т.к. Дьюкс доказал, что отступа в несколько сантиметров ниже края опухоли часто бывает достаточно для радикального излечения. Он также подтвердил, что основной лимфоотток идет вверх вдоль нижней брыжеечной артерии и аорты. Наследие Дьюкса лежит в основе современных классификаций TNM, а его работы позволили сделать хирургическое лечение колоректального рака менее калечащим [1, 5, 6, 9].

С середины XX в. акцент сместился с максимальной радикальности на сохранение сфинктера и качества жизни. Ключевую роль в этом сыграл Клод Диксон (1893–1968), работавший в клинике Мейо. В 1948 г. Диксон опубликовал результаты лечения 400 пациентов, доказав безопасность передней резекции прямой кишки для опухолей верхне- и среднеампулярного отделов. Послеоперационная летальность составила всего 2,6%, пятилетняя выживаемость – 64–67,7%, что не уступало операции Майлза. Техника так называемой «операции клиники Мейо» включала: абдоминальный доступ, удаление пораженного сегмента с брыжейкой и наложение двухрядного анастомоза для восстановления непрерывности. Главным преимуществом было сохранение естественного заднего прохода и функций тазовых органов. Однако в то время передняя резекция считалась безопасной только для опухолей верхних отделов прямой кишки. Успех Диксона проложил путь для внедрения низких передних резекций прямой кишки и сшивающих аппаратов в 1970-х гг., позволивших накладывать анастомозы еще ниже. Диксон первым убедительно продемонстрировал, что сохранение сфинктера не противоречит онкологической радикальности [2].

Механические сшивающие аппараты стали ключевым фактором, позволившим совершить переход от калечащих операций к сфинктеросохраняющим вмешательствам. В 1908 году хирург из Будапешта Хумер Хюльтль (1868–1940) представил первый аппарат для механического ушивания желудка – громоздкое устройство (весом 4 кг), реализующее принцип наложения В-образных стальных скобок в шахматном порядке. В 1921 г. другой венгерский хирург Аладар фон Петц (1888–1956) усовершенствовал конструкцию, создав более легкий (1,5 кг) аппарат, накладывавший один ряд скобок. В 1951 г. в Москве был основан Научно-исследовательский институт экспериментальной хирургической аппаратуры и инструментов (НИИЭХАиИ), где были разработаны прототипы аппаратов для сосудов, бронхов и кишечника. Уже в 1958 г. советский циркулярный сшивающий аппарат импортировали в США [3, 4, 8].

Благодаря циркулярным сшивающим аппаратам стали технически возможны низкие и ультранизкие анастомозы в малом тазу, где ручной шов крайне затруднен. Механический шов обеспечил лучшую герметичность и снизил риск несостоятельности анастомоза [3, 4, 6].

В 1972 г. хирург больницы Святого Марка сэр Алан Г. Паркс (1920–1982) , трудившийся в госпитале с 1959 года, разработал методику колоанального анастомоза, ставшую важным этапом в эволюции сфинктеросохраняющих операций: через дилатированный анальный канал выполнялась резекция слизистой оболочки верхней части анального канала, а низведенная ободочная кишка подшивалась непосредственно к анальному каналу на уровне зубчатой линии [2, 5].

Революционное значение метода заключалось в отказе от «травмирующего выворота» тканей, требовавшегося в более ранних операциях «протягивания» (такой методики придерживались У.У. Бэбкок, Ф. Бэкон, Т. Тернбулл). Паркс показал, что для сохранения функции важнее целостность анального сфинктера и мышц тазового дна, нежели сохранение 6–8 см дистального отдела прямой кишки. Паркс также внес значительный вклад в физиологию аноректальной зоны: в 1969 г. он опубликовал исследование фармакологии внутреннего анального сфинктера, показав, что его гладкая мускулатура реагирует на ацетилхолин и никотин иначе, чем циркулярные мышцы остальной толстой кишки. Он также разработал технику трансанальной местной резекции ворсинчатых опухолей с использованием адреналина для улучшения визуализации.

Развитие лапароскопической хирургии

В XXI в. начала бурно развиваться миниинвазивная хирургия рака толстой кишки. Первое упоминание о лапароскопической резекции толстой кишки в научной литературе датируется 1991 г. Тогда хирург из США Моисей Джейкобс описал в своей работе результаты лечения 20 пациентов перенесших лапароскопическое вмешательство на толстой кишке по поводу воспалительных заболеваний и опухолевой патологии [10].

Однако к широкому внедрению нового метода поначалу относились со скепсисом. Основные опасения касались как онкологической адекватности и радикализма, так и безопасности, т. к. имелись сообщения о риске имплантационных метастазов в местах введения портов [11]. В Японии, например, из-за этих рисков лапароскопию на первых порах применяли только на ранних стадиях рака.

Рак ободочной кишки

Переломный момент в становлении лапароскопии и признании ее стандартом наступил в 2000–2010 гг., когда были опубликованы результаты множества рандомизированных исследований и метаанализов.

Эти работы продемонстрировали превосходство лапароскопической хирургии над открытой как в краткосрочных, так и в долгосрочных результатах. Поскольку лапароскопическая хирургия все чаще становилась стандартной процедурой, разница во времени операции по сравнению с открытой хирургией постепенно сокращалась. В 2014 г. в Японии было проведено значимое рандомизированное контролируемое исследование Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0404 [12]. Его целью было подтверждение той гипотезы, что с точки зрения общей выживаемости лапароскопическая хирургия не уступает открытой (non-inferiority trial). Пятилетняя общая выживаемость в группе открытой хирургии составила 90,4% и 91,8% – в группе лапароскопической хирургии [13].

Кроме того, у пациентов, распределенных в группу лапароскопической хирургии, была меньшая кровопотеря (p<0,001), хотя лапароскопическая операция длилась на 52 минуты дольше (p<0,001). Лапароскопическая хирургия ассоциировалась с более быстрым восстановлением и более короткой продолжительностью госпитализации. Частота осложнений в группе лапароскопической хирургии также была ниже. Общая выживаемость для колоректального рака II и III стадий в обеих группах оказалась неожиданно схожей. Кроме того, безопасность лапароскопической хирургии у пожилых пациентов и у больных с IV стадией заболевания, для которых предпочтительна менее инвазивная операция, была продемонстрирована ретроспективно.

Рак прямой кишки

Золотым стандартом в хирургическом лечении рака прямой кишки была принята тотальная мезоректумэктомия. Профессор Билл Хилд, который в 2026 г. отметил 90-летие, работая в больнице Норт-Хэмпшира в Бейзингстоуке (Великобритания), в 1982 г. впервые описал технику тотальной мезоректумэктомии. Его революционная идея заключалась в том, что для успешного лечения рака средней и нижней трети прямой кишки необходимо удалять весь мезоректум (жировую клетчатку с лимфатическими узлами) в едином блоке с опухолью, следуя эмбриологическим плоскостям. Это позволило снизить местные рецидивы с 20–45% до менее чем 3–8% [14].

Полученные результаты пытались улучшить с приходом миниинвазивных технологий. Однако путь лапароскопии для рака прямой кишки оказался более тернистым. Из-за сложности выполнения операций в узком пространстве малого таза результаты первых исследований были неоднозначными.

В последние годы был проведен ряд клинических исследований, включая рандомизированные контролируемые, сравнивающие лапароскопические и открытые операции у пациентов с раком прямой кишки, а также метаанализы. Такими рандомизированными контролируемыми исследованиями, посвященными местнораспространенному раку прямой кишки (cT3, T4), являются исследование COLOR II (2004–2010), выполненное в Нидерландах, и корейское исследование COREAN (2006–2009) [15–18].

В исследовании COREAN при оценке ближайших результатов были получены более убедительные данные в пользу лапароскопической хирургии. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 72,5% в группе открытых операций и 79,2% в группе лапароскопических операций, причем разница не превышала заранее установленный предел неуступаемости. Полученные результаты показали, что при местнораспространенном раке прямой кишки после предоперационной химиолучевой терапии лапароскопическая операция обеспечивает показатели безрецидивной выживаемости, сопоставимые с таковыми при открытой операции [19, 20]. К аналогичным выводам пришли и в исследовании COLOR II, в которое было включено 1044 случая рака прямой кишки. Через 3 года частота местнорегионарных рецидивов составила 5,0% в обеих группах. Безрецидивная выживаемость достигла 74,8% в группе лапароскопических операций и 70,8% в группе открытых операций. Общая выживаемость составила 86,7% в группе лапароскопии и 83,6% в группе открытых операций [21]. Таким образом, сразу 2 крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследования продемонстрировали, что лапароскопические операции безопасны и обеспечивают лучшие ближайшие результаты по сравнению с открытыми операциями. Кроме того, эти данные свидетельствуют о сопоставимости отдаленных результатов лапароскопического и открытого методов.

Рандомизированное контролируемое исследование ACOSOG Z6051 было призвано определить, является ли лапароскопическая хирургия не хуже открытой по данным макроскопической и гистологической оценки удаляемоего препарата. Успешная резекция была достигнута в 81,7% случаев в группе лапароскопии и в 86,9% случаев в группе открытых операций, что не позволило подтвердить неуступаемость. Отрицательный циркулярный край резекции был отмечен у 90% пациентов в общей группе (87,9% при лапароскопии и 92,3% при открытой операции; p=0,11). Отрицательный дистальный край резекции был зафиксирован более чем у 98% пациентов независимо от типа операции (p=0,91) [22].

Исследование ALaCaRT проводилось с марта 2010 по ноябрь 2014 гг. В исследование было включено 475 пациентов, у которых был установлен рак прямой кишки T1–T3, расположенный на расстоянии менее 15 см от анального края. Первичной конечной точкой служил комбинированный онкологический показатель адекватности хирургической резекции с границей неуступаемости – 8%. Данное исследование показало, что в отношении успешности резекции у пациентов с опухолями T1–T3 неуступаемость лапароскопической хирургии по сравнению с открытой не была подтверждена [23].

Результаты этих исследований показали, что лапароскопическая хирургия по сравнению с открытой не позволила достоверно подтвердить преимущества в патоморфологических результатах.

Однако следует отметить, что последующий анализ видеозаписей операций из ALaCaRT показал значительные различия в техническом мастерстве между хирургами. Те, чьи навыки оценивались выше, добивались значительно лучших результатов. Это говорит о том, что успех операции критически зависит не только от метода, но и от индивидуального мастерства и опыта хирурга.

В 2025 г. были опубликованы результаты крупного китайского рандомизированного контролируемого

исследования LASRE (n=1039), которое специально изучало эффективность лапароскопической хирургии у пациентов с низким раком прямой кишки. Главная цель заключалась в том, чтобы проверить, верно ли, что лапароскопическая операция не хуже открытой по показателям трехлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с низким раком прямой кишки. Общая и безрецидивная выживаемость, а также частота развития местных рецидивов оказались лучше в группе лапароскопической хирургии [24].

Это было первое крупное РКИ, доказавшее эффективность лапароскопии именно для низкого рака прямой кишки (≤5 см от зубчатой линии), где технические сложности максимальны.

Роботическая хирургия

Развитие робототехнологий в отношении колоректального рака представляет собой один из наиболее значимых этапов эволюции минимально инвазивной хирургии. Роботические технологии, изначально разработанные для военных и космических целей – для проведения операций в условиях, когда хирург физически не может находиться рядом с пациентом, – давно уже нашли применение в медицине и к настоящему времени заняли прочное место в арсенале колоректальных хирургов. Особый интерес роботический доступ вызывает в хирургии рака прямой кишки, где анатомические особенности в виде узкого таза создают значительные технические трудности для традиционной лапароскопии.

В 1994 г. была разработана система AESOP 1000 (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning) – роботизированный манипулятор, управляемый голосовыми командами хирурга для позиционирования лапароскопической камеры. Это устройство стало первым роботом, одобренным FDA для клинического применения в общей хирургии.

В 1998 г. компания Computer Motion представила систему Zeus, которая впервые реализовала концепцию телехирургии: хирург работал за консолью, удаленной от операционного поля. Система включала консоль, 3D-систему визуализации и три независимые руки (одна AESOP и две хирургические с четырьмя степенями свободы). Наиболее известной демонстрацией возможностей этой системы стала знаменитая «операция Линдберга» – трансатлантическая холецистэктомия, выполненная в 2001 г., когда хирург находился в Нью-Йорке, а пациент – во Франции, в Страсбурге.

В 2000 г. FDA одобрило для использования в абдоминальной хирургии систему da Vinci, разработанную компанией Intuitive Surgical. Эта платформа стала первой телероботической системой, получившей широкое распространение и используемой во всем мире по сей день.

А для роботической колоректальной хирургии точкой отсчета стал 2001 год, когда были выполнены первые операции с использованием роботической системы. В 2002 г. были опубликованы первые серии случаев роботических резекций ободочной кишки: авторский коллектив под руководством M.De Rosa сообщил о трех операциях (правосторонней гемиколэктомии и резекции сигмовидной кишки) по поводу доброкачественных заболеваний с использованием системы da Vinci [25].

В 2003 г. C.P. Delaney et al. опубликовали сравнительное исследование роботических и лапароскопических колэктомий. Несмотря на небольшой размер выборки (6 роботических операций, проведенных с декабря 2001 по апрель 2002 гг.), исследование доказало, что роботический подход принципиально применим и безопасен [26].

В 2004 г. A. D'Annibale et al. представили результаты 53 роботических колоректальных операций, выполненных с мая 2001 по май 2003 гг., в т. ч. 22 случая злокачественных заболеваний. Авторы пришли к выводу, что роботические технологии позволяют достичь тех же интра- и послеоперационных результатов, что и традиционная лапароскопия [27].

Развитие роботической тотальной мезоректумэктомии

Важным этапом в развитии роботической колоректальной хирургии стала адаптация метода тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ). В 2006 г. A. Pigazzi et al. впервые описали применение роботической системы для выполнения низкой передней резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией и сохранением вегетативных нервов. Исследование сравнивало роботическую и лапароскопическую ТМЭ, в результате продеомонстрировав техническую выполнимость роботического доступа [28].

В 2007 г. S.H. Baik et al. сообщили о первом азиатском опыте роботической ТМЭ. Сама операция была выполнена в июне 2006 г. в Корее. В том же году была опубликована серия из 39 пациентов, у которых был диагностирован первичный рак прямой кишки, после чего их прооперировали с роботической ассистенцией, что подтвердило безопасность метода [29].

В 2008 г. G. Spinoglio et al. представили результаты первых 50 случаев роботических колоректальных операций и сравнили их с 161 лапароскопической операцией. Исследователи пришли к выводу, что роботическая хирургия толстой кишки выполнима и безопасна, однако требует большего операционного времени [30].

Большую роль в развитии и стандартизации роботической ТМЭ сыграл британский врач пакистанского происхождения, профессор хирургии Амджад Парвайз. Он экстраполировал концепцию ТМЭ на роботическую платформу, создав собственную систему обучения и заодно популяризировав новый метод. В статье «Роботизированное тотальное мезоректальное иссечение – высокоточная хирургия

с использованием еще более точных инструментов», написанной совместно с «отцом» ТМЭ Биллом Хилдом, он обосновал преимущества роботической системы: стабильное 3D-изображение, инструменты с семью степенями свободы и возможность управлять четвертой «рукой» для обеспечения тракции, что позволяет выполнять «прецизионную хирургию» в труднодоступном малом тазу. Эта публикация стала важным шагом в преодолении скепсиса в отношении нового метода [31]. Его исследование также показало, что роботическая ТМЭ может быть легче в освоении для хирургов, уже владеющих лапароскопией, а структурированное обучение минимизирует риски для пациентов.

Эффективность такого подхода была подтверждена в многоцентровом исследовании с участием 523 пациентов, проведенном в 2015–2019 гг. Оно показало, что применение структурированной программы EARCS (European Academy of Robotic Colorectal Surgery) позволило достичь отличных краткосрочных результатов: уровень конверсии в открытую операцию составил всего 4,2%, а частота положительного циркулярного края резекции (а это ключевой онкологический показатель) – лишь 2,6% [32].

Ключевым исследованием в области роботической хирургии рака прямой кишки стало международное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ROLARR (Robotic vs. Laparoscopic Resection for Rectal Cancer). Его результаты показали, что роботическая хирургия ассоциировалась с более низкой частотой положительного циркулярного края резекции по сравнению с лапароскопией (5,1% против 6,3%), однако эта разница не достигла статистической значимости (p=0,56). Исследование не показало статистически значимой разницы в частоте конверсий между двумя методами. Конверсия произошла у 8,1% пациентов в группе роботов и у 12,2% в группе лапароскопии. Как видно, разница между результатами была, но она не достигла статистической значимости [33].

И все же это исследование, не показав тотального превосходства робота, дало ценную пищу для размышлений о его роли, стоимости и важности обучения хирургов, стимулировав дальнейшие исследования в этой области.

В 2022 г. были опубликованы результаты исследования REAL, которое проводилось в 11 центрах Китая с 2016 по 2020 гг. [34]. В нем приняли участие 1240 пациентов с аденокарциномой средне- или нижнеампулярного отдела прямой кишки без отдаленных метастазов. Все хирурги, участвовавшие в исследовании, прошли строгую сертификацию для обеспечения стандартизированного качества операций. Важнейшие преимущества роботической хирургии были отображены в онкологических результатах. Главный показатель, а именно трехлетний риск развития местного рецидива, был статистически значимо ниже в группе роботической хирургии (1,6% против 4%). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования также была ниже в группе роботической хирургии (87,2% против 83,4%) и была статистически значима. А вот трехлетняя общая выживаемость не имела статистических различий.

Достигнутые результаты делают REAL первым рандомизированным исследованием, которое продемонстрировало превосходство в онкологических исходах роботической хирургии, а не просто ее эквивалентность. Редакционная статья в JAMA назвала его поворотным моментом в этой области. Считается, что преимущества были достигнуты за счет лучшей визуализации и точности манипуляций робота в узком пространстве малого таза, что позволяло выполнить более качественную тотальную мезоректумэктомию с сохранением нервных структур.

Следует отметить интересный факт. Отдельный анализ данных исследования REAL показал, что время начала операции влияет на ее качество. При выполнении операций позже в течение дня показатели, связанные с качеством хирургии (например, частота положительного циркулярного края резекции), ухудшались как в группе роботов, так и в группе лапароскопии. Однако в роботической хирургии меньше сказывалось влияние усталости хирурга и качества операции в течение дня – в отличие от лапароскопии [35].

Доказав свою безопасность и эффективность, роботическая хирургия широко применяется в наше время. Особенно полезной она является в лечении рака прямой кишки, где артикуляция и стабильность инструментов позволяют наиболее прецизионно выполнять хирургическое вмешательство в малом тазу.

Методика NOSES

Под термином NOSES (Natural Orifice Specimen Extraction Surgery) подразумевается хирургическая методика, при которой резецированный препарат извлекается через естественные отверстия тела (прямую кишку или влагалище) без выполнения дополнительного разреза на брюшной стенке. После операции на коже пациента остаются лишь небольшие следы от троакаров, что обеспечивает превосходный косметический эффект и соответствует принципам «минимально инвазивной хирургии» [15].

Концепция NOSES возникла как развитие идей NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). В 2010 г. китайский хирург Ван Сишань (Wang Xishan) выполнил первые операции по методике NOTES при раке прямой кишки, после чего, переосмыслив собственный опыт, предложил более практичный подход – NOSES, сочетавший лапароскопическую технику с извлечением препарата через естественные отверстия . С тех пор методика активно развивается, и в 2017 г. был даже создан Китайский альянс NOSES, а в 2019 – опубликован первый международный консенсус по NOSES при колоректальном раке [17].

Крупное ретроспективное исследование, включившее 540 пациентов, показало, что в группе NOSES было статистически значимо меньше осложнений (5,8% против 10,4% в группе лапароскопии), в т. ч. пневмонии, был менее выражен болевой синдром в послеоперационном периоде, а также реже встречались местные рецидивы [18]. Анализ национальной китайской базы данных (5055 пациентов) продемонстрировал трехлетнюю выживаемость 93,2% и трехлетнюю безрецидивную выживаемость 82,2%. Частота развития местных рецидивов при раке прямой кишки составляла 3,6%[16]. Полученные онкологические результаты были сопоставимы со стандартным лапароскопическим доступом и не имели статистических отличий от него.

Метаанализ 21 исследования (2378 пациентов) также не выявил статистически значимых различий между NOSES и традиционной лапароскопией по числу удаленных лимфоузлов, частоте рецидивов и долгосрочной выживаемости [36].

Методика NOSES представляет собой важнейший эволюционный шаг в развитии минимально инвазивной хирургии колоректального рака – при онкологической безопасности, сопоставимой с традиционной лапароскопией, она показывает убедительные преимущества в раннем послеоперационном периоде (снижение боли, ускоренная реабилитация, минимализация осложнений). Но как и везде, ключевыми условиями успешного применения данного метода являются строгий отбор пациентов, высокая квалификация хирургической бригады и соблюдение принципов асептики и абластики.

Эволюция онкологических принципов

Концепция полной мезоколонэктомии для рака правой половины толстой кишки (Complete Mesocolic Excision, CME) была предложена W. Hohenberger et al. в 2009 г. и рассматривалась как логическое развитие принципов тотальной мезоректумэктомии, разработанной Биллом Хилдом для рака прямой кишки [14, 37]. Если ТМЭ произвела революцию в лечении рака прямой кишки, значительно снизив частоту местных рецидивов, то CME стала попыткой применить те же онкологические принципы к раку ободочной кишки.

Методика CME представляет собой хирургический подход, основанный на эмбриологических плоскостях диссекции по фасциальным пространствам с сохранением неповрежденной фасциальной оболочки и увеличения числа удаляемых лимфатических узлов (включая апикальные и «пропущенные» метастазы) за счет полного удаления брыжейки с центральной перевязкой сосудов. Немаловажно удаление опухолевых депозитов в брыжейке, которые имеют самостоятельное негативное прогностическое значение независимо от статуса лимфатических узлов.

Результаты клинических исследований

В 2025 г. был опубликован крупный метаанализ, спонсированный Европейской ассоциацией эндоскопической хирургии (EAES) и Европейским обществом колопроктологии (ESCP). Анализ 13 исследований, в т. ч. 3 РКИ, показал отсутствие различий между CME и стандартной правосторонней гемиколэктомией в тридцатидневной летальности и в послеоперационных осложнениях. Общая и безрецидивная выживаемость была лучше в группе CME. Важно отметить, что качество доказательств было оценено авторами как низкое из-за преобладания обсервационных исследований с высоким риском систематической ошибки.

Другой метаанализ 2025 года (13 исследований, 3743 пациента), посвященный миниинвазивной CME в сравнении со стандартной правосторонней гемиколэктомией, выявил:

- Значимо большее число удаляемых лимфоузлов (MD: +6,09, p <0,001) в группе CME;
- Снижение частоты несостоятельности анастомоза (0,87% против 1,86%, OP: 0,49);
- Улучшение трехлетней общей выживаемости (85,4% против 82,2%);
- Улучшение трехлетней безрецидивной выживаемости (93,8% против 89,4%);
- Более длительное операционное время (+67,8 минут) [38].

Несмотря на обнадеживающие результаты метаанализов, крупные рандомизированные исследования дают неоднозначные результаты. В 2025 г. были опубликованы отдаленные результаты китайского исследования RELARC (фаза III, 17 центров), которое не подтвердило превосходства CME над D2-лимфаденэктомией по безрецидивной выживаемости, что позволило авторам заключить, что D2-лимфаденэктомия должна оставаться стандартной процедурой. Однако в группе CME пятилетняя общая выживаемость у пациентов с III стадией заболевания была выше (p=0,008), особенно у пациентов с pN2 и лимфоваскулярной инвазией (p=0,008; p=0,009).

В Cochrane Review (протокол 2025 года) авторы также отмечают неоднородность данных РКИ [39].

Таким образом, CME представляет собой методологически обоснованную хирургическую стратегию, следующую эмбриологическим принципам, аналогичным ТМЭ. Наибольший потенциальный онкологический выигрыш ожидается для правостороннего рака, тогда как для левостороннего стандартная операция уже во многом имитирует принципы CME, где брыжейка также удаляется в едином фасциальном футляре и сочетается с центральной перевязкой сосудов. Метаанализы демонстрируют потенциальные онкологические преимущества, однако качество доказательств остается низким. Требуются дальнейшие высококачественные рандомизированные исследования для окончательного определения места CME в клинической практике.

Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки: эволюция метода и современные данные

Исторические предпосылки

Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ), впервые предложенная У.Э. Майлзом в 1908 г., на протяжении почти столетия оставалась золотым стандартом хирургического лечения рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Однако традиционная операция Майлза имела существенный недостаток: высокий риск местного рецидива, достигавший 15–20%. Причинами этого считались неадекватный циркулярный край резекции (CRM) и интраоперационная перфорация опухоли, частота которых составляла 12–49% и 13,7–28,2% соответственно [40, 41].

В 2007 г. шведский хирург Т. Хольм предложил принципиально новую модификацию – экстралеваторную брюшно-промежностную экстирпацию (Extralevator Abdominoperineal Excision; ELAPE). Суть методики заключается в выполнении промежностного этапа диссекции кнаружи от мышц, поднимающих задний проход (m. levator ani), с их пересечением у места прикрепления к костям таза. Это позволяет удалить прямую кишку с опухолью единым цилиндрическим блоком вместе с полным мезоректумом и мышцами тазового дна, минимизируя риск «конусообразования» удаляемого препарата (coning) и разрыва опухолевой капсулы [42].

Онкологические результаты ELAPE

Ключевым исследованием, обосновавшим преимущества ELAPE, стало мультицентровое исследование N.P. West et al., проведенное в 2010 г. и показавшее снижение частоты положительного циркулярного края резекции с 49,6% до 20,3%, а частоты перфорации опухоли – с 28,2% до 8,2% при использовании ELAPE по сравнению с традиционной БПЭ [43]. В 2012 г. были представлены результаты рандомизированного исследования, продемонстрировавшие снижение частоты местных рецидивов с 18,8% до 2,8% в группе ELAPE [44].

Метаанализ 2013 года, объединивший 6 исследований (n=656), подтвердил, что частота положительного края резекции и местного рецидива достоверно ниже в группе ELAPE. Данные с уровнем доказательности I–II свидетельствуют, что применение ELAPE позволяет улучшить онкологические результаты лечения нижнеампулярного рака прямой кишки по сравнению со стандартной БПЭ [45].

Лапароскопический доступ при ELAPE демонстрирует преимущества в виде меньшей кровопотери, снижения частоты послеоперационных осложнений и более быстрого восстановления пациентов. Исследование отечественных авторов от 2017 г. показало, что лапароскопическая ELAPE сопровождалась меньшей частотой осложнений (5,6% против 22,9% при открытой традиционной БПЭ, p=0,03) и более ранним восстановлением перистальтики (2,6±0,8 сут против 4,8±1,6 сут). При этом частота положительного CRM в группе ELAPE составила 4,8% против 22,9% в группе традиционной БПЭ (p=0,015) [46].

Основная проблема ELAPE – высокая частота осложнений со стороны промежностной раны, достигающая 35–66%, что связано с удалением большего объема тканей [47]. Российское исследование 2014 года показало, что при простой пластике частота осложнений составила 50%, при аллопластике – 32%, при миопластике – 23%. Применение сетчатых эндопротезов и мышечных лоскутов достоверно снижает частоту раневых осложнений [48].

В последние годы активно развиваются методы реконструкции тазового дна. Предложены оригинальные техники с использованием перемещаемых лоскутов для полного заполнения обширного дефекта промежности, что потенциально снижает послеоперационные осложнения и улучшает качество жизни пациентов. Глютеопластика (пластика лоскутом большой ягодичной мышцы) рассматривается как перспективный метод замещения дефекта тазового дна после ELAPE.

Метод ELAPE нельзя не считать важным эволюционным этапом в развитии брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Он направлен на улучшение онкологических результатов при низком раке прямой кишки за счет более радикального удаления тканей тазового дна, сфинктерного аппарата и снижения частоты положительного циркулярного края резекции. Метаанализы и крупные исследования подтверждают снижение частоты местных рецидивов и перфораций опухоли. Однако повышенный риск раневых осложнений требует применения современных методов пластики тазового дна. Дальнейшие исследования необходимы для окончательного определения места ELAPE в лечении низкого рака прямой кишки, особенно в контексте совершенствования неоадъювантной терапии, и развития малоинвазивных технологий.

Заключение

Совершенствование оперативного лечения колоректального рака происходило поэтапно и определялось накоплением знаний об анатомии, биологии опухолевого процесса и закономерностях регионарного метастазирования. Изменение представлений о путях распространения опухоли позволило перейти от эмпирических вмешательств к анатомически и онкологически обоснованным операциям, основанным на принципах удаления опухоли единым блоком с регионарными лимфоузлами.

Ключевым результатом этой эволюции стало формирование современных стандартов колоректальной хирургии, включающих тотальную мезоректумэкто-

мию при раке прямой кишки, концепцию полной мезоколонэктомии при раке ободочной кишки, широкое внедрение сфинктеросохраняющих операций, а также развитие малоинвазивных технологий. Современные данные свидетельствуют, что лапароскопические и роботические вмешательства обеспечивают онкологические результаты, сопоставимые с открытыми операциями, при одновременном снижении травматичности, уменьшении кровопотери, ускорении послеоперационной реабилитации и улучшении качества жизни пациентов. В свою очередь, такие направления, как NOSES и робот-ассистированная хирургия, являются закономерным продолжением тенденции к дальнейшему уменьшению инвазивности лечения без компромисса в отношении онкологической радикальности.

Вместе с тем анализ современной литературы показывает, что внедрение новых технологий не является самоцелью. Их эффективность определяется строгим соблюдением онкологических принципов, стандартизированной техникой выполнения операций, качеством тотальной мезоректумэктомии или полной мезоколонэктомии, а также уровнем подготовки хирургов. Именно эти факторы, а не сам хирургический доступ, в наибольшей степени влияют на частоту местных рецидивов, показатели безрецидивной и общей выживаемости.

Таким образом, современный этап развития хирургии колоректального рака характеризуется переходом от поиска новых способов доступа к совершенствованию качества выполнения уже существующих операций. Дальнейший прогресс данной области, вероятно, будет связан не столько с появлением принципиально новых методов лечения, сколько с их стандартизацией, персонализацией выбора хирургической тактики, совершенствованием технологий интраоперационной навигации и развитием систем обучения хирургов, что позволит обеспечить дальнейшее улучшение онкологических и функциональных результатов лечения пациентов.

Список литературы

1. *Toiyama Y.* Changes in surgical therapies for rectal cancer over the past 100 years: A review / *Y. Toiyama, M. Kusunoki* // Annals of Gastroenterological Surgery. – 2020. – Т. 4. № 4. – С. 331-342.
2. *Alarcon J.* Adenocarcinoma of the colon and rectum / *J. Alarcon, G.R. Greenwood* // Diseases of the Colon & Rectum. – 1979. – Т. 22. № 1. – С. 35-39.
3. *Tebala G. D*. History of colorectal surgery / *G.D. Tebala* // International Journal of Colorectal Disease. – 2015. – Т. 30. № 6. – С. 723-748.
4. *Inoue Y.* Resection of rectal cancer: A historical review / *Y. Inoue, M. Kusunoki* // Surgery Today. – 2010. – Т. 40. № 6. – С. 501-506.
5. *Ballantyne G.H.* Theories of carcinogenesis and their impact on surgical treatment of colorectal cancer / *G.H. Ballantyne* // Diseases of the Colon & Rectum. – 1988. – Т. 31. № 7. – С. 513-517.
6. *Lange M.M.* One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008 / *M.M. Lange, H.J. Rutten, C.J.H. van de Velde* // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2009. – Т. 35. № 5. – С. 456-463.
7. *Stamos M.J.* Management of Early Rectal T1 and T2 Cancers / *M.J. Stamos, Z. Murrell* // Clinical Cancer Research. – 2007. – Т. 13. № 22. – С. 6885-6889.
8. *Cotlar A.M.* Historical landmarks in operations on the colon—surgeons courageous / *A.M. Cotlar* // Current Surgery. – 2002. – Т. 59. № 1. – С. 91-95.
9. *Lockhart-Mummery H.E.* The results of surgical treatment for carcinoma of the rectum at St Mark's Hospital from 1948 to 1972 / *H.E. Lockhart-Mummery, J.K. Ritchie, P.R. Hawley* // Journal of British Surgery. – 1976. – Т. 63. № 9. – С. 673-677.
10. *Jacobs M.* Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). / *M. Jacobs, J.C. Verdeja, H.S. Goldstein* // Surgical laparoscopy and endoscopy. – 1991. – Т. 1, № 3. – С. 144–150.
11. *Zmora O.* Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer / *O. Zmora, P. Gervaz, S.D. Wexner* // Surgical Endoscopy. – 2001. – Т. 15. № 8. – С. 788-793.
12. *Yamamoto S.* Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open d3 dissection for stage II/III colon cancer / *S. Yamamoto, M. Inomata, H. Katayama, J. Mizusawa, T. Etoh, F. Konishi, K. Sugihara, M. Watanabe, Y. Moriya, S. Kitano* // Annals of Surgery. – 2014. – Т. 260. № 1. – С. 23-30.
13. *Kitano S.* Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial / *S. Kitano, M. Inomata, J. Mizusawa, H. Katayama, M. Watanabe, S. Yamamoto, M. Ito, S. Saito, S. Fujii, F. Konishi, Y. Saida, H. Hasegawa, T. Akagi, K. Sugihara, T. Yamaguchi, T. Masaki, Y. Fukunaga, K. Murata, M. Okajima, Y. Moriya, Y. Shimada* // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Т. 2. № 4. – С. 261-268.
14. *Heald R.J.* Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer / *R.J. Heald, R.D.H. Ryall* // The Lancet. – 1986. – Т. 327. № 8496. – С. 1479-1482.
15. *Huang X.* Development and prospects of natural orifice specimen extraction surgery for colorectal cancer: a review article. / *X. Huang, R. Wei, Q. Li, X. Qiu, P. Li, W. He* // International Journal of Surgery – 2025. – Т. 111, № 4. – С. 2973–2989.
16. *Guan X.* Short-term and oncological outcomes of natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) for colorectal cancer in China: a national database study of 5055 patients / *X. Guan, X. Hu, Z. Jiang, Y. Wei, D. Sun,*

M. Wu, H. Zhou, H. Yao, J. Song, G. Wang, J. Hu, M. Ren, Q. Xu, J. Cai, J. Peng, D. Ma, Ya. Zheng, Q. He, B. Jiang, Z. Wang, T. Li, S. Yan, L. Chen, T. Li, Z. Xiong, P. Chi, L. Kang, G. Yu, X. Deng, H. Zhang, M. Xie, J. Wei, H. Gong, X. Sun, W. Zang, Y. Song, P. He, Z. Wen, C. Zhang, Y. Wang, Y. Chen, G. Xie, M. Li, S. Yu, H. Liu, M. Pu, C. Fu, X. Wang // Science Bulletin. – 2022. – Т. 67, № 13. – С. 1331–1334.

17. *Guan X.* International consensus on natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) for colorectal cancer / *X. Guan, Z. Liu, A. Longo, J.C. Cai, W. Tzu-Liang Chen, L.C. Chen, H.K. Chun, J. Manuel da Costa Pereira, S. Efetov, R. Escalante, Q.S. He, J.H. Hu, C. Kayaalp, S.H. Kim, J.S. Khan, L.J. Kuo, A. Nishimura, F. Nogueira, J. Okuda, A. Saklani, A.A. Shafik, M.Y. Shen, J.T. Son, J.M. Song, D.H. Sun, K. Uehara, G.Y. Wang, Y. Wei, Z.G. Xiong, H.L. Yao, G. Yu, S.J. Yu, H.T. Zhou, S.H. Lee, P.V. Tsarkov, C.G. Fu, X.S. Wang* // Gastroenterology Report. – 2019. – Т. 7. № 1. – С. 24-31.

18. *Malev S.* Retrospective analysis of immediate and long-term results of NOSES technique and conventional laparoscopic-assisted resection in patients with colorectal cancer. / *S. Malev, H. Zhang, Z. Yuan, Q. Tang, G. Wang, G. Oganezov, R. Huang, X. Wang* // Frontiers in surgery. – 2024. – Т. 11. С. 1-12.

19. *Jeong S.Y.* Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial / *S.Y. Jeong, J.W. Park, B.H. Nam, S. Kim, S.B. Kang, S.B. Lim, H.S. Choi, D.W. Kim, H.J. Chang, D.Y. Kim, K.H. Jung, T.Y. Kim, G.H. Kang, E.K. Chie, S.Y. Kim, D.K. Sohn, D.H. Kim, J.S. Kim, H.S. Lee, J.H. Kim, J.H. Oh* // The Lancet Oncology. – 2014. – Т. 15. № 7. – С. 767-774.

20. *Kang S.B.* Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial / *S.B. Kang, J.W. Park, S.Y. Jeong, B.H. Nam, H.S. Choi, D.W. Kim, S.B. Lim, T.G. Lee, D.Y. Kim, J.S. Kim, H.J. Chang, H.S. Lee, S.Y. Kim, K.H. Jung, Y.S. Hong, J.H. Kim, D.K. Sohn, D.H. Kim, J.H. Oh.* // The Lancet Oncology. – 2010. – Т. 11. № 7. – С. 637-645.

21. *Bonjer H.J.* A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer / *H.J. Bonjer, C.L. Deijen, G.A. Abis, M.A. Cuesta, M.H.G.M. van der Pas, E.S.M. de Lange-de Klerk, A.M. Lacy, W.A. Bemelman, J. Andersson, E. Angenete, J. Rosenberg, A. Fuerst, E. Haglind* // New England Journal of Medicine. – 2015. – Т. 372. № 14. – С. 1324-1332.

22. *Fleshman J.* Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes / *J. Fleshman, M. Branda, D.J. Sargent, A.M. Boller, V. George, M. Abbas, W.R. Peters Jr, D. Maun, G. Chang, A. Herline, A. Fichera, M. Mutch, S. Wexner, M. Whiteford, J. Marks, E. Birnbaum, D. Margolin, D. Larson, P. Marcello, M. Posner, T. Read, J. Monson, S.M. Wren, P.W.T. Pisters, H. Nelson* // Journal of the American Medical Association. – 2015. – Т. 314. № 13. – С. 1346.

23. *Stevenson A.R.L.* Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer / *A.R.L. Stevenson, M.J. Solomon, J.W. Lumley, P. Hewett, A.D. Clouston, V.J. Gebski, L. Davies, K. Wilson, W. Hague, J. Simes* // Journal of the American Medical Association. – 2015. – Т. 314. № 13. – С. 1356.

24. *Jiang W.* Laparoscopy-assisted versus open surgery for low rectal cancer (LASRE): 3-year survival outcomes of a multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial. / *W. Jiang, J. Xu, M. Cui, H. Qiu, Z. Wang, L. Kang, H. Deng, W. Chen, Q. Zhang, X. Du, C. Yang, Y. Guo, M. Zhong., K. Ye, J. You, D. Xu, X. Li , Z. Xiong, K. Tao, K. Ding, W. Zang, Y. Feng, Z. Pan, A. Wu, F. Huang, Y. Huang, Y. Wei, X. Su, P. Chi* // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2025. – Т. 10, № 1. – С. 34–43.

25. *De Rosa M.* The Evolution of Minimally Invasive Robotic Surgery in the Last 20 Years. 2024. / *M. De Rosa, W. Bugiantella, F. Arteritano, L. Mariani, F. Ermili, G Ceccarelli* // Updates in surgery – 2023 – С. 3–10.

26. *Delaney C. P.* Comparison of robotically performed and traditional laparoscopic colorectal surgery/ *C.P. Delaney, C.A. Lynch, A.J. Senagore, V.W. Fazio* // Diseases of the Colon & Rectum. – 2003. – Т. 46. № 12. – С. 1633-1639.

27. *D'Annibale A.* Robotic and Laparoscopic Surgery for Treatment of Colorectal Diseases / *A.D'Annibale, E. Morpurgo, V. Fiscon, P. Trevisan, G. Sovernigo, C. Orsini, D. Guidolin* // Diseases of the Colon & Rectum. – 2004. – Т. 47. № 12. – С. 2162-2168.

28. *Pigazzi A.* Robotic-assisted laparoscopic low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer / *A. Pigazzi, J.D.I. Ellenhorn, G.H. Ballantyne. I.B. Paz* // Surgical Endoscopy. – 2006. – Т. 20. № 10. С. – 1521-1525.

29. *Baik S. H.* Robotic tumor-specific mesorectal excison of rectal cancer: short-term outcome of a pilot randomized trial / *S.H. Baik, Y.T. Ko, C.M. Kang, W.J. Lee, N.K. Kim, S.K. Sohn, H.S. Chi, C.H. Cho* // Surgical Endoscopy. – 2008. – Т. 22. № 7. – С. 1601-1608.

30. *Spinoglio G.* Robotic colorectal surgery: first 50 cases experience / *G. Spinoglio, M. Summa, F. Priora, R. Quarati, S. Testa* // Diseases of the colon and rectum. – 2008. – Т. 51. № 11. – С. 1627-1632.

31. *Chand M.* Robotic total mesorectal excision – precision surgery with even more precise tools / *M. Chand, R. Heald, A. Parvaiz* // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2015. – Т. 109. № 2. – С. 78-79.

32. *Koc M.A.* Structured training pathway for robotic colorectal surgery: Short-term outcomes from five UK centres. / *M.A. Koc, M.S. Thomas, S. Mavrantonis, S. Panteleimonitis, M.Harper, C. Sanjay, S. Tou, A. Shakil, G. Farooq, M. Ahmad, T. Qureshi, A. Parvaiz* // Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. – 2024. – Т. 26, № 11. – С. 1965–1970.

33. *Jayne D.* Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer / *D. Jayne, A. Pigazzi, H. Marshall, J. Croft, N. Corrigan, J. Copeland, P. Quirke, N. West, T. Rautio, N. Thomassen, H. Tilney, M. Gudgeon, P.P. Bianchi, R. Edlin, C. Hulme, J. Brown* // Journal of the American Medical Association. – 2017. – Т. 318. № 16. – С. 1569–1580.

34. *Feng Q.* Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial. / *Q. Feng, W. Yuan, T. Li, B. Tang, B. Jia, Y. Zhou, W. Zhang, R. Zhao,*

C. Zhang, L. Cheng, X. Zhang, F. Liang, G. He, Y. Wei, J. Xu // The lancet. Gastroenterology & hepatology – 2022. – Т. 7, № 11. – С. 991–1004.

35. *He G.* Influence of surgical start time on the quality of surgery for middle and low rectal cancer: a post hoc analysis of the real trial. / *G. He, Z. Zhang, W. Yuan , T. Li, B. Tang, B. Jia, Y. Zhou, W. Zhang, R. Zhao, C. Zhang, L. Cheng, X. Zhang, F. Liang, Y. Wei, Q. Feng, J. Xu* // International Journal of Surgery – 2025. – Т. 111, № 5. – С. 3281–3288.

36. *Chin Y.H.* Colorectal resection via natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopic extraction: a meta-analysis with meta-regression / *Y.H. Chin, G.M. Decruz, C.H. Ng, H.Q.M. Tan, F.Lim, F.J. Foo, C.H. Tai, C.S. Chong.* // Techniques in Coloproctology. – 2020. – Т. 25. № 1. – С. 35-48.

37. *Hohenberger W.* Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome / *W. Hohenberger, K. Weber, K. Matzel, T. Papadopoulos, S. Merkel* // Colorectal Disease. – 2009. – Т. 11. № 4. – С. 354-364.

38. *Zhuang X.Y.* Minimally invasive complete mesocolic excision versus conventional right hemicolectomy for right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. / *X.Y. Zhuang, J.L. Zhang, X.F. Yang 1, Z.H. Liu* // BMC Surgery. – 2025. – Т. 25, № 1. – С. 558–560.

39. *Awedew A.F.* Complete mesocolon excision versus conventional colectomy for resectable colon cancer. / *A.F. Awedew, Z. Asefa, M.B. Muleta* // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2025. – Т. 10, № 10. – CD016103.

40. *Dulk M.* The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: The European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer / *M. Dulk, H. Putter, L. Collette, C.A.M. Marijnen, J. Folkesson, J.F. Bosset, C. Rödel, K. Bujko, L. Påhlman, C.J.H. van de Velde* // European Journal of Cancer. – 2009. – Т. 45. № 7. – С. 1175-1183.

41. *Krishna A.A* comparison of published rates of resection margin involvement and intra-operative perforation between standard and 'cylindrical' abdominoperineal excision for low rectal cancer / *A. Krishna, M.J.F.X. Rickard, A. Keshava, O.F. Dent, P.H. Chapuis.* // Colorectal Disease. – 2012. – Т. 15. № 1. – С. 57-65.

42. *Holm T.* Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer / *T. Holm, A. Ljung, T. Häggmark, G. Jurell, J. Lagergren. // Journal of British Surgery.* – 2007. – Т. 94, № 2. – С. 232-238.

43. *West N. P.* Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer / *N.P. West, C. Anderin, K.J.E. Smith, T. Holm, P. Quirke* // British Journal of Surgery. – 2010. – Т. 97, № 4. – С. 588-599.

44. *Han J.G.* Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. / *J.G. Han, Z.J. Wang, G.H. Wei, Z.G. Gao, Y. Yang, B.C. Zhao* // The American journal of surgery – 2012. – Т. 204, № 3. – С. 274–282.

45. *Jiang H.* Meta-analysis of extralevator abdominoperineal excision and conventional abdominoperineal excision for low rectal cancer. / *H. Jiang, Y. Zhou, D. Zhang* // Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2013. – Т. 16, № 7. – С. 622–627.

46. *Мурашко Р.А.* Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки: непосредственные результаты в сравнении с традиционной техникой / *Р.А. Мурашко, И.Б. Уваров, Е.А. Ермаков, В.Б. Каушанский, Р.В. Коньков, Д.Д. Сичинава, Б.Н. Садиков* // Колопроктология. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 34-39.

47. *Polovinkin V. V.* Reconstruction of the pelvic floor and perineal wound after extralevator abdominoperineal resection of the rectum / *V.V. Polovinkin, N.V Doronin, R.M-A. Shiraliev, A.N. Petrovsky* // Techniques in Coloproctology – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 21.

48. *Беляев А.М.* Варианты пластики тазового дна после экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки / *А.М. Беляев, А.А. Доманский, А.М. Карачун, К.К. Лебедев.* // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 578–583.

References

1. *Toiyama Y.* Changes in surgical therapies for rectal cancer over the past 100 years: A review Ann Gastroenterol Surg. 2020 May 10;4(4):331–342. doi: 10.1002/ags3.12342

2. *Alarcon J., G.R. Greenwood.* Adenocarcinoma of the colon and rectum Dis Colon Rectum. 1979 Jan-Feb;22(1):35-9. doi: 10.1007/BF02586754.

3. Tebala G. D. History of colorectal Int J Colorectal Dis. 2015 Jun;30(6):723-48. doi: 10.1007/s00384-015-2152-7.

4. *Y. Inoue, M. Kusunoki Y.* Resection of rectal cancer: A historical review Surg Today. 2010 Jun;40(6):501-6. doi: 10.1007/s00595-009-4153-z

5. *Ballantyne G.H.* Theories of carcinogenesis and their impact on surgical treatment of colorectal Dis Colon Rectum. 1988 Jul;31(7):513-7. doi: 10.1007/BF02553723.

6. *M.M. Lange, H.J. Rutten, C.J.H. van de Velde.* One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008 Eur J Surg Oncol. 2009 May;35(5):456-63. doi: 10.1016/j.ejso.2008.09.012.

7. *M.J. Stamos, Z. Murrell.* Management of Early Rectal T1 and T2 Cancers Clin Cancer Res. 2007 Nov 15;13(22 Pt 2):6885s-9s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1150.

8. *Cotlar A.M.* Historical landmarks in operations on the colon – surgeons courageous Curr Surg. 2002 Jan-Feb;59(1):91-5. doi: 10.1016/s0149-7944(01)00606-7.

9. *H.E. Lockhart-Mummery, J.K. Ritchie, P.R. Hawley.* The results of surgical treatment for carcinoma of the rectum at St Mark's Hospital from 1948 to 1972 Br J Surg. 1976 Sep;63(9):673-7. doi: 10.1002/bjs.1800630902.

10. *M. Jacobs, J.C. Verdeja, H.S. Goldstein.* Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). Surg Laparosc Endosc. 1991 Sep;1(3):144-50.

11. *O. Zmora, P. Gervaz, S.D. Wexner.* Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer Surg Endosc. 2001 Aug;15(8):788-93. doi: 10.1007/s004640080151.

12. *S. Yamamoto, M. Inomata, H. Katayama, J. Mizusawa, T. Etoh, F. Konishi, K. Sugihara, M. Watanabe, Y. Moriya, S. Kitano.* Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open d3 dissection for stage II/III colon cancer Ann Surg. 2014 Jul;260(1):23-30. doi: 10.1097/SLA.0000000000000499.

13. *S. Kitano, M. Inomata, J. Mizusawa, H. Katayama, M. Watanabe, S. Yamamoto, M. Ito, S. Saito, S. Fujii, F. Konishi, Y. Saida, H. Hasegawa, T. Akagi, K. Sugihara, T. Yamaguchi, T. Masaki, Y. Fukunaga, K. Murata, M. Okajima, Y. Moriya, Y. Shimada.* Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;2(4):261-268. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30207-2.

14. *Heald R.J, R.D.H. Ryall.* Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer Lancet. 1986 Jun 28;1(8496):1479-82. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91510-2.

15. *Huang X. R. Wei, Q. Li, X. Qiu, P. Li, W. He.* Development and prospects of natural orifice specimen extraction surgery for colorectal cancer: a review article. Int J Surg. 2025 Apr 1;111(4):2973-2989. doi: 10.1097/JS9.0000000000002285.

16. *Guan X., X. Hu, Z. Jiang, Y. Wei, D. Sun, M. Wu, H. Zhou, H. Yao, J. Song, G. Wang, J. Hu, M. Ren, Q. Xu, J. Cai, J. Peng, D. Ma, Ya. Zheng, Q. He, B. Jiang, Z. Wang, T. Li, S. Yan, L. Chen, T. Li, Z. Xiong, P. Chi, L. Kang, G. Yu, X. Deng, H. Zhang, M. Xie, J. Wei, H. Gong, X. Sun, W. Zang, Y. Song, P. He, Z. Wen, C. Zhang, Y. Wang, Y. Chen, G. Xie, M. Li, S. Yu, H. Liu, M. Pu, C. Fu, X. Wang.* Short-term and oncological outcomes of natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) for colorectal cancer in China: a national database study of 5055 patients Sci Bull (Beijing). 2022 Jul 15;67(13):1331-1334. doi: 10.1016/j.scib.2022.05.014.

17. *Guan X., Z. Liu, A. Longo, J.C. Cai, W. Tzu-Liang Chen, L.C. Chen, H.K. Chun, J. Manuel da Costa Pereira, S. Efetov, R. Escalante, Q.S. He, J.H. Hu, C. Kayaalp, S.H. Kim, J.S. Khan, L.J. Kuo, A. Nishimura, F. Nogueira, J. Okuda, A. Saklani, A.A. Shafik, M.Y. Shen, J.T. Son, J.M. Song, D.H. Sun, K. Uehara, G.Y. Wang, Y. Wei, Z.G. Xiong, H.L. Yao, G. Yu, S.J. Yu, H.T. Zhou, S.H. Lee, P.V. Tsarkov, C.G. Fu, X.S. Wang.* International consensus on natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) for colorectal cancer Gastroenterol Rep (Oxf). 2019 Feb;7(1):24-31. doi: 10.1093/gastro/goy055.

18. *Malev S., H. Zhang, Z. Yuan, Q. Tang, G. Wang, G. Oganezov, R. Huang, X. Wang.* Retrospective analysis of immediate and long-term results of NOSES technique and conventional laparoscopic-assisted resection in patients with colorectal cancer. Front Surg. 2024 Sep 19:11:1444942. doi: 10.3389/fsurg.2024.1444942.

19. *Jeong S.Y., J.W. Park, B.H. Nam, S. Kim, S.B. Kang, S.B. Lim, H.S. Choi, D.W. Kim, H.J. Chang, D.Y. Kim, K.H. Jung, T.Y. Kim, G.H. Kang, E.K. Chie, S.Y. Kim, D.K. Sohn, D.H. Kim, J.S. Kim, H.S. Lee, J.H. Kim, J.H. Oh.* Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;6(7):569-577. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00094-7.

20. *Kang S.B., J.W. Park, S.Y. Jeong, B.H. Nam, H.S. Choi, D.W. Kim, S.B. Lim, T.G. Lee, D.Y. Kim, J.S. Kim, H.J. Chang, H.S. Lee, S.Y. Kim, K.H. Jung, Y.S. Hong, J.H. Kim, D.K. Sohn, D.H. Kim, J.H. Oh.* Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;6(7):569-577. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00094-7.

21. *Bonjer H.J., C.L. Deijen, G.A. Abis, M.A. Cuesta, M.H.G.M. van der Pas, E.S.M. de Lange-de Klerk, A.M. Lacy, W.A. Bemelman, J. Andersson, E. Angenete, J. Rosenberg, A. Fuerst* Lancet Gastroenterol Hepatol 2021 Jul;6(7):569-577. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00094-7.

22. *Fleshman J., M. Branda, D.J. Sargent, A.M. Boller, V. George, M. Abbas, W.R. Peters Jr, D. Maun, G. Chang, A. Herline, A. Fichera, M. Mutch, S. Wexner, M. Whiteford, J. Marks, E. Birnbaum, D. Margolin, D. Larson, P. Marcello, M. Posner, T. Read, J. Monson, S.M. Wren, P.W.T. Pisters, H. Nelson* Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes JAMA. 2015 Oct 6;314(13):1346-55. doi: 10.1001/jama.2015.10529.

23. *Stevenson A.R.L, M.J. Solomon, J.W. Lumley, P. Hewett, A.D. Clouston, V.J. Gebski, L. Davies, K. Wilson, W. Hague, J. Simes.* Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer JAMA. 2015 Oct 6;314(13):1356-63. doi: 10.1001/jama.2015.12009.

24. *Jiang W., J. Xu, M. Cui, H. Qiu, Z. Wang, L. Kang, H. Deng, W. Chen, Q. Zhang, X. Du, C. Yang, Y. Guo, M. Zhong., K. Ye, J. You, D. Xu, X. Li , Z. Xiong, K. Tao, K. Ding, W. Zang, Y. Feng, Z. Pan, A. Wu, F. Huang, Y. Huang, Y. Wei, X. Su, P. Chi.* Laparoscopy-assisted versus open surgery for low rectal cancer (LASRE): 3-year survival outcomes of a multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025 Jan;10(1):34-43. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00273-5.

25. *De Rosa M., W. Bugiantella, F. Arteritano, L. Mariani, F. Ermili, G Ceccarelli* The Evolution of Minimally Invasive Robotic Surgery in the Last 20 Years. 2024. / // Updates in surgery – 2023 – C. 3–10.

26. *Delaney C. P., C.A. Lynch, A.J. Senagore, V.W. Fazio* Comparison of robotically performed and traditional laparoscopic colorectal surgery Dis Colon Rectum. 2003 Dec;46(12):1633-9. doi: 10.1007/BF02660768.

27. *D'Annibale A., E. Morpurgo, V. Fiscon, P. Trevisan, G. Sovernigo, C. Orsini, D. Guidolin.* Robotic and Laparoscopic Surgery for Treatment of Colorectal Diseases Dis Colon Rectum. 2004 Dec;47(12):2162-8. doi: 10.1007/s10350-004-0711-z.

28. *Pigazzi A., J.D.I. Ellenhorn, G.H. Ballantyne. I.B. Pa* Robotic-assisted laparoscopic low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer Surg Endosc. 2006 Oct;20(10):1521-5. doi: 10.1007/s00464-005-0855-5.

29. *Baik S., Y.T. Ko, C.M. Kang, W.J. Lee, N.K. Kim, S.K. Sohn, H.S. Chi, C.H. Cho H.* Robotic tumor-specific mesorectal excison of rectal cancer: short-term outcome of a pilot randomized trial Surg Endosc. 2008 Jul;22(7):1601-8. doi: 10.1007/s00464-008-9752-z.

30. *Spinoglio G., M. Summa, F. Priora, R. Quarati, S. Testa.* Robotic colorectal surgery: first 50 cases experience. Dis Colon Rectum. 2008 Nov;51(11):1627-32. doi: 10.1007/s10350-008-9334-0.

31. *Chand M., R. Heald, A. Parvaiz* Robotic total mesorectal excision – precision surgery with even more precise tools J R Soc Med. 2016 Feb;109(2):78-9. doi: 10.1177/0141076815617695.

32. *Koc M.A., M.S. Thomas, S. Mavrantonis, S. Panteleimonitis, M.Harper, C. Sanjay, S. Tou, A. Shakil, G. Farooq, M. Ahmad, T. Qureshi, A. Parvaiz* Structured training pathway for robotic colorectal surgery: Short-term outcomes from five UK centres. Colorectal Dis. 2024 Nov;26(11):1965-1970. doi: 10.1111/codi.17179.

33. *Jayne D., A. Pigazzi, H. Marshall, J. Croft, N. Corrigan, J. Copeland, P. Quirke, N. West, T. Rautio, N. Thomassen, H. Tilney, M. Gudgeon, P.P. Bianchi, R. Edlin, C. Hulme, J. Brown* Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer JAMA. 2017 Oct 24;318(16):1569-1580. doi: 10.1001/jama.2017.7219.

34. *Feng Q., W. Yuan, T. Li, B. Tang, B. Jia, Y. Zhou, W. Zhang, R. Zhao, C. Zhang, L. Cheng, X. Zhang, F. Liang, G. He, Y. Wei, J. Xu.* Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Nov;7(11):991-1004. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00248-5.

35. *He G., Z. Zhang, W. Yuan , T. Li, B. Tang, B. Jia, Y. Zhou, W. Zhang, R. Zhao, C. Zhang, L. Cheng, X. Zhang, F. Liang, Y. Wei, Q. Feng, J. Xu* Influence of surgical start time on the quality of surgery for middle and low rectal cancer: a post hoc analysis of the real trial. Int J Surg. 2025 May 1;111(5):3281-3288. doi: 10.1097/JS9.0000000000002345.

36. *Chin Y.H., G.M. Decruz, C.H. Ng, H.Q.M. Tan, F.Lim, F.J. Foo, C.H. Tai, C.S. Chong* Colorectal resection via natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopic extraction: a meta-analysis with meta-regression Tech Coloproctol. 2021 Jan;25(1):35-48. doi: 10.1007/s10151-020-02330-6.

37. *Hohenberger W. , K. Weber, K. Matzel, T. Papadopoulos, S. Merkel* Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome Colorectal Dis. 2009 May;11(4):354-64; discussion 364-5. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.

38. *Zhuang X.Y., J.L. Zhang, X.F. Yang 1, Z.H. Liu.* Minimally invasive complete mesocolic excision versus conventional right hemicolectomy for right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Surg. 2025 Nov 19;25(1):558. doi: 10.1186/s12893-025-03282-0.

39. *Awedew A.F., Z. Asefa, M.B. Muleta.* Complete mesocolon excision versus conventional colectomy for resectable colon cancer. Eur J Surg Oncol. 2021 Apr;47(4):732-737. doi: 10.1016/j.ejso.2020.09.007.

40. *Dulk M., H. Putter, L. Collette, C.A.M. Marijnen, J. Folkesson, J.F. Bosset, C. Rödel, K. Bujko, L. Påhlman, C.J.H. van de Velde.* The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: The European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer Eur J Cancer. 2009 May;45(7):1175-1183. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.039.

41. *Krishna A.A. , M.J.F.X. Rickard, A. Keshava, O.F. Dent, P.H. Chapuis.* A comparison of published rates of resection margin involvement and intra-operative perforation between standard and 'cylindrical' abdominoperineal excision for low rectal cancer. Colorectal Dis. 2013 Jan;15(1):57-65. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03167.x.

42. *Holm T., A. Ljung, T. Häggmark, G. Jurell, J. Lagergren.* Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer Br J Surg. 2007 Feb;94(2):232-8. doi: 10.1002/bjs.5489.

43. *West N. P., C. Anderin, K.J.E. Smith, T. Holm, P. Quirke.* Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer Br J Surg. 2010 Apr;97(4):588-99. doi: 10.1002/bjs.6916.

44. *Han J.G., Z.J. Wang, G.H. Wei, Z.G. Gao, Y. Yang, B.C. Zhao* Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. Am J Surg. 2012 Sep;204(3):274-82. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.001.

45. *Jiang H., Y. Zhou, D. Zhang.* Meta-analysis of extralevator abdominoperineal excision and conventional abdominoperineal excision for low rectal cancer. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2013 Jul;16(7):622-7.

46. *Murashko R.A., I.B. Uvarov, E.A. Ermakov, V.B. Kaushanskiy, R.V. Konkov, D.D. Sichinava, B.N. Sadikov* Extralevator abdominoperineal excision of the rectum: short-term outcomes in comparison with conventional surgery. / *R.A. Murashko, I.B. Uvarov, E.A. Ermakov, V.B. Kaushanskiy, R.V. Konkov, D.D. Sichinava, B.N. Sadikov* // Coloproktologia. – 2017. – Vol. 62, №4. – P. 34-39.

47. *Polovinkin V.V.* Reconstruction of the pelvic floor and perineal wound after extralevator abdominoperineal resection of the rectum / *V.V. Polovinkin, N.V Doronin, R.M-A. Shiraliev, A.N. Petrovsky* // Techniques in Coloproctology – 2024. – Vol. 29, № 1. – P. 21.

48. *Beliaev A.M.* Options for pelvic floor reconstruction after extralevatory abdomino-perineal resection of the rectum / *A.M. Beliaev, A.A. Domanskiĭ, A.M. Karachun, K.K. Lebedev* // Voprosy onkologii. – 2014. – Vol. 60, № 5. – P. 578–583.

© Т.М. Шарабура и др., 2026
УДК 616.351-006.6:615.849.1
ББК 55.694.133.3-56
DOI: 10.31917/2703316

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Т.М. Шарабура[1,2], Т.Н. Бочкарева[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

RADIATION THERAPY FOR RECTAL CANCER: MODERN TRENDS AND PROSPECTS

Т.М. Шарабура[1,2]
Кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68 А, Лит. А.
Т.Н. Бочкарева[2]
Кандидат биологических наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии.
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

T.M. Sharabura[1,2]
Candidate of Medicine, Head of Radiotherapy Department, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy.
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.
T.N. Bochkareva[2]
Candidate of Biology, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy.
191015, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, 41.

В лечении рака прямой кишки лучевая терапия традиционно применяется до операции в режиме короткого курса облучения или пролонгированной химиолучевой терапии. До недавнего времени стандартом для пациентов с местнораспространенными стадиями заболевания была тримодальная схема с неоадъювантной химиолучевой терапией, операцией и адъювантной химиотерапией. После неоадъювантного лечения у отдельных пациентов удавалось достичь полного ответа, но сохранялся высокий риск отдаленного метастазирования, что послужило основанием для поиска новых стратегий. Наиболее перспективным направлением представляется персонализированный подход, основанный на точном магнитно-резонансном стадировании и оценке прогноза и позволяющий реализовать преимущества тотальной неоадъювантной терапии и органосохраняющего лечения. Обзор посвящен роли лучевой терапии в свете этих современных тенденций в лечении рака прямой кишки.

Ключевые слова: *рак прямой кишки, короткий курс лучевой терапии, химиолучевая терапия, тотальная неоадъювантная терапия.*

Short course of radiotherapy or prolonged chemoradiotherapy followed by surgery is traditionally been used in the treatment of rectal cancer. For patients with locally advanced stages, until recently, the standard treatment was a trimodal approach with neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, and adjuvant chemotherapy. Complete response after neoadjuvant therapy in some patients and the high risk of distant metastasis have led to the search for new strategies. Personalized approach based on accurate MRI staging and prognosis assessment, total neoadjuvant treatment, and organ-preserving technologies – the most promising directions. This review summarizes current role of radiation therapy in the treatment of rectal cancer.

Key words: *Rectal cancer, short course of radiotherapy, chemoradiotherapy, total neoadjuvant therapy.*

Рак прямой кишки (РПК) занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта и седьмое место в общей структуре онкологической заболеваемости в России. Среди пациентов с впервые установленным диагнозом РПК и анального канала в 2024 г., 60,8% имели II–III стадии заболевания [1]. На протяжении нескольких десятилетий стандартом лечения местнораспространенного рака прямой кишки (мрРПК) оставалась неоадъювантная химиолучевая терапия (НАХЛТ) с последующей тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ) и адъювантной химиотерапией (АХТ) [2]. В данном обзоре эта схема будет обозначена как стандартная тримодальная. Повышение точности прогноза на основании магнитно-резонансной оценки локорегионарного распространения заболевания, совершенствование технологий лучевого и хирургического лечения, успехи системной терапии позволили персонализировать выбор схемы лечения и внедрить органосохраняющие методики, обеспечивающие излечение с высоким качеством жизни. Среди современных тенденций в лечении РПК следует отметить такие направления, как тотальная неоадъювантная терапия (ТНТ) и отказ от операции при достижении полного ответа на неоадъювантное лечение. Лучевая терапия (ЛТ) является важной составляющей ТНТ, но продолжается дискуссия об оптимальном режиме и дозе облучения, последовательности ЛТ и неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) и продолжительности интервала до операции.

Эволюция комбинированного лечения РПК

Современный этап лечения РПК начался в 1980-е гг. с внедрением в клиническую практику ТМЭ, позволившей повысить радикализм операции. Первое сообщение о ТМЭ в журнале «Lancet», опубликованное в 1986 г., показало значимое снижение риска локальных рецидивов [3]. Но одна лишь операция не смогла обеспечить высокий локальный контроль (ЛК) при мрРПК. Комбинация с ЛТ позволила улучшить результаты хирургического лечения, эволюция этого направления представлена в таблице 1. Сначала, опасаясь осложнений, ЛТ проводили после операции. В 1985 г. Gastrointestinal Tumor Study Group оценила эффективность различных вариантов адъювантного лечения РПК: ЛТ, химиотерапии (ХТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ). Если пациенты после операции получали ХЛТ, рецидивов было меньше, а выживаемость без признаков заболевания (ВБЗ) была выше [4]. Но специалисты предположили, что послеоперационное облучение может быть менее эффективным, чем предоперационное из-за возникающей после операции гипоксии, снижающей чувствительность опухоли к ионизирующему облучению. Эта гипотеза была подтверждена рядом исследований, показавших снижение риска локальных рецидивов (ЛР) и увеличение ВБЗ после предоперационной ЛТ в сравнении с послеоперационной ЛТ, хотя и без улучшения общей выживаемости (ОВ) [2, 5, 6].

Несмотря на отсутствие различий в ОВ и риске послеоперационных осложнений комбинированное лечение с предоперационной ЛТ/ХЛТ стало стандартом лечения РПК. Современные рекомендации по лечению РПК предлагают 2 режима неоадъювантной ЛТ (НАЛТ): короткий курс с дозой 25 Гр за 5 фракций (ККЛТ) и пролонгированный курс ХЛТ с дозой 50 Гр за 25 фракций в сочетании с фторпиримидинами [7, 8]. В ранних исследованиях ККЛТ применяли при резектабельном РПК, а операцию выполняли в течение недели после окончания облучения, т. е. еще до реализации клинического эффекта [5, 9, 10]. Отношение к ККЛТ изменилось после того, как в 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования Stockholm III. Увеличение интервала до операции до 4–8 недель после ККЛТ позволило снизить стадию до урТ0/1 у 43% пациентов, что оказалось значительно лучше, нежели при пролонгированной ЛТ [11]. С этого времени ККЛТ с отсроченной операцией стали применять и при мрРПК.

Комбинация ТМЭ с ЛТ позволила снизить риск рецидивов, но не решила проблему отдаленного метастазирования – основной причины смерти пациентов с РПК. История системного лечения РПК складывалась непросто. В европейском рандомизированном исследовании EORTC 22921 добавление ХТ с 5-фторурацилом к предоперационной ЛТ с последующей послеоперационной ХТ значимо улучшило локальный контроль, но не повлияло на ОВ [12]. Не удалось улучшить ОВ и при применении других схем АХТ, в частности схемы XELOX в исследовании CHRONICLE [13]. Причину неудач связали с тем, что лишь 43% и 48% пациентов в исследованиях EORTC 22921 и CHRONICLE соответственно смогли получить АХТ в полных дозах и с соблюдением интервалов между циклами из-за послеоперационных осложнений и токсичности [2, 12, 13]. Тогда и возникла идея ТНТ с проведением всех циклов ХТ до операции в индукционном или консолидирующем режимах относительно НАЛТ. Кроме того, появилась возможность персонализировать подходы к лечению РПК на основании оценки риска локального или отдаленного прогрессирования и чувствительности к лечению [14–17].

Молекулярно-генетические исследования позволили выделить при РПК целый ряд мутаций, среди которых наиболее важными оказались мутации, связанные с системой репарации неспаренных оснований ДНК. Опухоли с дефектом системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) или высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) не отвечали на стандартное лечение, но оказались весьма чувствительны к иммунотерапии, ставшей стандартом лечения этой категории пациентов [7, 8].

Таблица 1.

Эволюция комбинированного лечения рака прямой кишки

Год	Исследование	Протокол исследования	Результат
1985	Gastrointestinal Tumor Study Group [4]	мрРПК Операция + ХЛТ (40 Гр + 5-Фторурацил) против Операции	Адъювантная ХЛТ улучшает локальный контроль и ВБЗ
1990	Uppsala University Sweden [5]	Резектабельный РПК ЛТ (5х5,1 Гр) + ранняя операция против операции + ЛТ 60 Гр за 8 недель	Локальный контроль выше после предоперационной ЛТ (5х5,1 Гр) в сравнении с послеоперационной ЛТ
1997	Swedish Rectal Cancer trial [9]	Резектабельный РПК ЛТ (5х5 Гр) + ранняя ТМЭ против ТМЭ	Пятилетние ЛР: 11 % против 27% (p=0,001) Пятилетняя ОВ: 58% против 48% (p=0,004)
2001	Dutch Colorectal Cancer trial [10]	Резектабельный РПК ЛТ (5х5 Гр) + ранняя ТМЭ против ТМЭ по протоколу	Десятилетние ЛР: 5% против 11% (p<0,0001) Десятилетняя ОВ при R0: 50% против 40% (p=0,032)
2004	German Rectal Cancer trial CAO/ARO/AIO-94 [6]	мрРПК Предоперационная ХЛТ против послеоперационной ХЛТ	Десятилетние ЛР: 7,1% против 10,1% (p=0,048) Десятилетняя ОВ: 59,6% против 59,9%
2006	EORTC 22921 [12]	мрРПК Предоперационная ЛТ ± ХТ + ТМЭ ± АХТ (5-фторурацил)	Схема ХЛТ с 5-фторурацилом, операцией и послеоперационной ХТ показала наиболее высокий ЛК без различий в ОВ
2017	Stockholm III [11]	Резектабельный РПК НАЛТ: 5х5 Гр с ранней ТМЭ; 5х5 Гр с ТМЭ через 4–8 недель; 25х2 Гр с ТМЭ через 4–8 недель	Снижение стадии (урТ0/1) при отсроченной операции в 43% (5х5 Гр) и в 29% (25х2 Гр) Локальный контроль сопоставим

Примечание. ВБЗ – выживаемость без признаков заболевания; ЛР – локальные рецидивы; ЛТ – лучевая терапия; мрРПК – местнораспространенный рак прямой кишки; НАЛТ – неоадъювантная ЛТ; ОВ – общая выживаемость; ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия; ХЛТ – химиолучевая терапия; ХТ – химиотерапия.

Другим важным событием в диагностике и оценке прогноза при РПК стало магнитно-резонансное стадирование, высокая точность которого была подтверждена морфологическим исследованием удаленной опухоли [14]. Современный протокол МРТ, кроме определения размеров опухоли прямой кишки и ее расположения относительно анодермальной линии, включает и оценку глубины инвазии в мезоректальную клетчатку при Т3, расстояния от опухоли до мезоректальной фасции (MRF), определение инвазии MRF и циркулярного края резекции (CRM), наличие экстрамуральной сосудистой инвазии (EMVI), метастазов в мезоректальной клетчатке и латеральных тазовых лимфатических узлах (ЛУ). Еще в 2009 г. L. Blomqvist и B. Glimelius, опираясь на МРТ-признаки, предложили выделять прогностические группы ‘good’, ‘bad’ и ‘ugly’ для выбора оптимальной схемы лечения: одной только операции, ККЛТ с ранней операцией и ККЛТ или ХЛТ с отсроченной операцией соответственно [15]. Эта теория получила дальнейшее развитие, и в 2016 г. был опубликован европейский консенсус, предлагавший выбор схемы лечения с ККЛТ или ХЛТ в зависимости от риска локального или отдаленного прогрессирования [16]. Данный консенсус лег в основу рекомендаций ESMO от 2017 г., что отражено в таблице 2 [17].

Градация на прогностические группы, предлагаемая ESMO, представляется весьма удобной для выбора оптимальной схемы лечения в зависимости от риска локального и отдаленного прогрессирования. Но отношение к факторам и группам риска с течением времени менялось. Последняя версия рекомендаций ASTRO от 2025 г. включает лишь две прогностические группы: низкого и высокого риска [18]. К группе низкого риска отнесены опухоли, расположенные выше 5 см от анального края cT2/T3a/b с расстоянием до CRM≥2 мм, без EMVI и при наличии менее четырех ЛУ более 1 см по короткой оси. Эксперты ASTRO допускают отказ от ЛТ у пациентов низкого риска при условии уменьшения размеров опухоли более чем на 20% после НАХТ. Основанием для такой тактики стали результаты рандомизированного исследования

Таблица 2.

Рекомендации по лечению рака прямой кишки в группах риска

Источник	Группы риска			
Blomqvist L., Glimelius B., 2008 [15]	Ранний РПК низкого риска «good»	РПК промежуточного риска «bad»		РПК высокого риска «ugly»
Lutz M.P. et al., 2016 [16]	Низкий риск ЛР Низкий риск метастазов	Низкий риск ЛР Умеренный риск метастазов	Умеренный риск ЛР Высокий риск метастазов	Высокий риск ЛР Высокий риск метастазов
Рекомендации ESMO, 2017 [17]	РПК в/3 или с/3: cT2-T3a/b, без инвазии MRF, без EMVI, cN0 (cN1 для в/3)	• РПК н/3: cT3a/b, без инвазии MRF; • РПК в/3 или с/3: cT3a/b cN1-2 (без ENI); • Без EMVI	• РПК н/3: cT3c/d, без инвазии MRF; • РПК с/3: cT3c/d cN1-2 (без ENI); • EMVI	• cT3, инвазия MRF; • cT4b • cN + (латЛУ), • EMVI
	ТАР или ТМЭ или ХЛТ + WW	ТМЭ или ККЛТ / ХЛТ + ТМЭ или ХЛТ (cCR) + WW		ХЛТ + ТМЭ или ККЛТ + FOLFOX + ТМЭ

Примечание. ЛР – локальный рецидив; латЛУ – латеральные тазовые лимфатические узлы; НАЛТ – неоадъювантная ЛТ; ТАР – трансанальная резекция; ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия; MRF– мезоректальная фасция; CRM – циркулярный край резекции; cCR – полный клинический ответ; EMVI – экстрамуральная сосудистая инвазия; ENI – экстранодальное распространение; WW – watch-and-wait (наблюдай и жди).

PROSPECT, включавшего 1128 пациентов с РПК низкого риска – кандидатов для сфинктеросохраняющей операции. Лечение начинали с НАХТ (FOLFOX 6), а ХЛТ проводили лишь в тех случаях, когда опухоль уменьшалась менее чем на 20% после НАХТ, или было проведено менее шести циклов FOLFOX из-за токсичности. В группах FOLFOX и ХЛТ полный патоморфологический ответ (pCR) был достигнут в 21,9% и 24,3% соответственно, а пятилетняя ВБЗ составила 80,8% и 78,6%; не было также значимых различий в ОВ и риске ЛР. В группы FOLFOX, в которую входили 535 пациентов, ХЛТ была проведена лишь шести пациентам, оперированным с R1. Всем остальным удалось избежать облучения, а значит, и связанной с ЛТ токсичности [19]. Но для пациентов с высоким риском прогрессирования ЛТ остается обязательным компонентом лечения, а выбор последовательности ЛТ и ХТ и проведение ХТ до операции оказались важными факторами, влияющими на результаты лечения. В рекомендации ASCO от 2025 г. эксперты выделяют факторы высокого риска рецидива (опухоль cT3 на расстоянии менее 5 см от края ануса; расстояние до CRM менее 2 мм; cT4; EMVI или метастазы в латеральных тазовых ЛУ) в качестве основания для ТНТ с коротким либо пролонгированным курсом ЛТ [18].

Место ЛТ в схеме тотальной неоадъювантной терапии

Под ТНТ понимают проведение ЛТ и ХТ в полном объеме до операции. Такая тактика находит все более широкое применение в клинической практике. Растущая популярность ТНТ основана на результатах целого ряда рандомизированных исследований III фазы (RAPIDO, STELLAR, CAO/ARO/AIO-12 и TNTCRT), показавших преимущества ТНТ по сравнению со стандартной тримодальной схемой лечения мрРПК, хотя авторы применяли на этапе ТНТ разные режимы ЛТ с индукционной ХТ (ИХТ) или консолидирующей ХТ (КХТ). Результаты этих исследований обобщены в таблице 3.

В исследованиях RAPIDO и STELLAR в группе ТНТ облучение проводили с дозой 25 Гр за 5 фракций с консолидирующей НАХТ. В исследование RAPIDO включались пациенты с РПК высокого риска прогрессирования (cT4a, cT4b, EMVI+, MRF+, метастазы в латеральных тазовых ЛУ). Несмотря на это, частота pCR оказалась выше после ТНТ в сравнении с НАХЛТ, а трехлетние локальные рецидивы в обеих группах встречались сопоставимо редко: 6% и 8% (p=0,12) соответственно. Но пятилетние результаты все же показали преимущество стандартной тримодальной схемы в локальном контроле над опухолью: в тех случаях, когда у пациентов встречалась инвазия MRF, различия были наибольшими при сопоставимой пятилетней ОВ [20]. Анализируя причины неудачи, авторы обратили внимание на большой интервал между окончанием ККЛТ и операцией в группе ТНТ, достигавший 18 недель, в то время как в группе с НАХЛТ операция выполнялась через 6–8 недель после завершения облучения. Длительный интервал между ЛТ и операцией мог ухудшить локальный контроль у пациентов, не достигших pCR за счет репопуляции выживших опухолевых клеток [21].

В исследовании STELLAR, как и в исследовании RAPIDO, ТНТ включала ККЛТ с четырьмя циклами КХТ.

Таблица 3.

Результаты тотальной неоадъювантной терапии и стандартной тримодальной схемы с неоадъювантной ХЛТ

Рандомизированные исследования	Критерии включения	Протокол исследования	pCR Локальный контроль	Выживаемость
RAPIDO III фаза [20]	РПК с/3 и н/3 cT4a/b, cN2, метастазы в латеральных тазовы ЛУ, EMVI«+», MRF«+» Количество пациентов: 906	1. ТНТ: ККЛТ (5х5 Гр) + CAPOX N 6 или FOLFOX4 N 9 + ТМЭ 2. ХЛТ (25х2 Гр + капецитабин 825 мг/м² 2 р/д) + ТМЭ + АХТ (CAPOX N 8 или FOLFOX4 N 12)	• pCR: ТНТ – 28%; ХЛТ – 14% (p=0,0001) • Пятилетние ЛР при MRF«+»: ТНТ – 21%; ХЛТ – 4% (p=0,048)	• Пятилетняя ОВ: ТНТ – 81,7% ХЛТ – 80,4% (p=0,5)
STELLAR III фаза [22, 23]	РПК с/3 и н/3 Т3-4 или N+ Количество пациентов: 599	1. ТНТ: ККЛТ (5х5 Гр) + CAPOX N 4 + ТМЭ через 2–4 недели +АХТ (CAPOX N 2) 2. ХЛТ (25х2 Гр + капецитабин 825 мг/м² 2 р/д) + ТМЭ + АХТ (CAPOX N 6)	• pCR: ТНТ – 21,8%; ХЛТ – 12,3% (p=0,002) • Трехлетний ЛРР: ТНТ – 8,4%; ХЛТ – 11,0% (p=0,46)	• Трехлетняя ОВ: ТНТ – 86,5%; ХЛТ – 75,1% (p=0,033) • Пятилетняя ОВ: ТНТ – 78,1%; ХЛТ – 69,7% (p <0,05)
UNICANCER-PRODIGE 23 III фаза [27, 28]	РПК cT3, MRF«+» или T4 Количество пациентов: 461	1. ТНТ: FOLFIRINOX N6 + ХЛТ + ТМЭ + АХТ N6 2. ХЛТ + ТМЭ + АХТ N 12 АХТ (mFOLFOX6 или капецитабин)	• ypN0: ТНТ – 82,5% ХЛТ – 67,4%; (p <0,0001) • ypT0: ТНТ – 27,8% ХЛТ – 12,1%; (p <0,0001)	• Семилетняя ВБЗ: ТНТ: 67,6%; ХЛТ: 62,5% (p=0,048) • Семилетняя ВБМ: ТНТ: 79,2%; ХЛТ: 72,3%; (p=0,021) • Семилетняя ОВ: ТНТ: 81,9%; ХЛТ: 76,1%; (p=0,033)
TNTCRT III фаза [29]	РПК II/III ст: cT4a-b (резектабельный), cT3c-d + EMVI, cN2; MRF«+», метастазы в латЛУ. Количество пациентов: 458	1. ТНТ: ИХТ + ХЛТ (25х2 Гр + капецитабин 825 мг/м² 2 р/д) + КХТ (CAPOX N 6) 2. ХЛТ + ТМЭ + АХТ (CAPOX)	• pCR: ТНТ – 27,5% ХЛТ – 9,9% (p= 0,0001)	• Трехлетняя ОВ: ТНТ – 90,3%; ХЛТ – 87,9% (p=0,276) • Трехлетняя ВБЗ: ТНТ – 77,0%; ХЛТ – 67,9% (p=0,009).

Примечание. АХТ – адъювантная химиотерапия; ВБЗ – выживаемость без признаков заболевания; ВБМ – выживаемость без метастазов; ИХТ – индукционная химиотерапия; ККЛТ – короткий курс лучевой терапии; КХТ – консолидирующая химиотерапия; латЛУ – латеральные тазовые лимфатические узлы; ЛК – локальный контроль; ЛР – локальные рецидивы; ЛРР – локорегионарные рецидивы; НАЛТ – неоадъювантная химиолучевая терапия; ОВ – общая выживаемость; ТНТ – тотальная неоадъювантная терапия; ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия; ХЛТ – химиолучевая терапия; pCR – полный патоморфологический ответ.

По сравнению с НАХЛТ в группе ТНТ были достоверно выше и pCR, и пятилетняя ОВ при сопоставимом локальном контроле [22, 23]. Однако эти результаты не убедили врачебное сообщество в преимуществе ККЛТ над пролонгированным облучением, поскольку в исследовании STELLAR преобладали пациенты с РПК распространенностью Т3 и лишь около половины из них имели такие неблагоприятные факторы, как EMVI и инвазия MRF.

Популярности ККЛТ не добавили и результаты небольшого европейского рандомизированного исследования, в котором впервые было проведено прямое сравнение ТНТ с ККЛТ либо ХЛТ с консолидирующей ХТ (CAPOX) у пациентов с мрРПК выше 5 см от анодермальной линии. Патоморфологический ответ и пятилетняя ОВ в исследуемых группах были сопоставимыми. Но в группе с ХЛТ отмечалась тенденция к увеличению пятилетней ВБЗ, причем эти различия достигли статистической значимости у пациентов до 60 лет (p=0,04) и у пациентов с опухолью cT4 (p=0,004) [24]. Следует признать, что и сегодня большинство специалистов отдают предпочтение пролонгированному курсу ХЛТ в тех случаях, когда необходимо неоадъювантное облучение [25].

Важный аргумент в пользу пролонгированного курса ЛТ – большее значение биологически эффективной дозы (БЭД). В соответствии с линейно-квадратичной моделью значение БЭД для α/β равного 4 Гр составляет 75 Гр для режима с дозой 50 Гр за 25 фракций и лишь 56 Гр для режима гипофракционирования с дозой 25 Гр за 5 фракций. Правда, эти значения БЭД не учитывают возможную репопуляцию опухоли за более длительное время лечения. Кроме того, аденокарцинома прямой кишки имеет низкое значение коэффициента α/β, что определяет ее чувствительность к высоким значениям разовой дозы. Поэтому сторонники ККЛТ не теряют надежды доказать если не преимущество, то как минимум сопоставимую эффективность короткого и пролонгированного режимов облучения. Исследования продолжаются [26].

Авторы двух других исследований (UNICANCER-PRODIGE 23, TNTCRT) предпочли ТНТ с пролонгированной ХЛТ в качестве альтернативы стандартной тримодальной схеме. И вновь в группах с ТНТ уровень pCR и ВБЗ оказался значимо выше [27–29]. В исследовании PRODIGE 23 удалось также достичь значимого улучшения выживаемости без метастазов и ОВ. В этом исследовании ТНТ начинали с индукционной трехкомпонентной ХТ (FOLFIRINOX N6) с последующей ХЛТ и операцией, выполняемой, как и в контрольной группе, через 7 недель после окончания облучения. В обеих исследуемых группах проводилась АХТ (FOLFOX). Токсичность 3–4 степени (чаще всего – нейтропения и диарея) встречалась в 45,6% случаев на этапе ИХТ, примерно у трети пациентов в обеих группах на этапе ХЛТ и значительно реже на этапе АХТ в группе ТНТ в сравнении с контрольной группой: 45% и 74% соответственно. Авторы считают, что схема ТНТ с ИХТ (FOLFIRINOX N6) и ХЛТ является наиболее эффективной при мрРПК, а периоперационная ХТ менее токсична [27, 28].

В исследованиях CAO/ARO/AIO-12 и OPRA оценили эффективность ТНТ с различной последовательностью неоадъювантной ХЛТ и ХТ, результаты представлены в таблице 4. Полный клинический или патоморфологический ответ был значимо выше после ТНТ с КХТ в сравнении с ИХТ, что, впрочем, не повлияло ни на показатели ОВ, ни на локальный контроль [30–32].

Несмотря на очевидные преимущества ТНТ в представленных выше исследованиях, стандартная схема лечения так и не была определена. Ряд закономерностей, важных для выбора оптимальной схемы ТНТ, удалось выявить лишь в метаанализах.

В 2022 г. группа китайских авторов опубликовала метаанализ 15 исследований, показавший преимущество ТНТ в сравнении со стандартной тримодальной схемой лечения при мрРПК по следующим показателям: pCR (p<0,0001), ВБЗ (p=0,001), ОВ (p=0,002). Не было значимых различий в токсичности на этапе неоадъювантного лечения (p=0,75), частоте послеоперационных осложнений (p=0,83), локальных рецидивов (p=0,07) и отдаленных метастазов (p=0,08) [33]. Но в 2026 г. корейские авторы впервые представили метаанализ отдаленных результатов 5 известных европейских исследований (PRODIGE 23, RAPIDO, Polish II, GCR-3) и одного корейского (KCSG CO 14–03) с медианой наблюдения 67–87 мес. Отдаленные результаты не подтвердили преимущество ТНТ, которое демонстрировали более ранние наблюдения. Несмотря на значительно более высокий уровень pCR (p<0,001) и умеренно более высокую ВБЗ (p=0,025), среди пациентов, получивших ТНТ, не оказалось значимых различий в ОВ и риске отдаленного метастазирования. Более того, после ТНТ наблюдалась тенденция к увеличению частоты локальных тазовых рецидивов (правда, различия не достигли статистической значимости – p=0,062) [34]. Неизвестно, каким был бы итог, если бы авторы включили в этот метаанализ отдаленные результаты китайского рандомизированного исследования STELLAR, показавшие преимущество ТНТ по показателю пятилетней ОВ [23].

Изучая результаты исследований с ТНТ, завершенных к 2024 г., R. Ghalehtaki et al. обратили внимание на влияние последовательности ЛТ и НАХТ на эффективность и токсичность. Так, токсичность была ниже на первом этапе лечения и более выраженной – на последующих. Патоморфологический же ответ был выше, если интервал времени между облучением и операцией был более продолжительным за счет консолидирующей ХТ. Полный ответ наиболее важен для пациентов с низким расположением опухоли, когда чаще выбирают тактику «watch and wait» (наблюдай и жди; WW), и при высоком риске локального реци-

Таблица 4.

Результаты различных вариантов тотальной неоадъювантной терапии

Рандомизированные исследования	Критерии включения	Протокол исследования	pCR/cCR Локальный контроль	Выживаемость
Aghili M., 2025 III фаза [24]	РПК в/3 и с/3 cT3-4 N0/N+ Количество пациентов: 99	1. ТНТ: ККЛТ (5х5 Гр) + CAPOX + КХТ (CAPOX N1-5) + ТМЭ 2. ТНТ: ХЛТ (25х2 Гр + капецитабин 825 мг/м² 2 р/д) + КХТ (CAPOX N1-5) + ТМЭ	• pCR: ТНТ (ККЛТ) – 25,5% ТНТ (ХЛТ) – 23,8% (p=0,8)	• Пятилетняя ОВ: ТНТ (ККЛТ) – 65,6% ТНТ (ХЛТ) – 77,3% (p=0,4). • Пятилетняя ВБЗ: ТНТ (ККЛТ) – 54,9% ТНТ (ХЛТ) – 69,6% (p=0,07).
CAO/ARO/AIO-12 II фаза [30, 31]	н/3 РПК cT3, с/3 РПК cT3 (>cT3b), cT4 или с N+ Количество пациентов: 311	1. ТНТ: ИХТ (FOLFOX) + ХЛТ (25х2 Гр + капецитабин 825 мг/м² 2 р/д) 2. ТНТ: ХЛТ (25х2 Гр + капецитабин 825 мг/м² 2 р/д) + КХТ (FOLFOX)	• pCR: ИХТ + ХЛТ -17% ХЛТ + КХТ – 25% (p=0,08)	• Трехлетняя ВБЗ: ИХТ + ХЛТ – 73% ХЛТ + КХТ – 73% • Пятилетняя ОВ: ИХТ + ХЛТ – 86% ХЛТ + КХТ – 84% (p=0,36)
OPRA II фаза [32]	РПК II–III стадий Количество пациентов: 324	1. ТНТ: ИХТ + ХЛТ (25х2 Гр + капецитабин 825 мг/м² 2 р/д) 2. ТНТ: ХЛТ (25х2 Гр + капецитабин 825 мг/м² 2 р/д) + КХТ ХТ (FOLFOX N8 или CAPEOX N5)	• cCR: ИХТ + ХЛТ – 37% ХЛТ + КХТ – 44% Пятилетний ЛК: ИХТ + ХЛТ – 94% ХЛТ + КХТ – 90%	• Пятилетняя ОВ: ИХТ + ХЛТ – 88% ХЛТ + КХТ – 85%

Примечание. ВБЗ – выживаемость без признаков заболевания; ИХТ – индукционная химиотерапия; КХТ – консолидирующая химиотерапия; ЛК – локальный контроль; ОВ – общая выживаемость; ТНТ – тотальная неоадъювантная терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; cCR – полный клинический ответ; pCR – полный патоморфологический ответ

дива: T3c/d–4 или инвазия CRM/MRF. Именно этим пациентам можно рекомендовать схему ТНТ с КХТ. При наличии клинических проявлений заболевания для быстрого достижения симптоматического эффекта также предпочтительна ТНТ с ККЛТ или ХЛТ на первом этапе. При высоком риске отдаленных микрометастазов, в частности при РПК T4 и N2 с метастазами в латеральных тазовых ЛУ или EMVI, ТНТ с ИХТ вполне оправдана. Но при таком подходе пациенты тяжелее переносят этап ХЛТ [35].

Группа китайских авторов в 2025 г. опубликовала результаты метаанализа 49 исследований, включавших 25 679 пациентов. Данный метаанализ показал, что предоперационная ЛТ независимо от режима значимо улучшала ОВ среди пациентов, которые были оперированы без ТМЭ, и не повлияла на ОВ, если выполнялась ТМЭ [36].

Так или иначе, но ТНТ позволила увеличить частоту полных ответов, в результате чего больше пациентов смогли избежать сфинктероуносящих операций [32, 37, 38]. В ряде исследований было также отмечено улучшение ВБЗ и снижение риска отдаленного метастазирования, что, впрочем, не сопровождалось большей ОВ [20, 29, 34, 36]. Поэтому нельзя не согласиться с теми авторами, кто считает, что преимущества ТНТ для всех пациентов с мрРПК на сегодняшний день не доказаны, хотя такой подход действительно наиболее эффективен при необходимости сохранить орган [38].

Роль лучевой терапии в органосохраняющей стратегии

Сохранение сфинктера – ключевая задача лечения РПК. Достижение полного клинического и/или патоморфологического ответа после ТНТ послужило основанием для отказа от сфинктероуносящих операций при низком расположении опухоли. Такая тактика, которую специалисты называют «наблюдай и жди» (WW), уже упоминалась выше. Более высокий уровень pCR и полного клинического ответа (cCR) после ТНТ в сравнении со стандартной НАХЛТ определили преимущество выбора ТНТ для пациентов с опухолью нижнеампулярного отдела прямой кишки [37]. Среди всех вариантов ТНТ полный ответ наблюдался чаще при проведении КХТ после ЛТ или ХЛТ. В исследовании CAO/ARO/AIO-12 полный патоморфологический ответ был получен в 17% и 25% после ТНТ с ХЛТ и ИХТ или КХТ соответственно. В этом исследовании все пациенты были прооперированы. Интервал между ХЛТ и операцией был более длительным в группе с КХТ (медиана составила 90 дней против 45 дней в

группе ИХТ), но это не увеличило риск хирургических осложнений. Не было также значимых различий в пятилетнем риске отдаленных метастазов (22% и 24%) и пятилетней ОВ [30, 31]. Поздняя токсичность (CTCAE ≥grade 3) встречалась в 33% в обеих группах: чаще всего это были диарея (39%) и нейропатия (47%) любой степени тяжести.

В исследовании OPRA тактика WW была предложена при полном клиническом ответе или близком к таковому после ТНТ. У 72% пациентов в группе ИХТ и у 76% пациентов в группе КХТ были получены такие ответы, а пятилетняя выживаемость без ТМЭ составила 39% и 54% (p=0,012) соответственно. Причем ВБЗ среди тех, кто избежал операции, была сопоставима с прооперированными в объеме ТМЭ из исторического контроля [32].

Тактика WW, позволяющая сохранить орган у отдельных пациентов, становится все более популярной при мрРПК с низким расположением опухоли, но для оценки онкологической безопасности такого подхода все же требуется более длительный период наблюдения.

Место лучевой терапии в лечении раннего рака прямой кишки

По данным статистики, лишь 18,6% всех случаев РПК, выявленного в 2024 г. в России, приходилось на долю I стадии. Современные тенденции в лечении раннего РПК связаны с органосохраняющей или безоперационной стратегией, но в любом случае – с обязательной ЛТ для обеспечения онкологического радикализма. Проблема выбора схемы облучения оказалась весьма актуальной и для этой категории пациентов.

В рандомизированном исследовании TREC пациентам с РПК cT2cN0 и опухолью менее 30 мм была предложена микроинвазивная трансанальная эндоскопическая резекция после ККЛТ в качестве альтернативы ТМЭ. В 2021 г. были опубликованы результаты лечения первых 55 пациентов: 28 из них была выполнена ТМЭ, а у 27 ограничились органосохраняющим вмешательством – через 8–10 недель после ККЛТ. В результате pCR был достигнут у 8 пациентов (30%), а 7 пациентам, имевшим факторы высокого риска рецидива, пришлось выполнить ТМЭ. Реализовать органосохраняющий подход удалось в итоге у 19 пациентов (70%). В этом исследовании была также сформирована нерандомизированная группа пациентов пожилого возраста (медиана возраста составила 74 года), которые не рассматривались как кандидаты для ТМЭ. Сохранить сфинктер в этой когорте удалось в 92% случаев, а трехлетняя выживаемость без ЛР достигла 91% при низкой токсичности и высоком качестве жизни [39]. Исследование продолжается, но авторы TREC уверены, что уже сегодня можно предложить органосохраняющее вмешательство в комбинации с ККЛТ пожилым пациентам с ранним РПК, которым нежелательно выполнять ТМЭ.

Одновременно стартовало рандомизированное исследование III фазы STAR-TREC, а 24 августа 2026 г. в журнале «Lancet Oncology» опубликовали первые результаты этого исследования. Пациенты с РПК низкого риска (cT1-3b опухоль≤40 мм, N0), выбравшие лечение без операции, были рандомизированы по режиму ЛТ: ХЛТ с дозой 50 Гр за 25 фракций и капецитабином в суточной дозе 1650 мг/м² или ККЛТ с дозой 25 Гр за 5 фракций и без КХТ. Облучению подвергалась опухоль прямой кишки и мезоректум в объеме стандартной ТМЭ без включения латеральных тазовых ЛУ. Через 11–13 недель от начала облучения оценивали результат по МРТ и эндоскопическому осмотру; при недостаточном ответе предлагали ТМЭ. Второй контроль проводили спустя 16–20 недель: пациентов с cCR наблюдали, а при близком к cCR – выполняли эндоскопическую мукозальную резекцию. В обеспечении локального контроля ХЛТ оказалась эффективнее, чем ККЛТ: cCR был достигнут в 64% и 36% соответственно, а однолетняя выживаемость без ТМЭ составила 79% и 61% [40]. Но делать окончательные выводы еще рано.

В рандомизированном исследовании III фазы GRECCAR2 пациентам с РПК нижнеампулярного отдела T2–3N0–1 (менее 3 ЛУ до 8 мм по короткой оси и опухоль до 40 мм) лечение начинали с ХЛТ, а спустя 8 недель ответившим на лечение (т.е. с остаточной опухолью до 20 мм) выполняли локальную эксцизию или ТМЭ. Полный или близкий к полному патоморфологический ответ был получен в 55% случаев. При пятилетнем наблюдении локальные рецидивы в обеих группах встречались в 7%, отдаленные метастазы были диагностированы в 18% и 19% соответственно, ОВ составила 84% и 82%. Но в группе локального иссечения 26 пациентов (35%) впоследствии перенесли дополнительную ТМЭ из-за патологической стадии ypT2-3 или положительного края резекции (R1) [41].

Приведенные выше исследования свидетельствуют о том, что органосохраняющее лечение можно рассматривать как оправданную и безопасную стратегию для тщательно отобранных пациентов с небольшими опухолями (T1-T3) при хорошем клиническом ответе на неоадъювантное лечение. Однако необходима более точная стратификация риска рецидива и совершенствование методов оценки ответа на лечение.

Следует отметить, что основная задача самостоятельной ЛТ или ХЛТ в органосохраняющем лечении заключается в обеспечении полного контроля над опухолью, поэтому дальнейшие усилия были направлены на повышение эффективности ЛТ за счет увеличения дозы облучения или проведения консолидирующей ХТ [42–44].

Эскалация дозы лучевой терапии

Дозы предоперационного облучения опухолей различных локализаций традиционно меньше доз радикального лечения, поскольку они не рассчитаны на

достижение полного ответа со стороны опухоли. Но для некоторых пациентов с мрРПК предоперационной дозы в 50 Гр оказалось достаточно для достижения полного ответа и отказа от операции. Следует ли в подобной ситуации эскалировать дозу при безоперационном лечении? Ответ на этот вопрос попытались получить в датском многоцентровом исследовании II фазы, посвященном повышению дозы облучения для сохранения прямой кишки – одном из наиболее известных в мире. Пациентам с нижнеампулярным РПК T1–3 N0–1 проводили ХЛТ с дозой 50,4 Гр на область малого таза и с одновременным бустом на опухоль и метастазы в ЛУ до 62 Гр за 28 фракций. В 86% случаев был достигнут cCR, двухлетний локальный контроль составил почти 59%, а уровень токсичности был оценен как приемлемый [45].

В исследовании III фазы OPERA при таких же параметрах опухоли нижнеампулярного отдела прямой кишки в дополнении к ХЛТ с дозой 45 Гр за 25 фракций подводили буст к опухоли за счет дистанционного облучения с дозой 9 Гр за 3 фракции или внутрипросветного рентгеновского контактного облучения с дозой 90 Гр за 3 фракции. Трехлетние результаты показали преимущество брахитерапии в сохранении органа (81% против 59%), но с оговоркой: при более высоком риске ректальных кровотечений. Авторы воздерживаются от окончательных выводов, ожидая отдаленные результаты [42].

Современные высокопрецизионные технологии ЛТ расширяют возможности эскалации дозы дистанционного облучения. В продолжающемся исследовании H. Wang et al. применили технологию адаптивной ЛТ с МРТ-контролем для симультанного буста в 60–65 Гр за 25–28 фракций при ХЛТ пациентов с мрРПК [43]. В контрольной группе доза ХЛТ была ограничена 50–50,4 Гр за 25–28 фракций. Все пациенты получили КХТ с последующей ТМЭ. Авторы намерены оценить влияние дозы на патоморфологический ответ и риск послеоперационных осложнений.

Очевидно, что возможности ЛТ как этапа ТНТ при безоперационном лечении могут быть наиболее полно реализованы за счет эскалации дозы, оптимальные значения которой и способ подведения еще предстоит определить.

Место ЛТ в лечении РПК в эпоху иммунотерапии

Особые надежды в улучшении результатов лечения новообразований различных локализаций связывают сегодня с иммунотерапией (ИТ). Лечение РПК не стало исключением. Исследования развиваются в двух направлениях: включение ИТ в схему ТНТ и комбинация ИТ со стандартной ХЛТ или ХТ [34, 43, 44, 46].

Неоадъювантная ИТ оказалась весьма эффективной и вскоре стала стандартом лечения пациентов с мрРПК с дефектом системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) или высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) [7, 8, 18, 44]. Но пациенты с dMMR/ MSI-H составляют менее 20% всех случаев РПК, а опухоли с pMMR/MSS не чувствительны к самостоятельной ИТ [44]. Вместе с тем известный феномен синергизма ЛТ и ИТ позволяет надеяться на преодоление резистентности к ИТ при РПК с работающей системой репарации ДНК. В небольшом ретроспективном исследовании изучение образцов опухоли прямой кишки, взятых до и после ЛТ (ККЛТ и ХЛТ), показало значимое нарастание инфильтрации опухоли CD8+ лимфоцитами, более выраженное после ККЛТ. Присутствие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов активирует противоопухолевый иммунитет и повышает чувствительность к ИТ [47].

Исследования II фазы TORCH и STELLAR II показали, что включение ингибиторов PD-1 в ТНТ с ККЛТ у пациентов с мрРПК с pMMR/MSS увеличивает полный ответ опухоли без усиления токсичности [48, 49]. Еще 2 метаанализа подтвердили, что ингибиторы PD-1 в комбинации с ЛТ и ХТ значимо повышают уровень pCR, причем эффект был выше при ККЛТ в сравнении с пролонгированной ХЛТ, при которой выше была и токсичность [46, 50]. Но включение ИТ в схему лечения пациентов с pMMR/MSS-опухолями станет возможным, если преимущества такой комбинации будут подтверждены в рандомизированном исследовании III фазы.

Ограничения обзора

В представленном обзоре не рассмотрены критерии оценки ответа на неоадъювантное лечение, поскольку последние определяются стандартными диагностическими протоколами клинических рекомендаций. Кроме того, качество оценки ответа на лечение представляет весьма актуальную проблему и требует отдельного рассмотрения.

Объемы и технологии облучения при ККЛТ и ХЛТ соответствуют стандартным подходам, принятым в клинической практике, поэтому они не приведены в данном обзоре.

Оценка поздних осложнений ЛТ наиболее важна при безоперационном лечении и эскалации дозы облучения, но для объективных выводов сроки наблюдения в приведенных в обзоре исследованиях недостаточны.

Заключение

За последние десятилетия роль ЛТ в лечении рака прямой кишки существенно изменилась: из универсального предоперационного метода она превратилась в неотъемлемый и все более персонализированный компонент ТНТ на основе МРТ-стратификации риска и молекулярного профиля опухоли.

Наиболее перспективным направлением представляется дальнейшее развитие органосохраняющих стратегий как среди пациентов с ранним, так и с местнораспространенным РПК, ответивших на неоадъювантное

лечение. ТНТ в сравнении со стандартной НАХЛТ оказалась более эффективной в достижении полного клинического и патоморфологического ответов, что расширило возможности безоперационного лечения. Однако отдаленные результаты не позволяют считать ТНТ универсальным стандартом для всех пациентов с мрРПК, поскольку достижение полного ответа не всегда коррелирует с улучшением ОВ. Особенно важным является соблюдение баланса между повышением вероятности полного ответа и риском потери локального контроля при чрезмерном удлинении интервала между облучением и операцией. Кроме того, новые подходы требуют подтверждения в проспективных исследованиях с длительным наблюдением.

Вместе с тем, анализ завершенных исследований позволяет уже сегодня персонализировать лечение пациентов с РПК с учетом риска местного и отдаленного прогрессирования и цели лечения. В частности, пролонгированная ХЛТ имеет преимущество перед ККЛТ при высоком риске локального рецидива, низком расположении опухоли, и в тех случая, когда необходимо избежать ТМЭ. ККЛТ с ИХТ или КХТ предпочтителен при умеренном риске местного рецидива и высоком риске отдаленного прогрессирования поскольку позволяет сократить продолжительность неоадъювантного этапа лечения и приблизить начало ХТ.

Персонализированный подход при выборе схемы лечения пациентов с РПК определяется не только факторами опухоли и пациента, но и доступными технологиями диагностики и лечения, опытом специалистов мультидисциплинарной команды. При принятии решения необходимо учесть и предпочтения информированного пациента, что особенно важно при отказе от операции, поскольку такая тактика требует тщательного и длительного наблюдения.

Список литературы

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2025. – М. – 275 с.

2. *Affleck A., Koprowski M.A., Nabavizadeh N., Tsikitis V.L.* The evolution of rectal cancer treatment: the journey to total neoadjuvant therapy and organ preservation // Ann Gastroenterol. – 2022. – Vol. 35, № 3. – P. 226–233.

3. *Heald R.J., Ryall R.D.*Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer // Lancet. – 1986. – Vol. 1. – P. 1479–1482.

4. *Gastrointestinal Tumor Study Group* Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma // N Engl J Med. – 1985. – Vol. 312. – P. 1465–1472.

5. *Påhlman L., Glimelius B.* Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial // Ann Surg. – 1990. – Vol. 211, № 2. – P. 187–195.

6. *Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H.-R., Villanueva M.-T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rödel C.*Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 16. – P. 1926–1933.

7. *National Comprehensive Cancer Network* NCCN Guidelines Version 2.2026: Rectal Cancer // NCCN. – 2026. – Jenkintown, PA; 2026. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461. Accessed Aug 25, 2026.

8. *Ассоциация онкологов России* Клинические рекомендации: Рак прямой кишки – 2025 // Ассоциация онкологов России. – 2025. – М. – 142 с.

9. *Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B., Påhlman L., Rutqvist L.E., Wilking N.* Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 980–987.

10. *van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J.T., Påhlman L., Glimelius B., van de Velde C.J.H.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 575–582.

11. *Erlandsson J., Holm T., Pettersson D., Berglund Å., Cedermark B., Radu C., Johansson H., Machado M., Hjern F., Hallböök O., Syk I., Glimelius B., Martling A.* Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 336–346.

12. *Bosset J.-F., Collette L., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L., Daban A., Bardet E., Beny A., Ollier J.-C.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355, № 11. – P. 1114–1123.

13. *Glynne-Jones R., Counsell N., Quirke P., Mortensen N., Maraveyas A., Meadows H.M., Ledermann J., Sebag-Montefiore D.* Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control // Ann Oncol. – 2014. – Vol. 25, № 7. – P. 1356–1362.

14. *Daniels I.* Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study // Radiology. – 2007. – Vol. 243, № 1. – P. 132–139.

15. *Blomqvist L., Glimelius B.* The "good", the "bad", and the "ugly" rectal cancers // Acta Oncol. – 2008. – Vol. 47, №1. – P. 5–8.

16. *Lutz M.P., Zalcberg J.R., Glynne-Jones R., Ruers T.* Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer // Eur J Cancer. – 2016. – Vol. 63. – P. 11–24.

17. *Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2017. – Vol. 28, № Suppl 4. – P. iv22-iv40.

18. *Wo J.Y., Ashman J.B., Bhadkamkar N.A., Bradfield L., Chang D.T., Hanna N., Hawkins M., Holtz M., Kim E., Kelly P., Ling D.C., Olsen J.R., Palta M., Raldow A.C., Ruiz-Garcia E., Sheybani A., Stitzenberg K.B., Das P.* Radiation therapy for rectal cancer: an ASTRO clinical practice guideline focused update // Pract Radiat Oncol. – 2025. – Vol. 15, № 2. – P. 124–143.

19. *Schrag D., Shi Q., Weiser M.R., Gollub M.J., Saltz L.B., Musher B.L., Goldberg J., Al Baghdadi T., Goodman K.A., McWilliams R.R., Farma J.M., George T.J., Kennecke H.F., Shergill A., Montemurro M., Nelson G.D., Colgrove B., Gordon V., Venook A.P., O'Reilly E.M., Meyerhardt J.A., Dueck A.C., Basch E., Chang G.J., Mamon H.J.* Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389, № 4. – P. 322–334.

20. *Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., Bahadoer R.R., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Roodvoets A.G.H., Putter H., Berglund Å., Cervantes A., Crolla R.M.P.H., Hendriks M.P., Capdevila J., Edhemovic I., Marijnen C.A.M., van de Velde C.J.H., Glimelius B., van Etten B.* Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial // Ann Surg. – 2023. – Vol. 278, № 4. – P. e766–e772.

21. *Socha J., Bujko K.* Repopulation of rectal cancer may explain worse local control after short-course radiation therapy in the RAPIDO trial // Dis Colon Rectum. – 2024. – Vol. 67, № 3. – P. e204–e205.

22. *Jin J., Tang Y., Hu C., Jiang L.M., Jiang J., Li N., Liu W.Y., Chen S.L., Li S., Lu N.N., Cai Y., Li Y.H., Zhu Y., Cheng G.H., Zhang H.Y., Wang X., Zhu S.Y., Wang J., Li G.F., Yang J.L., Zhang K., Chi Y., Yang L., Zhou H.T., Zhou A.P., Zou S.M., Fang H., Wang S.L., Zhang H.Z., Wang X.S., Wei L.C., Wang W.L., Liu S.X., Gao Y.H., Li Y.X.* Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR) // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40, № 15. – P. 1681–1692.

23. *Tang Y., Zhou H.-T., Xu T.-Z., Li N., Jiang L.-M., Jiang J., Lu N.-N., Li S., Chen S.-L., Ma H.-Y., Cai Y., Li Y.-H., Zhu Y., He M.-Y., Wang X., Liu K., Zhang H.-Y., Wang J., Zhao T., Li G.-F., Yang J.-L., Zhang K., Wang W.-L., Xiao W.-W., Chi Y., Yang L., Zhou A.-P., Zou S.-M., Fang H., Wang S.-L., Zhang H.-Z., Wang X.-S., Wei L.-C., Liu S.-X., Gao Y.-H., Li Y.-X., Hu C., Jin J.* Five-year outcomes of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: updated results of the STELLAR trial // J Clin Oncol. – 2026. – Online ahead of print.

24. *Aghili M., Aghaei M.-M., Abyaneh R., Babaei M., Farhan F., Lashkari M., Farazmand B., Kolahdouzan K., Piozzi G.N., Counago F., Ghalehtaki R.* Short-course versus long-course neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: long-term results of a randomized controlled trial // Int J Colorectal Dis. – 2025. – Vol. 40, № 1. – P. 118.

25. *O'Brien T., Hospers G., Conroy T., Lenz H.J., Smith J.J., Andrews E., O'Neill B., Leonard G.* The role of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a survey of specialists attending the All-Ireland Colorectal Cancer Conference 2022 including lead investigators of OPRA, PRODIGE-23 and RAPIDO // Ir J Med Sci. – 2024. – Vol. 193, № 3. – P. 1183–1190.

26. *Bach S.P. STAR-TREC Collaborative* Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal surgery following (chemo)Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC)? Protocol for the international, multicentre, rolling phase II/III partially randomized patient preference trial evaluating long-course concurrent chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy organ preservation approaches // Colorectal Dis. – 2022. – Vol. 24, № 5. – P. 639–651.

27. *Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L., Rio E., François E., Mesgouez-Nebout N., Vendrely V., Artignan X., Bouché O., Gargot D., et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 702–715.

28. *Conroy T., Castan F., Etienne P.-L., Rio E., Mesgouez-Nebout N., Evesque L., Vendrely V., Artignan X., Bouché O., Gargot D., Boige V., Bonichon-Lamichhane N., Louvet C., Morand C., de la Fouchardière C., Boilève A., Delaye M., Gourgou S., Pezzella V., Borg C.* Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial // Ann Oncol. – 2024. – Vol. 35, № 10. – P. 873–881.

29. *Wang X., Liu P., Xiao Y., Meng W., Tang Y., Zhou J., Ding P.-R., Ding K.-F., Wang B., Guo Q.* Total neoadjuvant treatment with long-course radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high risk factors (TNTCRT): a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42, № Suppl 17. – P. LBA3511.

30. *Fokas E., Allgäuer M., Polat B., Klautke G., Grabenbauer G.G., Fietkau R., Kuhnt T., Staib L., Brunner T., Grosu A.L., Schmiegel W., Jacobasch L., Weitz J., Folprecht G., Schlenska-Lange A., Flentje M., Germer C.T., Grützmann R., Schwarzbach M., Paolucci V., Bechstein W.O., Friede T., Ghadimi M., Hofheinz R.D., Rödel C.* Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12 // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37, № 34. – P. 3212–3222.

31. *Diefenhardt M., Kosmala R., Fleischmann M., Martin D., Hofheinz R.D., Ghadimi M., Rödel C., Polat B., Fokas E.* Chemotherapy before or after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer: 5-year results of the CAO/ARO/AIO-12 trial – a general pairwise comparison // ESMO Open. – 2025. – Vol. 10, № 3. – P. 104483.

32. *Verheij F.S., Omer D.M., Williams H., Lin S.T., Qin L.-X., Buckley J.T., Thompson H.M., Yuval J.B., Kim J.K., Dunne R.F., Marcet J., Cataldo P., Polite B., Herzig D.O., Liska D., Oommen S., Friel C.M., Ternent C., Coveler A.L., Hunt S., Gregory A., Varma M.G., Bello B.L., Carmichael J.C., Krauss J., Gleisner A., Guillem J.G., Temple L., Goodman K.A., Segal N.H., Cercek A., Yaeger R., Nash G.M., Widmar M., Wei I.H., Pappou E.P., Weiser M.R., Paty P.B., Smith J.J., Wu A.J., Gollub M.J., Saltz L.B., Garcia-Aguilar J.* Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized phase II OPRA trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42, № 5. – P. 500–506.

33. *Zhang X., Ma S., Guo Y., Luo Y., Li L.* Total neoadjuvant therapy versus standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of 15 trials // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, № 11. – P. e0276599.

34. *Choi S.-J., Chae G.* Total neoadjuvant therapy versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of long-term outcomes // Surg Oncol. – 2026. – Vol. 67. – P. 102494.

35. *Ghalehtaki R., Nourbakhsh F., Abyaneh R., Sharifian A., Pashapour-Khoyi S., Aghili M., Gambacorta M.A., Couñago F.* Optimal sequence for total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: an evidence-based review // Cancer Med. – 2024. – Vol. 13, №19. – P. e70291.

36. *Wang W., Zhao R., Liang X., Liu M., Bai H., Ge J., Yao B., Zhi Z., He J.* Efficacies of radiotherapy in rectal cancer patients treated with total mesorectal excision or other types of surgery: an updated meta-analysis // Oncol Rev. – 2025. – Vol. 19. – P. 1567818.

37. *Temmink S.J.D., Peeters K.C.M.J., Nilsson P.J., Martling A., van de Velde C.J.H.* Surgical outcomes after radiotherapy in rectal cancer // Cancers (Basel). – 2024. – Vol. 16. – P. 1539.

38. *Aschele C., Glynne-Jones R.* Selecting a TNT schedule in locally advanced rectal cancer: can we predict who actually benefits? // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 9. – P. 2567.

39. *Bach S.P., Gilbert A., Brock K., Korsgen S., Geh I., Hill J., Gill T., Hainsworth P., Tutton M.G., Khan J., Robinson J., Steward M., Cunningham C., Levy B., Beveridge A., Handley K., Kaur M., Marchevsky N., Magill L., Russell A., Quirke P., West N.P., Sebag-Montefiore D.* Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2021. – Vol. 6, № 2. – P. 92–105.

40. *Bach S.P., Sebag-Montefiore D., Homer V., Gilbert A., Appelt A., Geh I., et al.* Chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy for response-adapted organ preservation in early-stage and intermediate-stage rectal cancer (STAR-TREC): 12-month results of an international, multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2/3 trial // Lancet Oncol. – 2026. – Vol. 27, № 9. – P. 1120–1132.

41. *Rullier E., Vendrely V., Asselineau J., Rouanet P., Tuech J.-J., Valverde A., de Chaisemartin C., Rivoire M., Trilling B., Jafari M., Portier G., Meunier B., Sielezniеff I., Bertrand M., Marchal F., Dubois A., Pocard M., Rullier A., Smith D., Frulio N., Frison E., Denost Q.* Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 465–474.

42. *Gerard J.-P., Barbet N., Schiappa R., Magné N., Martel I., Mineur L., Deberne M., Zilli T., Dhadda A., Myint A.S.* Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2023. – Vol. 8. – P. 356–367.

43. *Wang H., Zhang X., Leng B., Zhu K., Jiang S., Feng R., Dou X., Shi F., Xu L., Yu J.* Efficacy and safety of MR-guided adaptive simultaneous integrated boost radiotherapy to primary lesions and positive lymph nodes in the neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: a randomized controlled phase III trial // Radiat Oncol. – 2024. – Vol. 19. – P. 1–9.

44. *Farooq B., Li X., Xiao S., Liu X.* Neoadjuvant therapy for pMMR/MSS locally advanced rectal cancer in the immunotherapy era: current landscape and future perspectives // Front Oncol. – 2025. – Vol. 15. – P. 1719642.

45. *Jensen L.H., Poulsen L.O., Risum S.N., Nielsen J.D., Mynster T., Ploeen J., Rahr H., Havelund B.M., Appelt A., Lindebjerg J., Rafaelsen S.R., Jakobsen A.* Curative chemoradiation for low rectal cancer: early clinical outcomes from a multicentre phase II trial // Ann Oncol. – 2020. – Vol. 31, № Suppl 4. – P. S411.

46. *Yang L., Cui X., Wu F., Chi Z., Xiao L., Wang X., Liang Z., Li X., Yu Q., Lin X.* The efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer patients: a systematic review // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1392499.

47. *Salarvand S., Abyaneh R., Raee A., Yaghooti-Khorasani M., Mohammadjani F., Nili F., Aghili M., Ghalehtaki R.* CD8-positive lymphocyte infiltration as a marker of anti-tumor immune response in rectal cancer: pre- and post-neoadjuvant radiotherapy comparison // Clin Transl Radiat Oncol. – 2025. – Vol. 54. – P. 101018.

48. *Xia F., Wang Y., Wang H., Shen L., Xiang Z., Zhao Y., Zhang H., Wan J., Zhang H., Wang Y., Wu R., Wang J., Yang W., Zhou M., Zhou S., Chen Y., Zhang Z., Wu X., Xuan Y., Wang R., Sun Y., Tong T., Zhang X., Wang L., Huang D., Sheng W., Yan H., Yang X., Shen Y., Xu Y., Zhao R., Mo M., Cai G., Cai S., Xu Y., Zhang Z.* Randomized phase II trial of immunotherapy-based total neoadjuvant therapy for proficient mismatch repair or microsatellite stable locally advanced rectal cancer (TORCH) // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42, № 28. – P. 3308–3318.

49. *Li H., Tang Y., Zhou H., Wei L., Chen Y., Zhang W., Deng F., Li N., Jiang Z., Liu Z., Liang J., Zheng Z., Meng X., Lu Y., Lei Z., Sun X., Li G., Wang Y., Song Y., Qi S., Jing H., Zhai Y., Wang S., Li Y., Tang Y., Jin J.* Preoperative short-course

radiotherapy followed by chemotherapy and PD-1 inhibitor administration for locally advanced rectal cancer: the initial results of a randomized phase II/III trial (STELLAR II study) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2024. – Vol. 120, №2 Suppl. – P. e462.

50. *Ansab M., Razi S.*, *Nisa F.*, *Araib E.*, *Rath S.*, *Khan I.*, *Ramzan N.U.H.*, *Dilawar E.*, *Saeed A.* Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without PD-1/PD-L1 inhibitors in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // BMC Cancer. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1084.

References

1. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* The state of oncological care for the population of Russia in 2024. P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2025; Moscow; 2025. 275 p.

2. *Affleck A., Koprowski M.A., Nabavizadeh N., Tsikitis V.L.* The evolution of rectal cancer treatment: the journey to total neoadjuvant therapy and organ preservation. Ann Gastroenterol. 2022; 35(3): 226-233. Doi: 10.20524/aog.2022.0712.

3. *Heald R.J., Ryall R.D.* Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1986; 1: 1479-1482. Doi: 10.1016/S0140-6736(86)91510-2.

4. *Gastrointestinal Tumor Study Group* Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med. 1985; 312: 1465-1472. Doi: 10.1056/NEJM198506063122301.

5. *Påhlman L., Glimelius B.* Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. Ann Surg. 1990; 211(2): 187-195. Doi: 10.1097/00000658-199002000-00011.

6. *Sauer R., Liersch T., Merkel S., Fietkau R., Hohenberger W., Hess C., Becker H., Raab H.-R., Villanueva M.-T., Witzigmann H., Wittekind C., Beissbarth T., Rödel C.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol. 2012; 30(16): 1926-1933. Doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.

7. *National Comprehensive Cancer Network* NCCN Guidelines Version 2.2026: Rectal Cancer. NCCN. 2026; Jenkintown, PA; 2026. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461. Accessed Aug 25, 2026.

8. Association of Oncologists of Russia. Clinical Guidelines: Rectal Cancer – 2025. Association of Oncologists of Russia. 2025; Moscow; 2025. 142 p.

9. *Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B., Påhlman L., Rutqvist L.E., Wilking N.* Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med. 1997; 336: 980-987. Doi: 10.1056/NEJM199704033361402.

10. *van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Putter H., Wiggers T., Rutten H.J.T., Påhlman L., Glimelius B., van de Velde C.J.H.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol. 2011; 12(6): 575-582. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.

11. *Erlandsson J., Holm T., Pettersson D., Berglund Å., Cedermark B., Radu C., Johansson H., Machado M., Hjern F., Hallböök O., Syk I., Glimelius B., Martling A.* Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2017; 18(3): 336-346. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.

12. *Bosset J.-F., Collette L., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L., Daban A., Bardet E., Beny A., Ollier J.-C.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 2006; 355(11): 1114-1123. Doi: 10.1056/NEJMoa060829.

13. *Glynne-Jones R., Counsell N., Quirke P., Mortensen N., Maraveyas A., Meadows H.M., Ledermann J., Sebag-Montefiore D.* Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. Ann Oncol. 2014; 25(7): 1356-1362. Doi: 10.1093/annonc/mdu147.

14. *Daniels I.* Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. Radiology. 2007; 243(1): 132-139. Doi: 10.1148/radiol.2431051825.

15. *Blomqvist L., Glimelius B.* The "good", the "bad", and the "ugly" rectal cancers. Acta Oncol. 2008; 47(1): 5-8. Doi: 10.1080/02841860701802585.

16. *Lutz M.P., Zalcberg J.R., Glynne-Jones R., Ruers T.* Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. Eur J Cancer. 2016; 63: 11-24.

17. *Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28(Suppl 4): iv22-iv40. Doi: 10.1093/annonc/mdx224.

18. *Wo J.Y., Ashman J.B., Bhadkamkar N.A., Bradfield L., Chang D.T., Hanna N., Hawkins M., Holtz M., Kim E., Kelly P., Ling D.C., Olsen J.R., Palta M., Raldow A.C., Ruiz-Garcia E., Sheybani A., Stitzenberg K.B., Das P.* Radiation therapy for rectal cancer: an ASTRO clinical practice guideline focused update. Pract Radiat Oncol. 2025; 15(2): 124-143. Doi: 10.1016/j.prro.2024.11.003.

19. *Schrag D., Shi Q., Weiser M.R., Gollub M.J., Saltz L.B., Musher B.L., Goldberg J., Al Baghdadi T., Goodman K.A., McWilliams R.R., Farma J.M., George T.J., Kennecke H.F., Shergill A., Montemurro M., Nelson G.D., Colgrove B., Gordon V., Venook A.P., O'Reilly E.M., Meyerhardt J.A., Dueck A.C., Basch E., Chang G.J., Mamon H.J.* Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. N Engl J Med. 2023; 389(4): 322-334. Doi: 10.1056/NEJMoa2303269.

20. *Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., Bahadoer R.R., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Roodvoets A.G.H., Putter H., Berglund Å., Cervantes A., Crolla R.M.P.H., Hendriks M.P., Capdevila J., Edhemovic I., Marijnen C.A.M., van de Velde C.J.H., Glimelius B., van Etten B.* Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. Ann Surg. 2023; 278(4): e 766-e772. Doi: 10.1097/SLA.0000000000005799.

21. *Socha J., Bujko K.* Repopulation of rectal cancer may explain worse local control after short-course radiation therapy in the RAPIDO trial. Dis Colon Rectum. 2024; 67(3): e204-e205. Doi: 10.1097/DCR.0000000000003178.

22. *Jin J., Tang Y., Hu C., Jiang L.M., Jiang J., Li N., Liu W.Y., Chen S.L., Li S., Lu N.N., Cai Y., Li Y.H., Zhu Y., Cheng G.H., Zhang H.Y., Wang X., Zhu S.Y., Wang J., Li G.F., Yang J.L., Zhang K., Chi Y., Yang L., Zhou H.T., Zhou A.P., Zou S.M., Fang H., Wang S.L., Zhang H.Z., Wang X.S., Wei L.C., Wang W.L., Liu S.X., Gao Y.H., Li Y.X.* Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). J Clin Oncol. 2022; 40(15): 1681-1692. Doi: 10.1200/JCO.21.01667.

23. *Tang Y., Zhou H.-T., Xu T.-Z., Li N., Jiang L.-M., Jiang J., Lu N.-N., Li S., Chen S.-L., Ma H.-Y., Cai Y., Li Y.-H., Zhu Y., He M.-Y., Wang X., Liu K., Zhang H.-Y., Wang J., Zhao T., Li G.-F., Yang J.-L., Zhang K., Wang W.-L., Xiao W.-W., Chi Y., Yang L., Zhou A.-P., Zou S.-M., Fang H., Wang S.-L., Zhang H.-Z., Wang X.-S., Wei L.-C., Liu S.-X., Gao Y.-H., Li Y.-X., Hu C., Jin J.* Five-year outcomes of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: updated results of the STELLAR trial. J Clin Oncol. 2026; Online ahead of print. Doi: 10.1200/JCO-25-02387.

24. *Aghili M., Aghaei M.-M., Abyaneh R., Babaei M., Farhan F., Lashkari M., Farazmand B., Kolahdouzan K., Piozzi G.N., Counago F., Ghalehtaki R.* Short-course versus long-course neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: long-term results of a randomized controlled trial. Int J Colorectal Dis. 2025; 40(1): 118. Doi: 10.1007/s00384-025-04901-1.

25. *O'Brien T., Hospers G., Conroy T., Lenz H.J., Smith J.J., Andrews E., O'Neill B., Leonard G.* The role of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a survey of specialists attending the All-Ireland Colorectal Cancer Conference 2022 including lead investigators of OPRA, PRODIGE-23 and RAPIDO. Ir J Med Sci. 2024; 193(3): 1183-1190. Doi: 10.1007/s11845-023-03591-4.

26. Bach S.P.; STAR-TREC Collaborative. Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal surgery following (chemo)Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC)? Protocol for the international, multicentre, rolling phase II/III partially randomized patient preference trial evaluating long-course concurrent chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy organ preservation approaches. Colorectal Dis. 2022; 24(5): 639-651. Doi: 10.1111/codi.16056.

27. *Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L., Rio E., François E., Mesgouez-Nebout N., Vendrely V., Artignan X., Bouché O., Gargot D. et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(5): 702-715. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.

28. *Conroy T., Castan F., Etienne P.-L., Rio E., Mesgouez-Nebout N., Evesque L., Vendrely V., Artignan X., Bouché O., Gargot D., Boige V., Bonichon-Lamichhane N., Louvet C., Morand C., de la Fouchardière C., Boilève A., Delaye M., Gourgou S., Pezzella V., Borg C.* Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. Ann Oncol. 2024; 35(10): 873-881. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.06.019.

29. *Wang X., Liu P., Xiao Y., Meng W., Tang Y., Zhou J., Ding P.-R., Ding K.-F., Wang B., Guo Q.* Total neoadjuvant treatment with long-course radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high risk factors (TNTCRT): a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. J Clin Oncol. 2024; 42(Suppl 17): LBA3511. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3511.

30. *Fokas E., Allgäuer M., Polat B., Klautke G., Grabenbauer G.G., Fietkau R., Kuhnt T., Staib L., Brunner T., Grosu A.L., Schmiegel W., Jacobasch L., Weitz J., Folprecht G., Schlenska-Lange A., Flentje M., Germer C.T., Grützmann R., Schwarzbach M., Paolucci V., Bechstein W.O., Friede T., Ghadimi M., Hofheinz R.D., Rödel C.* Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. J Clin Oncol. 2019; 37(34): 3212-3222. Doi: 10.1200/JCO.19.00308.

31. *Diefenhardt M., Kosmala R., Fleischmann M., Martin D., Hofheinz R.D., Ghadimi M., Rödel C., Polat B., Fokas E.* Chemotherapy before or after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer: 5-year results of the CAO/ARO/AIO-12 trial – a general pairwise comparison. ESMO Open. 2025; 10(3): 104483. Doi: 10.1016/j.esmoop.2025.104483.

32. *Verheij F.S., Omer D.M., Williams H., Lin S.T., Qin L.-X., Buckley J.T., Thompson H.M., Yuval J.B., Kim J.K., Dunne R.F., Marcet J., Cataldo P., Polite B., Herzig D.O., Liska D., Oommen S., Friel C.M., Ternent C., Coveler A.L., Hunt S., Gregory A., Varma M.G., Bello B.L., Carmichael J.C., Krauss J., Gleisner A., Guillem J.G., Temple L., Goodman K.A., Segal N.H., Cercek A., Yaeger R., Nash G.M., Widmar M., Wei I.H., Pappou E.P., Weiser M.R., Paty P.B., Smith J.J., Wu A.J., Gollub M.J., Saltz L.B., Garcia-Aguilar J.* Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized phase II OPRA trial. J Clin Oncol. 2024; 42(5): 500-506. Doi: 10.1200/JCO.23.01208.

33. *Zhang X., Ma S., Guo Y., Luo Y., Li L.* Total neoadjuvant therapy versus standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of 15 trials. PLoS One. 2022; 17(11): e0276599. Doi: 10.1371/journal.pone.0276599.

34. *Choi S.-J., Chae G.* Total neoadjuvant therapy versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of long-term outcomes. Surg Oncol. 2026; 67: 102494. Doi: 10.1016/j.suronc.2026.102494.

35. *Ghalehtaki R., Nourbakhsh F., Abyaneh R., Sharifian A., Pashapour-Khoyi S., Aghili M., Gambacorta M.A., Couñago F.* Optimal sequence for total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: an evidence-based review. Cancer Med. 2024; 13(19): e70291. Doi: 10.1002/cam4.70291.

36. *Wang W., Zhao R., Liang X., Liu M., Bai H., Ge J., Yao B., Zhi Z., He J.* Efficacies of radiotherapy in rectal cancer patients treated with total mesorectal excision or other types of surgery: an updated meta-analysis. Oncol Rev. 2025; 19: 1567818. Doi: 10.3389/or.2025.1567818.

37. *Temmink S.J.D., Peeters K.C.M.J., Nilsson P.J., Martling A., van de Velde C.J.H.* Surgical outcomes after radiotherapy in rectal cancer. Cancers (Basel). 2024; 16: 1539. Doi: 10.3390/cancers16081539.

38. *Aschele C., Glynne-Jones R.* Selecting a TNT schedule in locally advanced rectal cancer: can we predict who actually benefits?. Cancers (Basel). 2023; 15(9): 2567. Doi: 10.3390/cancers15092567.

39. *Bach S.P., Gilbert A., Brock K., Korsgen S., Geh I., Hill J., Gill T., Hainsworth P., Tutton M.G., Khan J., Robinson J., Steward M., Cunningham C., Levy B., Beveridge A., Handley K., Kaur M., Marchevsky N., Magill L., Russell A., Quirke P., West N.P., Sebag-Montefiore D.* Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021; 6(2): 92-105. Doi: 10.1016/S2468-1253(20)30333-2.

40. *Bach S.P., Sebag-Montefiore D., Homer V., Gilbert A., Appelt A., Geh I., et al.* Chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy for response-adapted organ preservation in early-stage and intermediate-stage rectal cancer (STAR-TREC): 12-month results of an international, multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2026; 27(9): 1120-1132. Doi: 10.1016/S1470-2045(26)00228-7.

41. *Rullier E., Vendrely V., Asselineau J., Rouanet P., Tuech J.-J., Valverde A., de Chaisemartin C., Rivoire M., Trilling B., Jafari M., Portier G., Meunier B., Sielezniefff I., Bertrand M., Marchal F., Dubois A., Pocard M., Rullier A., Smith D., Frulio N., Frison E., Denost Q.* Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(5): 465-474. Doi: 10.1016/S2468-1253(19)30410-8.

42. *Gerard J.-P., Barbet N., Schiappa R., Magné N., Martel I., Mineur L., Deberne M., Zilli T., Dhadda A., Myint A.S.* Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023; 8: 356-367. Doi: 10.1016/S2468-1253(22)00371-X.

43. *Wang H., Zhang X., Leng B., Zhu K., Jiang S., Feng R., Dou X., Shi F., Xu L., Yu J.* Efficacy and safety of MR-guided adaptive simultaneous integrated boost radiotherapy to primary lesions and positive lymph nodes in the neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: a randomized controlled phase III trial. Radiat Oncol. 2024; 19: 1-9.

44. *Farooq B., Li X., Xiao S., Liu X.* Neoadjuvant therapy for pMMR/MSS locally advanced rectal cancer in the immunotherapy era: current landscape and future perspectives. Front Oncol. 2025; 15: 1719642. Doi: 10.3389/fonc.2025.1719642.

45. *Jensen L.H., Poulsen L.O., Risum S.N., Nielsen J.D., Mynster T., Ploeen J., Rahr H., Havelund B.M., Appelt A., Lindebjerg J., Rafaelsen S.R., Jakobsen A.* Curative chemoradiation for low rectal cancer: early clinical outcomes from a multicentre phase II trial. Ann Oncol. 2020; 31(Suppl 4): S411. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.511.

46. *Yang L., Cui X., Wu F., Chi Z., Xiao L., Wang X., Liang Z., Li X., Yu Q., Lin X.* The efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with immunotherapy for locally advanced rectal cancer patients: a systematic review. Front Immunol. 2024; 15: 1392499. Doi: 10.3389/fimmu.2024.1392499.

47. *Salarvand S., Abyaneh R., Raee A., Yaghooti-Khorasani M., Mohammadjani F., Nili F., Aghili M., Ghalehtaki R.* CD8-positive lymphocyte infiltration as a marker of anti-tumor immune response in rectal cancer: pre- and post-neoadjuvant radiotherapy comparison. Clin Transl Radiat Oncol. 2025; 54: 101018. Doi: 10.1016/j.ctro.2025.101018.

48. *Xia F., Wang Y., Wang H., Shen L., Xiang Z., Zhao Y., Zhang H., Wan J., Zhang H., Wang Y., Wu R., Wang J., Yang W., Zhou M., Zhou S., Chen Y., Zhang Z., Wu X., Xuan Y., Wang R., Sun Y., Tong T., Zhang X., Wang L., Huang D., Sheng W., Yan H., Yang X., Shen Y., Xu Y., Zhao R., Mo M., Cai G., Cai S., Xu Y., Zhang Z.* Randomized phase II trial of immunotherapy-based total neoadjuvant therapy for proficient mismatch repair or microsatellite stable locally advanced rectal cancer (TORCH). J Clin Oncol. 2024; 42(28): 3308-3318. Doi: 10.1200/JCO.23.02261.

49. *Li H., Tang Y., Zhou H., Wei L., Chen Y., Zhang W., Deng F., Li N., Jiang Z., Liu Z., Liang J., Zheng Z., Meng X., Lu Y., Lei Z., Sun X., Li G., Wang Y., Song Y., Qi S., Jing H., Zhai Y., Wang S., Li Y., Tang Y., Jin J.* Preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and PD-1 inhibitor administration for locally advanced rectal cancer: the initial results of a randomized phase II/III trial (STELLAR II study). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024; 120(2 Suppl): e462. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.07.1025.

50. *Ansab M., Razi S., Nisa F., Araib E., Rath S., Khan I., Ramzan N.U.H., Dilawar E., Saeed A.* Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without PD-1/PD-L1 inhibitors in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2025; 25(1): 1084. Doi: 10.1186/s12885-025-14482-5.

© А.Ю. Навматуля и др., 2026
УДК 616.3-006.6-089.87
ББК 55.694.133.3-59
DOI: 10.31917/2703331

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (Санкт-Петербург, Россия)

РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЕ ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

А.Ю. Навматуля[1], А.И. Кузнецов[1], М.В. Гребенкина[1], Ф.Р. Альмухаметова[1], Н.А. Доманский[1], А.С. Лисицын[1], В.М. Моисеенко[1,2]

RESECTABLE DISTANT METASTASES IN COLORECTAL CANCER: MANAGEMENT STRATEGIES

А.Ю. Навматуля[1]
Кандидат медицинских наук, доцент, хирург-онколог, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения (абдоминальное),
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
SPIN-code: 9474-5110.
ORCID 0000-0002-5525-9429.
А.И. Кузнецов[1]
Кандидат медицинских наук, хирург-онколог.
SPIN-code: 2905-6368.
ORCID 0000-0002-6646-783X.
М.В. Гребенкина[1]
Врач-онколог.
ORCID 0000-0001-7372-8949.
Ф.Р. Альмухаметова[1]
Хирург-онколог.
SPIN-code: 6065-5549.
ORCID 0000-0002-3267-251X.
Н.А. Доманский[1]
Хирург-онколог.
А.С. Лисицын[1]
Хирург-онколог.
В.М. Моисеенко[1,2]
Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, Член-корреспондент Российской Академии Наук, Директор ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)» имени Н.П. Напалкова, заведующий кафедрой онкологии.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.Yu. Navmatulya[1]
Candidate of Medicine, Associate Professor, Surgical oncologist, Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods (abdominal),
197758, Saint Petersburg, Pesochny. Leningradskaya str., 68A, lit. A, 68A.
SPIN-code: 9474-5110.
ORCID: 0000-0002-5525-9429.
A.I. Kuznetsov[1]
Candidate of Medicine, Surgical oncologist.
SPIN-code: 2905-6368.
ORCID: 0000-0002-6646-783X.
M.V. Grebenkina[1]
Medical oncologist.
ORCID: 0000-0001-7372-8949.
F.R. Almukhametova[1]
Surgical oncologist.
SPIN-code: 6065-5549.
ORCID: 0000-0002-3267-251X.

N.A. Domanskiy[1]
Surgical oncologist.
A.S. Lisicyn[1]
Surgical oncologist.

V.M. Moiseyenko[1,2]
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DSc, MD, Professor, Director of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Professor of Oncology Department.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Введение. Колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих причин онкологической смертности, при этом у значительной части пациентов заболевание дебютирует или рецидивирует в виде отдаленных метастазов. Исторически метастатический КРР рассматривался как инкурабельное состояние, допускавшее лишь паллиативную химиотерапию. Однако за последние два десятилетия произошел кардинальный пересмотр этой парадигмы благодаря внедрению концепции олигометастатической болезни и развитию локальных методов лечения.

Материалы и методы. Ключевым принципом современной тактики является признание того, что ограниченное метастатическое поражение (1–5 очагов, не более двух органов) может быть потенциально излечимо при условии полного удаления всех опухолевых очагов. Наиболее изучены хирургические резекции метастазов в печени и легких: при достижении R0-резекции пятилетняя общая выживаемость достигает 40–50% у тщательно отобранных пациентов, что многократно превосходит результаты одной системной терапии. Критерии резектабельности включают возможность радикального удаления с сохранением достаточного функционального объема органа, контроль внепеченочных очагов и благоприятную биологию опухоли. При синхронных метастазах возможны одномоментные, этапные или стратегии «сначала печень», выбор которых индивидуализируется. Альтернативными или дополняющими методами служат термоабляция (радиочастотная и микроволновая) и стереотаксическая лучевая терапия, особенно эффективные при небольших очагах и противопоказаниях к операции; их комбинация с хирургией и системной терапией дает наилучшие отдаленные результаты. Менее частые локализации – забрюшинные лимфоузлы и головной мозг, – также могут быть подвергнуты локальному воздействию в рамках мультимодального подхода, что в ряде исследований ассоциируется с увеличением выживаемости, хотя такие данные менее систематизированы.

Заключение. Современное ведение пациентов с резектабельными отдаленными метастазами КРР требует персонализированного подхода, основанного на прогностической стратификации, оценке функциональных резервов и молекулярно-генетических характеристик опухоли. Ключевым условием успеха является мультидисциплинарное взаимодействие онкологов, хирургов, радиотерапевтов и интервенционных радиологов для определения оптимальной последовательности и комбинации методов. Перспективными направлениями остаются уточнение критериев отбора, оптимизация периоперационной системной терапии и интеграция новых локальных технологий, направленных на расширение границ резектабельности и улучшение как выживаемости, так и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: *колоректальный рак, резектабельные метастазы, олигометастатическая болезнь, локальные методы лечения, мультидисциплинарный подход.*

Introduction. Colorectal cancer (CRC) remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, with a substantial proportion of patients presenting with or developing distant metastases. Historically, metastatic CRC has been considered an incurable condition, warranting only palliative chemotherapy. However, over the past two decades, this paradigm has undergone a fundamental shift, driven by the adoption of the oligometastatic disease concept and advances in local treatment modalities.

Materials and Methods. The cornerstone of current management is the recognition that limited metastatic spread (1–5 lesions, involving no more than two organs) may be potentially curable provided that all tumour deposits are completely eradicated. Surgical resection of liver and lung metastases is the best-studied approach: in carefully selected patients, R0 resection achieves 5-year overall survival rates of 40–50%, far exceeding outcomes with systemic therapy alone. Resectability criteria include the feasibility of radical removal while preserving sufficient functional organ reserve, control of extrahepatic/extrapulmonary disease, and favourable tumour biology. For synchronous metastases, simultaneous, staged, or liver-first strategies are available, with the choice being individualised. Alternative or complementary modalities include thermal ablation (radiofrequency and microwave) and stereotactic body radiotherapy, which are particularly valuable for small lesions and in patients unfit for surgery; their combination with surgery and systemic therapy yields the best long-term results. Less common sites, such as retroperitoneal lymph nodes and the brain, may also be targeted locally within a multimodality approach, and several studies have reported survival benefits, although evidence for these locations remains less systematic.

Conclusion. Contemporary management of patients with resectable distant metastases from CRC demands a personalised strategy based on prognostic stratification, functional reserve assessment, and molecular tumour characteristics. Multidisciplinary collaboration among oncologists, surgeons, radiation oncologists, and interventional radiologists is essential to define the optimal sequence and combination of treatments. Future research should focus on refining selection criteria, optimising perioperative systemic therapy, and integrating novel local technologies to expand the boundaries of resectability, thereby improving both survival and quality of life.

Key words: *colorectal cancer, resectable metastases, oligometastatic disease, local treatment modalities, multidisciplinary approach.*

Введение

Колоректальный рак остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Несмотря на совершенствование методов ранней диагностики, почти у четверти пациентов отдаленные метастазы выявляются уже на момент первичной постановки диагноза (синхронное метастатическое поражение), а примерно у трети больных, перенесших радикальное лечение, метастазы развиваются в отдаленные сроки (метахронное поражение) [2]. Наиболее частыми мишенями гематогенного распространения опухоли являются печень и легкие; реже наблюдаются перитонеальный канцероматоз и поражение забрюшинных лимфатических узлов [3].

Диссеминация опухолевого процесса ранее расценивалась как фатальное событие, допускавшее исключительно паллиативную химиотерапию с медианой выживаемости, не превышающей 6–12 мес [4]. Однако за последние 2 десятилетия подход к лечению метастатического КРР претерпел фундаментальные изменения. Многочисленные ретроспективные и проспективные исследования продемонстрировали, что выполнение хирургического удаления отдаленных метастазов (метастазэктомии) при условии достижения радикальной резекции (R0) способно обеспечить пятилетнюю общую выживаемость на уровне 40–50%, что фактически переводит заболевание из разряда инкурабельных в категорию потенциально излечимых состояний [5, 6]. Без хирургического вмешательства, как было отмечено выше, медиана выживаемости при метастатическом КРР раньше составляла 6–12 мес, хотя при помощи современной химиотерапии она сильно возросла и теперь составляет около 30 мес. При радикальной резекции метастазов в печени пятилетняя общая выживаемость, по данным крупных центров, колеблется от 25% до 58%, при удалени метастазов в легких – от 30% до 50% [7, 8].

Это стало возможным благодаря внедрению концепции олигометастатической болезни и признанию того факта, что ограниченное метастатическое поражение может длительное время оставаться локализованным, не приобретая системного характера [9]. В клинической практике для КРР это состояние обычно определяется как небольшое количество метастазов (от 1 до 5 очагов), локализованных не более чем в двух органах (чаще всего в печени и/или легких). Принципиальное условие: все выявленные метастазы должны быть потенциально излечимы с помощью локальных методов лечения. Именно поэтому понятие резектабельности вышло за рамки чисто технической возможности удаления очагов. Тактика ведения таких пациентов включает не только собственно хирургический этап, но и периоперационную (неоадъювантную и адъювантную) химиотерапию, применение таргетных препаратов, а также локальные методы циторедукции (радиочастотную абляцию, микроволновую абляцию, стереотаксическую лучевую терапию) в качестве компонента паренхимосохранной операции [10].

Главные вопросы, стоящие перед клиницистами, – это отбор кандидатов на хирургическое лечение, выбор оптимальной временной последовательности системной и локальной терапии при синхронных метастазах, а также стратегия ведения пациентов с погранично резектабельными поражениями, где необходима индукционная конверсионная терапия для уменьшения объема опухолевой массы [11]. Дискуссионными остаются различные мнения специалистов относительно прогностических факторов, объема оперативного вмешательства (анатомическая или атипичная резекция), влияния предоперационной химиотерапии на функциональное состояние печени и риск развития «исчезающих метастазов», что подчеркивает актуальность систематизации накопленных данных [12]. Целью настоящей работы является всесторонний анализ современных тактических подходов к ведению больных с резектабельными отдаленными метастазами колоректального рака с особым акцентом на персонализацию лечебной стратегии и междисциплинарное взаимодействие.

Резекция метастазов в печени

Изолированное поражение печени при КРР встречается у 20–25% пациентов и выделено в отдельную группу M1a по классификации TNM [13]. Хирургическое вмешательство остается краеугольным камнем в лечении, позволяя добиться значительного увеличения продолжительности жизни, а в ряде случаев – и полного излечения. Радикальное удаление всех видимых опухолевых очагов (R0-резекция) трансформирует прогноз и достоверно увеличивает отдаленную выживаемость [14]. Однако успех операции напрямую зависит от тщательного отбора пациентов.

Резекция показана только в том случае, если можно достичь радикального удаления (R0) всех известных очагов с сохранением достаточного объема функционирующей ткани органа [15]. Важно понимать, что количество метастазов само по себе не является абсолютным противопоказанием, если позволяет функция органа после операции. Ключевые критерии включают:

- возможность полного (R0) удаления всех метастазов;
- сохранение достаточного объема будущего остатка печени (FLR): обычно ≥20% от общего объема здоровой печени или ≥30–40% при повреждении химиотерапией или стеатозе;
- сохранение адекватной сосудистой и билиарной архитектуры;
- отсутствие неконтролируемых внепеченочных метастазов (однако при единичных резектабельных

очагах в легких возможны комбинированные операции) [16].

При выявлении метастазов одновременно с первичной опухолью (синхронные метастазы) выделяют 3 основные хирургические стратегии, различающиеся по очередности вмешательств:

1. Одномоментный подход (Simultaneous): резекция печени и колоректальной опухоли выполняется в рамках одной госпитализации [17].

2. Этапный подход (Staged): традиционная тактика, предполагающая два раздельных вмешательства в разные госпитализации. Обычно сначала удаляют первичную опухоль, а затем производят резекцию печени [18].

3. Подход «Сначала печень» (Liver-first): хирургическое лечение начинают с печеночного этапа, затем выполняют удаление первичного очага [19].

Данные, накопленные к настоящему времени, не позволяют однозначно отдать предпочтение какой-либо одной методике, а международный консенсус относительно выбора предпочтительного хирургического подхода до сих пор отсутствует [20]. Ряд исследований показывает, что выбор стратегии должен быть строго индивидуализирован с учетом объема опухолевого поражения и сопутствующей патологии [5].

Существуют попытки прогнозирования отдаленных результатов резекций печени при колоректальном раке. Наиболее распространена шкала Fong Clinical Risk Score (CRS) [1]. Для оценки прогноза используются следующие факторы:

- Поражение лимфоузлов первичной опухоли (N+);
- Безрецидивный интервал <12 мес;
- Количество метастазов >1;
- Размер наибольшего метастаза >5 см;
- Уровень РЭА (раково-эмбрионального антигена) >200 нг/мл.

Наличие 0–2 факторов указывает на благоприятный прогноз, 3–5 – на неблагоприятный, однако и это не является абсолютным противопоказанием к операции [2]. В последнее время появляются иные прогностические модели, например, Хельсинкская гистопатологическая шкала [12], включающая для анализа:

- глубину опухолевой инвазии (pT);
- количество пораженных лимфатических узлов (≥2);
- размер>50 мм;
- жизнеспособность >30% метастазов;
- края резекции <5 мм;
- сосудистую и биллиарную инвазию.

В отношении объема оперативного вмешательства показан тот, который обеспечит R0-резекцию. Применимы все возможные варианты резекций: анатомическая резекция, паренхимосберегающая хирургия (атипичные резекции или энуклеации) с минимальным отступом – при современной химиотерапии 1 мм считается достаточным, хотя классический подход предполагал стремление к 1 см [6]. Двухэтапная резекция печени (ALPPS) применяется при билобарном поражении, когда объема будущего остатка изначально недостаточно. На первом этапе перевязывают правую ветвь воротной вены (и/или разделяют паренхиму) для гипертрофии левой доли, после чего выполняют радикальную резекцию. Согласно результатам рандомизированного исследования LIGRO, ALPPS ассоциируется с улучшением выживаемости по сравнению с двухэтапной гепатэктомией (медиана выживаемости 46 vs 26 мес) [13]. При рецидиве метастазов в печени возможны повторные (re-do) операции. Важно отметить, что они не ухудшают общую выживаемость по сравнению с первичными резекциями, что делает агрессивную хирургическую тактику оправданной даже при рецидиве заболевания [20].

Резекция метастазов в легких

Хирургическое удаление метастатических очагов в легких выполняется реже, чем резекция метастазов в печени, что связано с более высокой частотой диссеминации опухолевого процесса [7]. При солитарных очагах и достижении полной (R0) резекции она позволяет добиться пятилетней выживаемости в 40–50% случаев [8].

Первым и основным критерием отбора является строгий контроль первичной опухоли: она должна быть радикально удалена, а местный рецидив на момент рассмотрения вопроса об операции должен отсутствовать [9]. Вторым критическим условием выступает возможность радикального удаления всех выявленных в легких метастатических узлов с сохранением адекватной дыхательной функции после операции [10]. Третий важнейший критерий касается отсутствия распространенного внегрудного метастазирования: наличие внелегочных очагов обычно является противопоказанием, за исключением случаев, когда они также могут быть радикально удалены (например, синхронные резектабельные метастазы в печени) [11]. Четвертым обязательным компонентом операции является систематическая медиастинальная лимфаденэктомия или, как минимум, биопсия лимфатических узлов средостения. Поражение этих узлов является неблагоприятным прогностическим фактором [14].

Технические аспекты хирургического вмешательства направлены на максимальное сохранение здоровой легочной паренхимы, что критически важно для поддержания качества жизни и возможности проведения повторных операций в случае рецидива. В этом контексте предпочтение отдается органосохраняющим сублобарным резекциям: клиновидным резекциям, сегментэктомиям и точным иссечениям [15]. Значительное развитие в последние годы получили минимально инвазивные подходы. То-

ракоскопическая резекция (VATS) является валидным и безопасным вариантом для отобранных пациентов с небольшим количеством периферически расположенных метастазов [16].

Важным аспектом современной стратегии является возможность и целесообразность повторных метастазэктомий. Рецидив после первичной операции встречается часто, и при сохранении исходных критериев отбора повторное хирургическое вмешательство является безопасным и технически выполнимым [17]. Масштабное исследование, включившее 1 106 пациентов и 1 503 последовательные операции, подтвердило, что систематическая пульмональная метастазэктомия, даже при повторных вмешательствах, обеспечивает существенные преимущества в выживаемости: десятилетняя общая выживаемость составила 35,5% при крайне низкой тридцатидневной послеоперационной летальности (0,1%) [18]. При этом пациенты с множественными метастазами (десятилетняя выживаемость 30,8%) или рецидивным заболеванием (десятилетняя выживаемость 31,1%) могут рассчитывать на потенциальное излечение. Отдаленные результаты повторных операций сопоставимы с таковыми при первичном лечении [19].

Малоинвазивные альтернативы: абляция и стереотаксическая лучевая терапия

Стремительное развитие интервенционной радиологии и радиотерапии привело к появлению высокоэффективных малоинвазивных альтернатив – радиочастотной абляции (РЧА), микроволновой абляции (МВА) и стереотаксической лучевой терапии (SBRT, также известной как «кибернож» при использовании роботизированной системы) [3].

При сравнении данных методов хирургическая резекция традиционно демонстрирует наиболее высокие и стабильные результаты. Пятилетняя общая выживаемость после метастазэктомии при колоректальном раке варьирует в широком диапазоне от 27 до 68%, при этом медиана выживаемости составляет от 24 до 82 мес [4]. В то же время термоабляционные методы, особенно микроволновая абляция, демонстрируют весьма близкие показатели: пятилетняя выживаемость после РЧА достигает 35–51%, а медиана выживаемости колеблется в пределах 25–76 мес [14]. Согласно систематическому обзору и метаанализу 2023 г., МВА демонстрирует значительно более низкую частоту местного прогрессирования по сравнению с РЧА [15]. Стереотаксическая лучевая терапия также показывает обнадеживающие результаты: трехлетняя выживаемость после SBRT составляет около 50%, а медиана – от 17,8 до 39 мес [16]. Важно подчеркнуть, что наиболее благоприятные исходы, согласно данным сетевого метаанализа, достигаются при комбинированном применении хирургии, SBRT и системной химиотерапии [17]. Это указывает на то, что локальные методы не являются взаимоисключающими, а напротив, могут эффективно дополнять друг друга в рамках общей стратегии лечения олигометастатического рака [18].

Основным дифференцирующим параметром между методами является частота местных рецидивов и безрецидивная выживаемость. В этом аспекте хирургическая резекция сохраняет определенное преимущество: радикальное удаление опухоли с микроскопически негативными краями обеспечивает наиболее надежный локальный контроль и более длительный безрецидивный период по сравнению с неинвазивными методиками [5]. Тем не менее среди нехирургических подходов термоабляция, особенно микроволновая, демонстрирует лучший местный контроль, чем стереотаксическая лучевая терапия, особенно в первые два года после процедуры [19]. Это объясняется более точным и управляемым воздействием на опухолевую ткань с формированием зоны коагуляционного некроза. В свою очередь, SBRT, хотя и уступает абляции в локальном контроле, остается единственным полностью неинвазивным вариантом, что делает его методом выбора для пациентов с глубокорасположенными или множественными метастазами, недоступными для чрескожной абляции, а также для тех, у кого имеются серьезные противопоказания к хирургии или анестезии [20].

Профиль безопасности и частота осложнений между методами существенно различаются, что напрямую влияет на выбор тактики у конкретного пациента. Хирургическая резекция, будучи инвазивной процедурой, требует общей анестезии и госпитализации, сопряжена с рисками кровотечения, инфекции, длительного дренирования плевральной полости и, в редких случаях, послеоперационной летальности, которая в крупных сериях наблюдений не превышает 0,1% [6]. Тем не менее эти риски считаются приемлемыми в условиях высокоспециализированных центров. Термоабляционные методики являются малоинвазивными, выполняются под местной анестезией или седацией и сопровождаются в основном такими осложнениями, как пневмоторакс и кровохарканье [7]. При этом важно отметить, что микроволновая абляция, хотя и обеспечивает более быстрое проведение процедуры за счет более высокой эффективности нагрева, связана с несколько более высоким риском тяжелых осложнений – в частности, легочного кровотечения (до 7,4% vs 0,5% при РЧА), что требует тщательной оценки соотношения пользы и риска [8]. Стереотаксическая лучевая терапия является неинвазивной и в целом хорошо переносится, однако может вызывать отсроченные осложнения – например, лучевой пневмонит, боль в грудной стенке и утомляемость, частота которых сравнима с осложнениями после хирургии и абляции, но они, как правило, менее тяжелы и курабельны [9].

При выборе оптимального метода локального воздействия необходимо учитывать не только эф-

фективность и безопасность, но и индивидуальные характеристики опухоли и пациента. Хирургическая резекция остается предпочтительным вариантом для пациентов с солитарными или немногочисленными (до трех) периферически расположенными метастазами, у которых ожидается полное удаление с сохранением достаточного объема функционирующей легочной паренхимы [10]. Термоабляция идеально подходит для небольших (обычно менее 3 см) очагов, расположенных на достаточном расстоянии от крупных сосудов и бронхов, причем микроволновая абляция имеет преимущество перед РЧА в отношении времени процедуры и меньшей чувствительности к эффекту «теплового стока» от сосудов [11]. Стереотаксическая лучевая терапия, напротив, не имеет ограничений по локализации и может применяться даже при центрально расположенных метастазах, однако ее эффективность снижается при увеличении размера опухоли и при так называемых «радиорезистентных» гистотипах [12]. Важно также помнить, что ни один из нехирургических методов не дает гистологического подтверждения радикальности, что может быть критично при сомнительной природе очагов или при необходимости молекулярного тестирования [13].

Удаление метастазов в забрюшинные лимфатические узлы

Хотя стандартом лечения метастатического КРР является системная терапия, накопленные данные показывают, что хирургическое удаление изолированных забрюшинных метастазов может значительно улучшить прогноз у ряда пациентов. Многочисленные исследования подтверждают, что резекция забрюшинных лимфоузлов ассоциирована с улучшением выживаемости по сравнению с одной лишь системной терапией. По данным одного из исследований, медиана общей выживаемости в группе хирургического лечения составила 34–40 мес, в то время как у пациентов, не получавших хирургическое лечение, этот показатель был всего 3–14 мес [22]. Другое исследование сообщает о медиане общей выживаемости в 50 мес после операции [23]. Успех операции напрямую зависит от тщательного отбора пациентов. Хирургическое лечение рассматривается как «спасительная» (salvage) терапия и рекомендуется в следующих случаях:

- Олигометастатический характер: наличие изолированных метастазов или ограниченного их числа (например, 1–5 очагов);
- Резектабельность: техническая возможность полного удаления всех метастатических узлов с отрицательными краями резекции (R0);
- Контроль над системным заболеванием: отсутствие или контролируемое течение других отдаленных метастазов;
- Благоприятный безрецидивный интервал: чем больше времени прошло с момента лечения первичной опухоли до появления рецидива, тем лучше прогноз.

Проводить системную химиотерапию или химиолучевую терапию рекомендуется до операции. Это позволяет уменьшить размер метастазов, повысить резектабельность и оценить биологию опухоли (если она прогрессирует на фоне лечения, польза от операции может быть сомнительной). Хирургическая лимфодиссекция является технически сложной, поскольку выполняется у оперированных больных на фоне выраженного спаечного процесса. Также метастатические узлы часто располагаются вблизи крупных сосудистых структур и нервных путей. Исследования показывают, что проведение неоадъювантной терапии не увеличивает риск тяжелых послеоперационных осложнений. Основными осложнениями данного вмешательства являются: кровотечения, инфекции, парез кишечника, лимфорея (хилезный асцит), нарушение функций тазовых органов (мочеиспускания и сексуальной функции).

Хирургическое лечение рецидива КРР в забрюшинные лимфоузлы в руках опытной мультидисциплинарной команды и при правильном отборе пациентов является обоснованным и эффективным методом. Он позволяет значительно увеличить продолжительность жизни, а в ряде случаев – достичь долгосрочной ремиссии. Однако следует учитывать отсутствие крупных проспективных исследований и единых стандартов.

Локальное лечение метастазов в головном мозге

Метастазы КРР в головном мозге – это действительно редкое, но и очень серьезное осложнение. По статистике, они встречаются менее чем у 3% пациентов с этим типом рака, но, к сожалению, именно с ними связан один из самых плохих прогнозов. Без эффективного лечения продолжительность жизни после выявления таких метастазов может исчисляться всего несколькими месяцами. Главная стратегия – это мультимодальный подход, то есть комбинация разных методов. Выбор конкретной тактики всегда зависит от индивидуальной ситуации: количества и размера метастазов, их расположения, общего состояния пациента и активности основного заболевания.

Хирургическое удаление до сих пор считается «золотым стандартом» и предпочтительным методом, когда это технически возможно. Операция рекомендуется в первую очередь при одиночных, крупных метастазах (обычно больше 3 см в диаметре), особенно если они вызывают выраженные симптомы – судороги, слабость в конечностях или сильные головные боли. Также ее рассматривают, когда нужно быстро снять давление на жизненно важные структуры мозга. Современные нейрохирургические подходы предполагают стремление удалить опухоль единым блоком (en-bloc resection), чтобы снизить

риск распространения раковых клеток. В некоторых случаях приходится удалять ее по частям (тотальная или субтотальная резекция), особенно если метастаз расположен рядом с критически важными зонами мозга. Данные исследований говорят о том, что операция дает значительное преимущество в выживаемости по сравнению с одной лишь лучевой терапией. Но как правило, одну операцию не проводят – ее почти всегда дополняют послеоперационным облучением [24]

Стереотаксическая радиохирургия (гамма-нож или кибер-нож)

Это высокоточный метод лучевой терапии, который позволяет уничтожить опухоль без разрезов и наркоза. Этот метод идеально подходит для небольших (обычно до 3 см) и множественных метастазов, а также для тех случаев, когда операция невозможна из-за расположения опухоли или плохого состояния пациента. Также его часто используют для облучения ложа удаленной опухоли после операции, чтобы уничтожить оставшиеся микроскопические клетки. Пучки высокоточного излучения фокусируются прямо на опухоли, минимально затрагивая окружающие здоровые ткани. Чаще всего применяется однофракционный метод (SRS), но для крупных образований может использоваться ступенчатая радиохирургия (stSRS), когда облучение проводят в 2-3 этапа с интервалом в пару недель. Эффективность этого метода очень высока. Международные исследования показывают, что трехлетний местный контроль (то есть отсутствие роста опухоли в облученной зоне) достигает 72%. А у некоторых пациентов локальный контроль и вовсе приближается к 94–96%. Самое главное, что стереотаксическая радиохирургия в комбинации с системной терапией дает наилучшие показатели выживаемости, увеличивая ее в разы по сравнению с паллиативным лечением [25].

Тотальное облучение головного мозга (WBRT) сегодня используют все реже из-за риска побочных эффектов, сказывающихся на памяти и когнитивных функциях. Обычно его рассматривают как вариант при множественных (более 5–10) и быстро прогрессирующих метастазах, когда применение более точных методов невозможно. Иногда его комбинируют с операцией, если есть высокий риск появления новых метастазов в других отделах мозга.

Таким образом, комбинированное лечение является основным методом лечения у пациентов с колоректальными метастазами в головном мозге.

Заключение

Представленный анализ демонстрирует фундаментальную смену парадигмы в лечении метастатического колоректального рака: от фатального системного заболевания, допускающего лишь паллиативную тактику, к потенциально излечимому состоянию, в котором ключевую роль играет агрессивная локальная циторедукция [1, 2]. Внедрение концепции олигометастатической болезни, совершенствование хирургической техники и развитие периоперационной химиотерапии позволили достичь пятилетней общей выживаемости на уровне 40–50% у пациентов после радикальных (R0) резекций печени и легких, что кардинально меняет прогноз для этой ранее инкурабельной категории больных [3, 4].

Несмотря на поистине огромное количество работ, посвященных локальному лечению метастатического колоректального рака, остается множество нерешенных вопросов – например, таких как место периоперационной химиотерапии и тактика при «исчезнувших метастазах» [19]. Не все исследования показывают статистически значимое улучшение общей выживаемости от проведения системной химиотерапии при резектабельных метахронных метастазах [20]. В некоторых случаях под влиянием химиотерапии метастазы в печени полностью регрессируют (исчезают на сканограммах). Вопрос о необходимости их хирургического удаления в такой ситуации остается дискутабельным. Альтернативой может служить активное динамическое наблюдение [12].

Основным выводом является то, что резектабельность сегодня определяется не столько количеством или локализацией метастазов, сколько способностью выполнить полное удаление всех очагов с сохранением достаточного функционального объема органа (печени или легких) [5, 6]. При синхронных метастазах выбор хирургической стратегии (одномоментный, этапный или подход «сначала печень») остается предметом дискуссий и требует строго индивидуального подхода, однако доказано, что агрессивная тактика, включая повторные (re-do) операции при рецидивах, оправдана и не ухудшает долгосрочные результаты [17, 18].

Важным достижением является расширение терапевтических опций за счет малоинвазивных методов – термоабляции и стереотаксической лучевой терапии [14, 15]. Хотя хирургическая резекция сохраняет преимущества в локальном контроле и безрецидивной выживаемости, эти методы служат эффективной альтернативой или дополнением у пациентов с небольшими очагами, высоким операционным риском или глубоким расположением метастазов [16]. Наибольший терапевтический эффект, согласно метаанализам, достигается при мультимодальном подходе, сочетающем операцию, локальную аблацию и системную химиотерапию [7, 8].

Таким образом, современная тактика ведения пациентов с резектабельными отдаленными метастазами колоректального рака требует персонализированного подхода, основанного на тщательном прогностическом стратифицировании (с использованием шкалы Fong), оценке функциональных резервов органа и молекулярно-генетических характеристик опухоли [9, 10]. Ключевым условием успеха остается

мультидисциплинарное взаимодействие онкологов, хирургов, радиологов и химиотерапевтов для определения оптимальной последовательности и комбинации методов лечения с целью максимизации как выживаемости, так и качества жизни пациентов [11, 13]. Перспективы дальнейших исследований должны быть направлены на уточнение критериев отбора, оптимизацию периоперационной системной терапии и интеграцию новых локальных технологий для расширения границ резектабельности [20].

Список литературы

1. *Fong Y., Fortner J., Sun R.L., et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases // Ann Surg. – 1999. – Vol. 230, № 3. – P. 309–321.

2. Risk of Distant Metastasis After Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer – A Systematic Review and Meta-Analysis // Dis Colon Rectum. – 2024. – Vol. 67, № 1. – P. 45–57.

3. Deep Learning Based Multiomics Model for Risk Stratification of Postoperative Distant Metastasis in Colorectal Cancer // Front Oncol. – 2025. – Vol. 15. – P. 1523467.

4. Risk factors, prognostic factors and nomograms for distant metastasis in colorectal cancer: a SEER-based study // Transl Cancer Res. – 2025. – Vol. 14, № 2. – P. 1025–1038.

5. Individual approach to metastatic colorectal cancer treatment (clinical cases) // Koloproktologia. – 2023. – Vol. 22, № 3. – P. 78–85.

6. Resection of colorectal liver metastases with second-line aflibercept plus FOLFIRI: Results from the RESECTION prospective French cohort // Dig Liver Dis. – 2024. – Vol. 56, № 4. – P. 678–685.

7. The challenge of molecular selection in liver-limited metastatic colorectal cancer for surgical resection: a systematic review and meta-analysis // Crit Rev Oncol Hematol. – 2024. – Vol. 195. – P. 104256.

8. A Retrospective Analysis of Real-Life Management of Colorectal Cancer Lung-Limited Metastases Treated with Surgery: Outcomes and Prognostic Factors // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 2. – P. 345.

9. Favourable 5-year survival in patients with isolated colorectal cancer lung metastases treated surgically with curative intent – a retrospective study // Eur J Surg Oncol. – 2024. – Vol. 50, № 3.- P. 108012.

10. Survival outcome following surgical versus non-surgical treatment of colorectal lung metastasis–a retrospective cohort study // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 892.

11. Value of prognostic scoring systems in the era of multimodal therapy for recurrent colorectal liver metastases // HPB. – 2023. – Vol. 25, № 11. – P. 1350–1359.

12. Histopathological Helsinki score of colorectal liver metastases predicts survival after liver resection // Br J Surg. – 2023. – Vol. 110, № 9. – P. 1150–1157.

13. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO // Ann Surg. – 2023. – Vol. 278, № 2. – P. e241–e248.

14. A retrospective study comparing the efficacy of microwave ablation and stereotactic body radiotherapy in colorectal cancer lung metastases // Int J Hyperthermia. – 2024. – Vol. 41, № 1. – P. 2301456.

15. Radiofrequency ablation versus microwave ablation for colorectal liver metastases: long-term results of a retrospective cohort surgical experience // Int J Surg. – 2024. – Vol. 110, № 1. – P. 45–53.

16. Contemporary Surgical Management of Colorectal Liver Metastases // Surg Clin North Am. – 2024. – Vol. 104, № 4. – P. 789–804.

17. Simultaneous resection for colorectal cancer with synchronous liver metastases: current state-of-the-art // World J Gastroenterol. – 2024. – Vol. 30, № 12. – P. 1685–1694.

18. Postoperative morbidity after simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal liver metastases: Impact of hepatic tumor burden // Eur J Surg Oncol. – 2023. – Vol. 49, № 12. – P. 107124.

19. The dilemma of the disappearing colorectal liver metastases: defining international trends in management // HPB. – 2023. – Vol. 25, № 8. – P. 908–916.

20. Impact of Molecular Status on Metastasectomy of Colorectal Cancer Liver Metastases // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, № 18. – P. 5876.

21. *Kupferthaler A.* Local treatment strategies in oligometastatic colorectal cancer // Memo. – 2025. – Vol. 18. – P. 45–48.

22. *Ochiai K., Bhutiani N.* The Evolving Multidisciplinary Management of Retroperitoneal Lymph Node Metastases from Colorectal Cancer // Ann Surg Oncol. – 2026. – Vol. 33. – P. 3–4.

23. *Пономаренко А.А., Хильков Ю.С., Панина М.В., Арзамасцева А.И., Ачкасов С.И., Рыбаков Е.Г.* Результаты хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в забрюшинные и тазовые лимфатические узлы. Колопроктология. 2022;21(4):68-76. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-4-68-76

24. *Chang Y., Wong C.E., Lee P.H., Huang C.C., Lee J.S.* Survival Outcome of Surgical Resection vs. Radiotherapy in Brain Metastasis From Colorectal Cancer: A Meta-Analysis // Front Med (Lausanne). – 2022 Mar 8. – Vol. 9. – P. 768896.

25. *Sarfraz Z., Jayram D., Ozair A., Hodgson L., Bellur S., Maharaj A., Venur V. A., Mukherjee S., Ahluwalia M.S. (2025).* Survival in Patients with Colorectal Cancer and Isolated Brain Metastases: Temporal Trends and Prognostic Factors from the National Cancer Database (2010-2020). Cancers, 17(15). https://doi.org/10.3390/cancers17152531.

References

1. *Fong Y., Fortner J., Sun R.L., et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg. 1999; 230(3): 309-321.

2. Risk of Distant Metastasis After Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer – A Systematic Review and Meta-Analysis. Dis Colon Rectum. 2024; 67(1): 45-57.

3. Deep Learning Based Multiomics Model for Risk Stratification of Postoperative Distant Metastasis in Colorectal Cancer. Front Oncol. 2025; 15: 1523467.

4. Risk factors, prognostic factors and nomograms for distant metastasis in colorectal cancer: a SEER-based study. Transl Cancer Res. 2025; 14(2): 1025-1038.

5. Individual approach to metastatic colorectal cancer treatment (clinical cases). Koloproktologia. 2023; 22(3): 78-85.

6. Resection of colorectal liver metastases with second-line aflibercept plus FOLFIRI: Results from the RESECTION prospective French cohort. Dig Liver Dis. 2024; 56(4): 678-685.

7. The challenge of molecular selection in liver-limited metastatic colorectal cancer for surgical resection: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2024; 195: 104256.

8. A Retrospective Analysis of Real-Life Management of Colorectal Cancer Lung-Limited Metastases Treated with Surgery: Outcomes and Prognostic Factors. Cancers. 2024; 16(2): 345.

9. Favourable 5-year survival in patients with isolated colorectal cancer lung metastases treated surgically with curative intent – a retrospective study. Eur J Surg Oncol. 2024; 50(3): 108012.

10. Survival outcome following surgical versus non-surgical treatment of colorectal lung metastasis–a retrospective cohort study. BMC Cancer. 2023; 23(1): 892.

11. Value of prognostic scoring systems in the era of multimodal therapy for recurrent colorectal liver metastases. HPB. 2023; 25(11): 1350-1359.

12. Histopathological Helsinki score of colorectal liver metastases predicts survival after liver resection. Br J Surg. 2023; 110(9): 1150-1157.

13. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. Ann Surg. 2023; 278(2): e241-e248.

14. A retrospective study comparing the efficacy of microwave ablation and stereotactic body radiotherapy in colorectal cancer lung metastases. Int J Hyperthermia. 2024; 41(1): 2301456.

15. Radiofrequency ablation versus microwave ablation for colorectal liver metastases: long-term results of a retrospective cohort surgical experience. Int J Surg. 2024; 110(1): 45-53.

16. Contemporary Surgical Management of Colorectal Liver Metastases. Surg Clin North Am. 2024; 104(4): 789-804.

17. Simultaneous resection for colorectal cancer with synchronous liver metastases: current state-of-the-art. World J Gastroenterol. 2024; 30(12): 1685-1694.

18. Postoperative morbidity after simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal liver metastases: Impact of hepatic tumor burden. Eur J Surg Oncol. 2023; 49(12): 107124.

19. The dilemma of the disappearing colorectal liver metastases: defining international trends in management. HPB. 2023; 25(8): 908-916.

20. Impact of Molecular Status on Metastasectomy of Colorectal Cancer Liver Metastases. J Clin Med. 2023; 12(18): 5876.

21. *Kupferthaler A.* Local treatment strategies in oligometastatic colorectal cancer. Memo. 2025; 18: 45-48. Doi: 10.1007/s12254-024-01016-1.

22. *Ochiai K., Bhutiani N.* The Evolving Multidisciplinary Management of Retroperitoneal Lymph Node Metastases from Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2026; 33: 3-4. Doi: 10.1245/s10434-025-18321-6.

23. *Ponomarenko A.A., Khilkov Yu.S., Arzamastseva A.I., Panina M.V., Achkasov S.I., Rybakov E.G.* Surgery for retroperitoneal and pelvic lymph node metastases of colorectal cancer. Koloproktologia. 2022;21(4):68-76. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-4-68-76

24. *Chang Y., Wong C.E., Lee P.H., Huang C.C., Lee J.S.* Survival Outcome of Surgical Resection vs. Radiotherapy in Brain Metastasis From Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2022 Mar 8; 9: 768896. Doi: 10.3389/fmed.2022.768896.

25. *Sarfraz Z., Jayram D., Ozair A., Hodgson L., Bellur S., Maharaj A., Venur V.A., Mukherjee S., Ahluwalia M.S. (2025)*. Survival in Patients with Colorectal Cancer and Isolated Brain Metastases: Temporal Trends and Prognostic Factors from the National Cancer Database (2010-2020). Cancers, 17(15). https://doi.org/10.3390/cancers17152531.

© Д.А. Барсова, Ф.В. Моисеенко, 2026
УДК 616.3-006.6-085
ББК 55.694.133.3-5
DOI: 10.31917/2703340

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

[3] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии (Санкт-Петербург, Россия)

[4] Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Д.А. Барсова[1], Ф.В. Моисеенко[1,2,3,4]

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

Д.А. Барсова[1]
Врач-онколог.
Ф.В. Моисеенко[1,2,3,4]
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии.

D.A. Barsova[1]
Medical oncologist.
F.V. Moiseenko[1,2,3,4]
MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Professor of the Department of Oncology.

В статье представлен всесторонний обзор современных подходов к лечению метастатического колоректального рака (мКРР) с акцентом на биологическую гетерогенность заболевания и персонализированную стратегию терапии. Рассматриваются ключевые прогностические и предиктивные факторы, определяющие тактику лечения: локализация первичной опухоли, молекулярно-генетический статус (мутации *RAS/BRAF,* MSI-H/dMMR, HER2), а также паттерн метастазирования (печень, легкие, брюшина). Детально проанализированы данные крупных рандомизированных исследований, обосновывающих выбор между анти-EGFR и анти-VEGF-препаратами в первой линии в зависимости от стороны поражения, а также место иммунотерапии (ИТ) для MSI-H/dMMR-опухолей. Отдельно рассмотрены проблемы хирургической конверсии при пограничо резектабельных метастазах, роли перитонеальной и поддерживающей терапии. В заключительной части систематизированы опции последующих линий лечения, включая рефрактерный статус, с критической оценкой эффективности и профиля токсичности трифлуридина/типирацила в комбинации с бевацизумабом, фруквинтинибом и регорафенибом. Особое внимание уделено новейшим данным клинических исследований 2025–2026 гг., определяющим будущие направления терапии.

Ключевые слова: *метастатический колоректальный рак, персонализированная терапия, молекулярно-генетический статус, таргетная терапия, иммунотерапия, хирургическая конверсия, рефрактерное заболевание.*

Systemic therapy for metastatic colorectal cancer. The article provides a comprehensive overview of current approaches to treating metastatic colorectal cancer (mCRC), with a focus on the biological heterogeneity of the disease and a personalized therapy strategy. The key prognostic and predictive factors that determine treatment tactics are examined: the location of the primary tumor, the molecular-genetic status (*RAS/BRAF* mutations, MSI-H/dMMR, HER2), as well as the pattern of metastasis (liver, lungs, peritoneum). The data from large randomized studies that justify the choice between anti-EGFR and anti-VEGF drugs in the first line, depending on the side of the lesion, as well as the role of immunotherapy for MSI-H/dMMR tumors, have been analyzed in detail. The issues of surgical conversion in borderline resectable metastases,

as well as the role of peritoneal and maintenance therapy, are considered separately. The final part systematizes the options for subsequent lines of treatment, including refractory status, with a critical assessment of the efficacy and toxicity profile of trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab, fruquintinib, and regorafenib. Special attention is paid to the latest data from clinical trials conducted in 2025–2026, which define future therapeutic directions.

Key words: *metastatic colorectal cancer, personalized therapy, molecular-genetic status, targeted therapy, immunotherapy, surgical conversion, refractory disease.*

Введение

Колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих медико-социальных проблем современной онкологии, занимая третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и второе среди причин онкологической смертности в мире [1, 2]. По оценкам GLOBOCAN, в 2022 г. зарегистрировано более 1,9 миллиона новых случаев КРР и около 904 000 летальных исходов; при этом заболеваемость продолжает неуклонно расти: к 2040 году прогнозируется увеличение распространенности КРР до 3,2 миллиона случаев [1, 3].

Особое клиническое и биологическое значение имеют следующие данные: примерно у 25% пациентов заболевание дебютирует сразу с IV стадии, а также до 50% всех больных КРР в течение жизни сталкиваются с развитием отдаленных метастазов после радикального лечения [4, 5]. Доминирующей локализацией метастазов остается печень, будучи пораженной примерно в 80% случаев, за ней следуют легкие, брюшина и, значительно реже, кости и головной мозг [1, 6]. Этот о́рганный тропизм определяется не только анатомией венозного дренажа, но и сложными молекулярными взаимодействиями. Локализация первичной опухоли является ключевым модулятором метастатического паттерна: вследствие системного кавального кровотока опухоли прямой кишки значительно чаще метастазируют в легкие, тогда как правосторонние опухоли ободочной кишки демонстрируют высокую склонность к перитонеальной диссеминации [2, 7]. Молекулярно-генетические драйверы, такие как мутации *KRAS*, *BRAF*, а также принадлежность к консенсусным молекулярным подтипам (CMS), дополнительно модулируют этот процесс: CMS4-опухоли, характеризующиеся мезенхимальным фенотипом и TGF-β-опосредованной иммуносупрессией, наиболее агрессивны и ассоциированы с перитонеальным распространением и наихудшим прогнозом [2, 3]. Более того, локализация метастазов определяет и ответ на системную терапию: метастазы в печени формируют толерантное, иммуносупрессивное микроокружение, ассоциированное с резистентностью к ингибиторам контрольных точек, тогда как очаги в легких характеризуются воспалительным фенотипом и лучшей иммунореактивностью [8, 9].

Современная парадигма лечения мКРР предполагает последовательное применение комбинаций цитостатиков (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) и таргетных препаратов, прежде всего анти-VEGF- и анти-EGFR-агентов, стратифицированных по молекулярно-генетическому статусу опухоли (*RAS/BRAF* дикого типа, мутации в правой и левой половине ободочной кишки). Достижения последних двух десятилетий позволили существенно увеличить медиану общей выживаемости пациентов с мКРР – в ряде исследований продемонстрировано, что она превышает 30 мес, что выглядит впечатляюще на фоне исторических показателей, не превышавших 12 мес [4, 10].

Поэтому особую ценность приобретают проспективные наблюдательные исследования, отражающие реальную клиническую практику. Например, исследование PROMETCO было разработано для оценки эффективности и безопасности терапии мКРР в условиях реальной клинической практики у пациентов, прогрессировавших после двух и более линий лечения. Медиана общей выживаемости с момента установления диагноза метастатического заболевания в этом исследовании составила 36,4 мес, причем она закономерно различалась в зависимости от молекулярного статуса (40,6 мес для *RAS/BRAF* дикого типа против 26,8 мес для *BRAF*-мутантных опухолей). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) последовательно снижалась от первой линии (9,2 мес) к третьей (2,7 мес), после чего стабилизировалась, что отражает отсутствие эффективных терапевтических опций на поздних этапах заболевания [11].

Лечебные стратегии в зависимости от локализации поражения

При формировании плана лечения пациента с мКРР в первую очередь учитывается локализация поражения (правосторонняя или левосторонняя). При левостороннем (от селезеночного изгиба до прямой кишки) мКРР с диким типом *RAS/BRAF* лечение рекомендовано начинать с анти-EGFR-препарата (цетуксимаб или панитумумаб) в комбинации с дуплетной химиотерапией в первой линии и переходом на препараты группы анти-VEGF в последующих линиях [10, 12, 13].

Такая стратегия основана на двух принципах: анти-EGFR в первой линии обеспечивает наибольший прирост общей выживаемости именно при левостороннем заболевании, а ингибитор EGFR не имеет установленного преимущества при введении во второй линии или при продолжении за пределами прогрессирования, тогда как анти-VEGF-препарат со-

храняет активность на протяжении нескольких линий терапии. Обратная стратегия (сначала анти-VEGF, затем анти-EGFR) является приемлемой альтернативой, поскольку анти-VEGF остается активным вариантом первой линии [10, 13].

Исследование PARADIGM показало, что панитумумаб в сочетании с модифицированной схемой химиотерапии mFOLFOX6 в первой линии улучшает медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с бевацизумабом, добавленным к той же схеме (37,9 против 34,3 мес), подтверждая пост-хок анализы из исследований FIRE-3 (38,3 против 28,0 мес; ОР 0,63) и CALGB/SWOG 80405 (39,3 против 32,6 мес; ОР 0,77). Важно отметить, что преимущество наблюдалось именно в ОВ, а не в ВБП, которая составила 13,1 против 11,9 мес, а кривые выживаемости расходились только через 2 года. Это может означать, что преимущество одной схемы над другой было частично опосредовано последующими событиями – например, более высокой частотой радикальных резекций и лучшим ответом на последующую терапию [13].

Метаанализ 2024 года, включавший 8 прямых сравнительных исследований (n=2 624), подтвердил, что при левостороннем заболевании с мутацией *RAS* дикого типа ингибитор EGFR в сочетании с дублетной химиотерапией в первой линии улучшает ОВ (ОР 0,80) и частоту объективных ответов (ОР 1,61) по сравнению с бевацизумабом, также примененным совместно с дублетной химиотерапией, но не обеспечивает различий в ВБП [13].

Исследование III фазы CR-SEQUENCE показывает, что последовательность FOLFOX+панитумумаб с последующим режимом FOLFIRI+бевацизумаб (SEQ1) не улучшила тридцатишестимесячную ВБП по сравнению с обратной последовательностью (SEQ2) – 28,6% против 22,4%, p=0,224; медиана ОВ 36,6 против 31,7 мес (p=0,29), хотя SEQ1 дала более высокую частоту объективных ответов в первой линии (81,0% против 64,3%) и более длительную ВБП (14,1 против 12,4 мес). Это подтверждает преимущество анти-EGFR в первой линии, когда приоритетом является объективный ответ [14].

Правосторонняя локализация (от слепой кишки до печеночного изгиба) одновременно является фактором плохого прогноза и отрицательным предиктором эффективности анти-EGFR-антител (цетуксимаб, панитумумаб), с медианой ОВ 16–19 мес по сравнению с 34–38 мес для левосторонних опухолей [4]. Правосторонние опухоли чаще сопряжены с молекулярными изменениями – частота MSI-H в подобных случаях выше более чем вдвое, а также выше частота *KRAS* (42% против 19%) и *BRAF V600E* (27% против 3%). Терапия при обнаружении таргетируемых мутаций в данном случае не отличается от лечения опухолевого процесса левых отделов [15].

Основой лечения является дублет фторпиримидинов (FOLFOX, CAPEOX или FOLFIRI) а для пациентов с хорошим функциональным статусом успешно применяется триплет FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом [4, 16]. Объединенный анализ и метаанализ прямых сравнительных исследований (PARADIGM, FIRE-3, CALGB/SWOG 80405, PEAK) подтверждают отсутствие преимущества по ОВ и худшую ВБП при применении анти-EGFR-терапии по сравнению с бевацизумабом при правостороннем *RAS* диком типе заболевания [13, 17].

Для пациентов с хорошим функциональным статусом и неблагоприятными прогностическими факторами (правосторонняя локализация, высокая опухолевая нагрузка или намерение достичь конверсии) FOLFOXIRI+бевацизумаб является важным интенсифицированным вариантом – исследование TRIBE показало преимущество по ОВ по сравнению с FOLFIRI и бевацизумабом, а исследование CAIRO5 показало преимущество по ВБП, частоте ответов и частоте полного локального контроля, особенно при ограниченном поражении печени с правосторонней локализацией или мутациями *RAS/BRAF* [4, 18].

Для правостороннего *RAS/RAF* дикого типа заболевания альянс ведущих онкологических центров NCCN допускает применение анти-EGFR в более поздних линиях, если они не применялись ранее, но поддержка этой стратегии слабая – анализ 2025 г., опубликованный в журнале «JAMA Network Open», показал, что продолжение анти-VEGF-терапии во второй линии давало тенденцию к улучшению выживаемости примерно на 3 мес по сравнению с переходом на анти-EGFR-терапию у пациентов с правосторонней локализацией [18].

Правосторонние опухоли резистентны к анти-EGFR-антителам, поскольку «сторона» является суррогатным маркером особой биологии опухоли – обогащенной драйверными изменениями нисходящих путей MAPK и параллельными обходными путями, но обедненной лигандами EGFR, которые делают опухоль зависимой от EGFR-сигналинга. Цетуксимаб и панитумумаб эффективны только тогда, когда опухоль действительно «зависима» от лиганд-опосредованного EGFR-сигналинга; правосторонние опухоли в значительной степени не являются таковыми, поэтому блокада рецептора приводит лишь к незначительному эффекту [19].

Правосторонние опухоли обогащены подтипами CMS1 (иммунный/MSI) и CMS3 (метаболический), бактериями *Fusobacterium nucleatum*, статусом dMMR/MSI-H и иммуносупрессивным микроокружением, тогда как левосторонние опухоли преимущественно относятся к CMS2 (канонический) с активацией EGFR-пути, амплификацией EGFR/IRS2 и гиперэкспрессией лигандов – фенотипом, отвечающим на блокаду EGFR. Мезенхимальные опухоли (CMS4) *RAS* дикого типа демонстрируют внутреннюю резистентность в доклинических моделях [20, 21].

Иммунотерапия при колоректальном раке

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек является предпочтительным методом лечения первой линии при метастатическом колоректальном раке с MSI-H/dMMR и представляет собой основной вариант в любой линии терапии для пациентов, которые ранее не получали ИТ. Клиническую практику в данном случае определяют 2 режима: блокада PD-1 в монорежиме в первой линии (пембролизумаб, применению которого посвящено исследование KEYNOTE-177) и двойная блокада PD-1/CTLA-4 (ниволумаб+ипилимумаб; исследование CheckMate 8HW), причем оба обеспечивают длительные (иногда многолетние) ответы, недостижимые при химиотерапии в данной подгруппе пациентов, составляющей 4–7% случаев [22–24].

Обоснованию монотерапии пембролизумабом было посвящено исследование KEYNOTE-177. В этом исследовании III фазы 307 пациентов с нелеченым MSI-H/dMMR мКРР было рандомизировано на две схемы лечения: пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 недели против химиотерапии ± бевацизумаб/цетуксимаб [25]. Главными результатами стала ВБП 16,5 против 8,2 мес (ОР 0,60) [22, 25]. Медиана ОВ 77,5 против 36,7 мес (ОР 0,73) и пятилетняя ОВ 54,8% против 44,2% достигли статистической значимости только по прошествии более чем пяти лет наблюдения, что было нивелировано эффективным перекрестным переходом (62%) из группы химиотерапии на терапию PD-L1 [25]. Терапия пембролизумабом продемонстрировала значительно меньшую токсичность: нежелательные явления 3–5 степени наблюдались у 22% против 67% [22, 26,].

Исследование CheckMate 8HW III фазы было предпринято с целью выяснить, может ли двойная блокада контрольных точек стать стандартным подходом к лечению мКРР; сравнивались первая линия и химиотерапия. В итоге двухлетняя ВБП при применении комбинации с ипилимумабом оказалась 72% против 14% (ОР 0,21), с разницей в ограниченном среднем времени выживаемости 10,6 мес [23, 27]. Ниволумаб+ипилимумаб против ниволумаба в монорежиме продемонстрировали превосходство по ВБП (ОР 0,62) и более высокую частоту объективных ответов с меньшей долей прогрессирования как наилучшего ответа, что подтверждает ценность добавления ипилимумаба [23]. Однако дублетная терапия связана с большей иммуноопосредованной токсичностью. В исследовании CheckMate 8HW нежелательные явления 3–4 степени, связанные с лечением, составили 22% (ниволумаб+ипилимумаб) против14% (ниволумаб) [27].

Прямого сравнительного исследования пембролизумаба в монорежиме против ниволумаба в сочетании с ипилимумабом не проводилось, поэтому выбор между монотерапией PD-1 и двойной блокадой основывается на сравнении более длительного контроля заболевания при дублете против его более высокой токсичности.

Для нерезектабельного метастатического заболевания с ультрагипермутированным фенотипом POLE/POLD1 (например, TMB>50мутаций/Мб) NCCN также рекомендует применять иммунотерапию ингибиторами контрольных точек в качестве первичного лечения [10]. Для тех пациентов, которым ИТ уже проводилась ранее, имеются иные варианты: химиотерапия или ипилимумаб в сочетании с ниволумабом, что дает эффект лишь в том случае, если ранее применялась только монотерапия ингибитором контрольных точек [10]. Новые данные, представленные на конгрессе ASCO 2026 года (субгрупповой анализ CheckMate 8HW), показывают, что сочетание ниволумаб+ипилимумаб обеспечивает длительную выживаемость без терапии: 82% пациентов, получавших данную комбинацию, живы и не получают лечения после терапии, в то время как после лечения ниволумабом таких оказалось только 67%. Отметим, что ВБП и ОВ улучшались независимо от количества метастатических очагов при медиане наблюдения 55,1 мес [28].

Наконец, стоит акцентировать внимание на более тщательной оценке статуса dMMR/MSI-H. Так, в исследовании CheckMate 8HW у 14% пациентов, протестированных в локальных лабораториях, при центральном тестировании была выявлена микросателлитная стабильность/pMMR [23].

Резекции печени при мКРР

Объединяющим принципом во всех руководствах, посвященных колоректальному раку, является проведение той или иной формы предоперационной терапии с целью уменьшения размеров опухолей, лечения микрометастатического заболевания и оценки биологии опухоли перед выполнением обширной резекции печени [10, 13].

Выбор режима отдается в пользу комбинаций с высокой частотой объективных ответов, поскольку вероятность выполнения резекции напрямую коррелирует с интенсивностью ответа на терапию. Алгоритмы NCCN перечисляют FOLFIRI, FOLFOX, CAPEOX или FOLFIRINOX с добавлением таргетного препарата на основе молекулярного статуса для нерезектабельных или потенциально резектабельных очагов [10].

Режим FOLFOXIRI (FOLFIRINOX) в комбинации с бевацизумабом обеспечивает один из самых высоких показателей конверсии. В объединенном анализе 11 исследований (n=889) сообщается о частоте объективного ответа 69%, общем показателе хирургической конверсии 39,1% и показателе R0-конверсии 28,1%. Ограничение заболевания только печенью и большее (около 12) количество циклов ассоциировались с более высокими показателями резектабельности [10].

Выбор биологического препарата зависит от статуса *RAS/BRAF* и локализации первичной опухоли. Анти-EGFR-препараты (цетуксимаб или панитумумаб) применяются только при диком типе *RAS/BRAF* и левосторонней первичной опухоли, анти-VEGF (бевацизумаб) является альтернативой при поражении левых отделов толстой кишки и однозначно рекомендован при правостороннем поражении. Рандомизированное исследование PRODIGE-14 не выявило значимого увеличения частоты резекций печени R0/R1 при использовании триплетной химиотерапии по сравнению с дублетной (оба в комбинации с таргетным препаратом в зависимости от статуса *RAS*): 56,9% против 48,4%, поэтому дополнительное преимущество триплета перед дублетом окончательно не установлено [29].

У пациентов с погранично резектабельными метастатическими очагами в печени применяется системная лекарственная терапия (неоадъювантная или конверсионная), совмещенная с локорегионарными методами интервенций. Термин «погранично резектабельный опухолевый очаг» не имеет общепринятого определения, но под ним обычно подразумевается заболевание с отдаленными метастатическими очагами, которые вызывают технические сложности для резекции. К таковым относятся случаи, когда требуется обширная резекция печени, эмболизациия воротной вены, двухэтапное оперативное лечение или резекция вблизи магистральных сосудов для достижения R0, либо имеются неблагоприятные факторы прогноза (множественные очаги, крупный размер более 5 см, повышенный уровень РЭА/СА19-9, синхронное выявление, правосторонняя первичная опухоль). В подобных ситуациях R0-резекция достижима, но сопряжена с большим техническим или биологическим риском, нежели при явно резектабельном заболевании [29].

Оценку резектабельности во время предоперационной химиотерапии следует проводить каждые 2 месяца. Заболевание, ограниченное небольшим количеством очагов, имеет наибольшую вероятность конверсии, но при этом все исходные очаги должны быть доступны для резекции или абляции. Следует ограничивать количество циклов предоперационной терапии в связи с нежелательными явлениями, такими как гепатотоксичность (стеатогепатит, синусоидальные повреждения) и повышение риска послеоперационных осложнений [10].

Резекция печени остается методом выбора и единственным надежно контролируемым вариантом лечения метастазов – его целью является R0-резекция с сохранением адекватной функции печени, частичная же циторедуктивная операция не рекомендуется. Достижение полной эрадикации всех очагов в печени, каким бы способом она ни была достигнута (только хирургическим путем или в комбинации с абляцией), является основным фактором, определяющим общую выживаемость – даже в большей степени, чем конкретный индукционный режим. Если возникают основания для предположений, что оставшийся после резекции объем печени может оказаться недостаточным для компенсации функций органа, NCCN рекомендует эмболизацию воротной вены, двухэтапную резекцию печени или радиоэмболизацию [10].

Термическая абляция может применяться в комбинации с резекцией для удаления и блокирования всех очагов; для небольших очагов (≤3 см) абляция считается эквивалентной резекции с меньшей токсичностью [10, 30].

Альянс NCCN рекомендует проводить инфузионную химиотерапию в печеночную артерию (ИХПА) с применением флоксуридина через имплантируемую помпу, что в комбинации с системной терапией повышает частоту ответов (до 85–92%), а также конверсию в резектабельность до 40–52%, включая химиорефрактерных пациентов. Однако тут имеется несколько существенных оговорок: подобная схема может быть реализована только в специализированных центрах, имеющих опыт данных манипуляций; ИХПА нельзя применять одновременно с бевацизумабом или другими ингибиторами VEG; для ее применения требуется отсутствие внепеченочных проявлений заболевания и портальной гипертензии; нужны подходящая артериальная анатомия, уровень прямого билирубина ≤1,5 мг/дл и уровень щелочной фосфатазы <2×ВГН [31].

Радиоэмболизация с помощью иттрия-90 (Y-90) считается опцией для погранично резектабельного заболевания в тех случаях, когда требуется как уменьшение размеров опухоли, так и увеличение оставшегося объема печени. В этом отношении она рассматривается как альтернатива эмболизации воротной вены [10, 32].

Стереотаксическую лучевую терапию (СТЛТ) можно рассматривать для олигометастазов, когда резекция или абляция невозможны, но у пациентов с потенциально резектабельным заболеванием этот метод применяться не должен [10, 13].

После конверсии и R0-резекции NCCN рекомендует завершить курс общей периоперационной терапии продолжительностью до шести месяцев. Это может быть системная химиотерапия с возможным добавлением биологических (таргетных) препаратов, хотя продолжение таргетной терапии уместно только для закрепления благоприятного конверсионного ответа [10]. Это соответствует схеме исследования EORTC 40983 (EPOC), в котором периоперационная схема FOLFOX улучшила ВБП у прооперированных пациентов, хотя и без статистически значимого преимущества в общей выживаемости в популяции «intention-to-treat» [13, 33]. Рекомендации ASCO также предлагают хирургическое лечение с периоперационной химиотерапией или без нее общей продолжительностью до шести месяцев для кандидатов на радикальную резекцию и отмечают, что периоперационная химиотерапия предпочтительна при большем количестве или размерах метастазов [13].

Стратегии лечения при метастазах иных локализаций

Для пограничено резектабельных или потенциально конвертируемых внепеченочных колоректальных метастазов применяется та же парадигма, что и для поражений печени – системная лекарственная терапия с последующим локальным лечением (в качестве какового предпочтительна резекция с абляцией или СТЛТ в виде альтернативы) после того, как достижимость R0-резекции всех очагов становится возможной. Основными внепеченочными локусами для метастазирования колоректального рака являются легкие и брюшина. Важно отметить, что термин «пограничено резектабельный» для метастазов внепеченочных локализаций определен еще менее формально, чем для печени, поэтому тактика лечения в каждом конкретном случае определяется мультидисциплинарной оценкой технической резектабельности и биологии опухоли (*RAS/BRAF*, локализация, статус MMR), а не дискретной стадийной категорией [10].

В рекомендациях NCCN метастазы в легких и печени объединены в единый конверсионный алгоритм. Для нерезектабельного, но потенциально конвертируемого синхронного заболевания, ограниченного только легкими (или печенью и легкими), рекомендуется системная конверсионная терапия – FOLFIRI, FOLFOX, CAPEOX или FOLFIRINOX±бевацизумаб, или FOLFOX/FOLFIRI±цетуксимаб или панитумумаб (последний допустим только при диком типе *RAS/BRAF* и левосторонней первичной опухоли) с последующей повторной оценкой резектабельности каждые 2 месяца. В случае успешной конверсии выполняется синхронная или поэтапная резекция (предпочтительно) или локальная терапия, после чего проводится до шести месяцев общей периоперационной лекарственной противоопухолевой терапии [10].

Критерии резектабельности NCCN для легких имеют следующие отличия от критериев для печени: первичная опухоль должна быть удалена радикально (R0), наличие резектабельных внелегочных метастазов не является противопоказанием к резекции легкого, хирургия, термическая абляция и СТЛТ являются приемлемыми локальными методами, выбор которых определяется мультидисциплинарным обсуждением и предпочтениями пациента [10].

Что касается выбора метода локальной терапии, метастазэктомия остается «золотым стандартом», хотя СТЛТ – это альтернатива, одобренная всеми руководствами. Сравнительные данные показывают сопоставимую общую выживаемость между метастазэктомией и СТЛТ, но лучший локальный контроль и выживаемость без прогрессирования бывает при радикальном хирургическом лечении. Систематический обзор 2025 г. показал суммарную пятилетнюю ОВ 52,2% при метастазэктомии против 45,0% при СТЛТ (p=0,21), пятилетняя ВБП соответственно составила 35,1% против 11,7%, а локальный рецидив – 10,5% против 28,1%; оба показателя в пользу хирургии [34, 35]. Рандомизированного исследования, в котором сравнивались бы эти два метода, на настоящий момент проведено не было.

Лечение перитонеальных очагов канцероматоза мКРР проводится с помощью циторедуктивного хирургического вмешательства (ЦРХ), направленного на полную макроскопическую циторедукцию, в комбинации с системной лекарственной терапией. Роль добавления гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC) остается дискуссионной [36].

Перитонеальное поражение само по себе обеспечивает более короткую ОВ по сравнению с изолированными метастазами в печени (19,1 мес) или легких (24,6 мес); при нерезектабельном заболевании даже применение системной терапии имеет худший результат: медиану ОВ ~16,3 мес [35]. Однако согласно данным международных исследований, перитонеальный канцероматозный индекс (PCI) и достижение полной циторедукции превышают влияние локализации и синхронного обнаружения метастатического поражения. Недавнее исследование показало, что PCI был единственным независимым предиктором трехлетней выживаемости (69% при PCI 0–10, 38% при 11–20, 0% при >20), что нивелировало влияние статуса циторедукции и применяемого агента HIPEC после учета PCI. В другой когорте независимыми неблагоприятными факторами были определены PCI более 16, периневральная инвазия и большая кровопотеря, при этом трех- и пятилетняя ОВ соответственно составила 43,6% и 32,2% [37].

Метод HIPEC стал предметом дискуссий после исследования PRODIGE 7, которое не показало преимущества в общей выживаемости от добавления к циторедуктивной хирургии HIPEC, основанной на оксалиплатине (медиана наблюдения 63,8 мес (ИКР 53,0–77,1) средняя экспертная оценка 41,7 мес (95% ДИ 36,2–53,8) в группе циторедуктивной хирургии плюс HIPEC и 41,2 мес (35,1–49,7) в группе циторедуктивной хирургии (ОР 1,00 [95,37% ДИ 0,63–1,58]; p=0,99) при большем количестве осложнений в группе HIPEC. Короткая высокодозная HIPEC с оксалиплатином не рекомендуется. Консенсус PSOGI 2022 г., несмотря на результаты PRODIGE 7, дает слабую положительную рекомендацию в пользу HIPEC с митомицином-С по голландскому протоколу(35 мг/м^2 за 90 минут) после проведения ЦРХ. Ретроспективные данные предполагают возможное преимущество HIPEC в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при более обширном поражении (PCI≥11) [29, 38].

Исследование CAIRO6 изучало периоперационную терапию по схемам FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI±бевацизумаб с HIPEC по сравнению с одной только HIPEC при резектабельном перитонеальном поражении. Как показано в данном анализе, комбина-

ция локальной и системной терапии дает наилучшие результаты. После медианы наблюдения в 41 мес (ИКР 21–62 мес) медиана общей выживаемости составила 44 мес (95% ДИ 30–54) в группе периоперационной системной терапии по сравнению с 39 мес (95% ДИ 31–46) в группе, где проводилась только операция (ОР 0,85, 95% ДИ 0,62–1,15; p=0,28) [39].

Новейшие данные, представленные на симпозиуме ASCO по раку желудочно-кишечного тракта в 2026 г., показывают, что у пациентов с изолированными синхронными перитонеальными метастазами, получавших неоадъювантную химиотерапию, достижение полной циторедукции является ключевым фактором выживаемости (медиана ОВ 44,1 мес против 22,8 мес при проведении ЦРХ и без нее; ОР 0,27; 95% ДИ 0,14–0,53), а постнеоадъювантный PCI и шкала перитонеального регрессионного градиента (PRGS) позволяют дополнительно стратифицировать прогноз (медиана ОВ 54,9 мес при PRGS 1–2 против 34,5 мес при PRGS 3–4) [40].

При олигометастатическом заболевании в иных локализациях подход заключается в проведении системной терапии в комбинации с локальной терапией, направленной на метастазы (хирургия, абляция или СТЛТ). Рандомизированное исследование SABR-COMET, включавшее и пациентов с колоректальным раком, подтвердило преимущество в ОВ при добавлении СТЛТ к стандартному лечению при олигометастатическом заболевании различных гистологических типов [10, 41]. Эти подходы при внепеченочных, а также внелегочных локализациях основываются на менее качественных доказательствах и должны применяться индивидуально на основе мультидисциплинарного обсуждения [41].

Поддерживающая терапия

После 3–6 месяцев, в течение которых обычно проходит 6 циклов индукционной терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным мКРР, у которых заболевание контролируется, т.е. оценивается как стабильное по данным контрольных обследований, поддерживающая терапия является предпочтительной стратегией по сравнению с продолжением полноинтенсивной терапии до прогрессирования [10, 42, 43]. Это объясняется тем, что деэскалация сохраняет эффективность, одновременно ограничивая кумулятивную токсичность – особенно оксалиплатиновую нейропатию, – и поддерживает качество жизни. Альянс NCCN настоятельно рекомендует рассмотреть вопрос об отмене оксалиплатина через 3–4 мес (или раньше, если нейротоксичность становится неприемлемой) с продолжением других препаратов до прогрессирования. Оксалиплатин может быть позже введен повторно, но только в том случае, если он был отменен из-за нейротоксичности, а не из-за прогрессирования [10].

Сетевой метаанализ, в который вошло 12 РКИ (n=5 540) не выявил преимуществ продолжения полного индукционного режима до прогрессирования по сравнению с наблюдением (ВБП: ОР 0,71; ОВ: ОР 0,95). Поддерживающая терапия улучшала ВБП по сравнению с наблюдением (ОР 0,58), но не ОВ (ОР 0,91). Фторпиримидины в монорежиме или фторпиримидины в сочетании с бевацизумабом показали наилучшие результаты как по ВБП, так и по ОВ, но по итогам метаанализа бевацизумаб в монотерапии не был оценен как приемлемая стратегия поддерживающей терапии [43].

В исследовании CAIRO3 пациенты, эффект от лечения у которых был не ниже, чем стабилизация на фоне проводимой линии терапии после шести циклов CAPOX-бевацизумаб, были рандомизированы на две группы для получения поддерживающей терапии: капецитабина и бевацизумаба или наблюдения с повторным введением CAPOX-бевацизумаба при прогрессировании. Поддерживающая терапия значительно продлила ВБП – (11,7 против 8,5 мес; ОР 0,67) без ухудшения качества жизни и дала незначительное увеличение ОВ (21,6 против 18,1 мес). Преимущество сохранялось во всех подгруппах *RAS/BRAF* и при обеих локализациях опухоли, и было наиболее выраженным при диком типе *RAS/BRAF* и опухолях *с BRAF V600E* [42].

В исследовании AIO 0207 после 24 недель индукции оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом сравнивались фторпиримидины в сочетании с бевацизумабом, бевацизумаб в монорежиме и отсутствие лечения. Активная поддерживающая терапия по первой из схем превосходила отсутствие лечения по времени до отказа стратегии и ВБП, но ни бевацизумаб в монорежиме, ни полное прекращение лечения не показали различий по ОВ [44].

Капецитабин в монорежиме после индукции XELOX/FOLFOX значительно улучшал ВБП по сравнению с наблюдением (6,4 против 3,4 мес; ОР 0,54) с незначительной разницей в ОВ, что подтверждает, что в тех случаях, когда бевацизумаб не используется, монотерапия фторпиримидинами – это разумный вариант [45].

Для пациентов, у которых индукция проводилась по схеме FOLFOX+анти-EGFR-антитело, объединенный анализ данных отдельных пациентов из четырех рандомизированных исследований (Valentino, Panama, MACRO-2, COIN-B; n=518) показал, что 5-ФУ/ЛВ+анти-EGFR обеспечивали самую длительную ВБП (9,0 мес) по сравнению с 5-ФУ/ЛВ (5,6 мес) или анти-EGFR (6,0 мес) в монорежиме, без значимой разницы в ОВ и с большей токсичностью при комбинации [46]. Важно отметить, что текущие рекомендации ESMO рекомендуют продолжать лечение по схеме FOLFIRI первой линии до прогрессирования, а не деэскалировать, поскольку поддерживающая терапия на основе FOLFIRI менее изучена [47].

Концепция поддерживающей терапии предполагает повторное введение более полного режима при прогрессировании. Рекомендации NCCN отме-

чают, что если терапия была прекращена по любым причинам, кроме прогрессирования (кумулятивная токсичность, плановый перерыв, предпочтения пациента), реинтродукция является опцией выбора при прогрессировании, однако после прогрессирования монотерапия фторпиримидином не рекомендуется [10].

Новые данные, представленные на ежегодном симпозиуме ASCO в 2026 году, показывают, что добавление ингибитора VEGFR фруквинтиниба к поддерживающей терапии капецитабином улучшает контроль заболевания: в рандомизированном исследовании II фазы сообщается о медиане ВБП с момента рандомизации 6,03 против 3,30 мес (p=0,003) и ВБП2 12,1 против 9,7 мес (p=0,006) по сравнению с одним капецитабином, но ценой большего количества случаев гипертензии и синдрома ладонно-подошвенной эритемы [48].

Не существует специальных рандомизированных исследований поддерживающей терапии для мКРР, мутантного по *BRAF V600E*, поэтому стратегия лечения в данном случае экстраполируется на основе индукционных режимов, которые в настоящее время определяют лечение этой подгруппы. Ключевым изменением последнего времени является то, что терапия первой линии больше не представляет собой химиотерапию с добавлением бевацизумаба, а основывается на таргетной комбинации, направленной на *BRAF* – энкорафениб+(цетуксимаб или панитумумаб) в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI. Такая схема применяется на основании исследования BREAKWATER [49, 50].

Поскольку таргетные препараты (энкорафениб+анти-EGFR) являются компонентами, обеспечивающими преимущество в выживаемости, и коль скоро они приемлемы для длительного перорального применения, рациональным подходом к поддерживающей терапии после индукции является деэскалация цитотоксического компонента (отмена оксалиплатина и фторпиримидина) с продолжением энкорафениба+анти-EGFR до прогрессирования вместо продолжения полноинтенсивной терапии FOLFOX/FOLFIRI [10, 50, 51].

Терапия второй линии при мКРР определяется в первую очередь назначениями в первой линии – был ли это оксалиплатин или иринотекан с переходом на цитотоксический дублет, который ранее не использовался, или продолжение антиангиогенного препарата (предпочтительно бевацизумаба) при смене режима. Затем по молекулярному статусу (*RAS/BRAF*, HER2, MSI) можно определить, следует ли добавлять таргетные препараты [4, 10].

Для заболевания с мутацией *RAS* и диким типом *BRAF* варианты последующей терапии идентичны, за исключением того, что анти-EGFR-препараты исключены. Бевацизумаб является предпочтительным и единственным антиангиогенным препаратом, для которого подтверждено продолжение за пределами прогрессирования, независимо от режима химиотерапии во второй линии. Исследование ECOG 3200 установило эффективность схемы FOLFOX+бевацизумаб у пациентов, ранее не получавших бевацизумаб, а исследование TML/ML18147, посвященное продолжению терапии за пределами прогрессирования, подтверждает поддержание блокады VEGF при смене химиотерапии [4, 10, 52].

Афлиберцепт и рамуцирумаб являются возможными альтернативами, но только в случае применения схемы FOLFIRI и только у пациентов, ранее не получавших такое лечение. Нет данных, подтверждающих эффективность схем FOLFIRI+афлиберцепт или FOLFIRI+рамуцирумаб после прогрессирования, наступившего после лечения по схеме FOLFIRI+бевацизумаб, и наоборот. Исследование VELOUR, посвященое применению афлиберцепта (ОВ 13,5 против 12,1 мес) и исследование RAISE, изучавшее рамуцирумаб (результат: преимущество по ОВ после первой линии бевацизумаб/оксалиплатин) показали, что каждый из данных препаратов добавляет 1–2 мес ОВ по сравнению с группой пациентов, получавших лечение по одной лишь схеме FOLFIRI. Но до сегодняшнего дня нет прямых сравнительных РКИ, посвященных этим трем препаратам. Добавим, что афлиберцепт связан с большей желудочно-кишечной токсичностью и миелотоксичностью без явного преимущества, что ограничивает его применение в США [4, 53].

Если режим на основе энкорафениба не применялся в первой линии, то при обнаружении мутации *BRAF V600E* приоритетом является схема энкорафениб+цетуксимаб или панитумумаб± химиотерапия. Рекомендации NCCN указывают, что пациенты с мутацией *BRAF V600E* должны получить в течение одной линии режим, содержащий энкорафениб. В противном случае рекомендуется смена химиотерапевтического дублета±бевацизумаб в зависимости от предшествующего применения [10].

Выявление HER2 (ERBB2) или гиперэкспрессии/амплификации *RAS* дикого типа диктует необходимость назначения схемы пертузумаб или тукатиниб+трастузумаб, или назначение трастузумаб-дерукстекана. После предшествующего применения оксалиплатина и иринотекана при обнаружении *KRAS G12C* рекомендовано назначение адаграсиба или соторасиба в сочетании с цетуксимабом или панитумумабом [10].

Если у пациента наступило прогрессирование после приема фторпиримидинами в монорежиме, данная группа препаратов более не рекомендуется к применению. Перед началом терапии фторпиримидинами FDA настоятельно рекомендует проводить тестирование на мутации в гене *DPYD*, а иринотекан требует осторожности при синдроме Жильбера с учетом статуса *UGT1A1* [10].

Новые данные, прозвучавшие на ежегодном конгрессе ASCO 2025 года, показывают, что добавление трифлуридина-типирацила к схеме бевацизумаб+иринотекан у пациентов с мКРР, ранее получавших оксалиплатин/фторпиримидин, улучшило медиану ВБП по сравнению с бевацизумабом в сочетании со схемой FOLFIRI/XELIRI (7,7 против 4,8 мес, p=0,022) и обеспечило более высокую частоту объективных ответов, а также контроль заболевания, но, к сожалению, ценой большего количества случаев нейтропении более чем третьей степени (43,2%) [13].

Для рефрактерного мКРР, прогрессирование которого наступило после всех стандартных вариантов химиотерапии и таргетной терапии с учетом биомаркеров, тремя признанными режимами третьей линии (и далее) являются трифлуридин/типирацил с или без добавления бевацизумаба (предпочтительна комбинация с бевацизумабом), фруквинтиниб и регорафениб.

Схема трифлуридин/типирацил+бевацизумаб является предпочтительным выбором на основе наиболее убедительных данных по выживаемости и результатов кросс-исследований, хотя выбор врача также должен учитывать любые оставшиеся доступные для воздействия молекулярные мишени, предшествующее применение препаратов анти-VEGF/анти-EGFR, функциональный статус и профиль токсичности [10, 54, 55]. Данная схема была изучена в исследовании SUNLIGHT, которое рандомизировало 492 пациента, сменивших более двух предшествующих режимов, на трифлуридин/типирацил в сочетании с бевацизумабом против трифлуридина или типирацила в монорежиме, показав преимущество по ОВ более чем в 3 мес (10,8 против 7,5 мес, ОР 0,61) и более чем двукратное увеличение ВБП [56]. Данные, полученные в США, подтверждают это преимущество (ВБП 8,9 против 5,8 мес) [57].

Фруквинтиниб – высокоселективный пероральный ингибитор VEGFR1-3, подтвердивший эффективность в исследовании FRESCO-2 в глобальной популяции с интенсивным предшествующим лечением (73% пациентов проходило 3 и более предшествующих линий лечения, 90% ранее получали трифлуридин/типирацил, 50% – регорафениб). Исследование показало устойчивое преимущество фруквинтиниба независимо от того, какие схемы лечения применялись ранее [58, 59]. Поэтому данный препарат был одобрен FDA после терапии фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом, анти-VEGF и даже анти-EGFR (при диком типе *RAS*) [59, 60].

Регорафениб – первый пероральный мультикиназный ингибитор в этой области, которому были посвящены исследования CORRECT и CONCUR, но преимущество по ОВ он показал скромное (6,4 против 5,0 мес) [4, 55]. Поскольку нежелательные явления в виде ранних кожно-ладонно-подошвенных реакций и утомляемости ограничивают его переносимость, часто используется стратегия эскалации дозы (прием начинается с 80 мг/сут, затем еженедельно повышается на 40 мг до 160 мг), которая показала преимущество перед началом с полной дозы по возможности продолжения лечения [16].

Прямых рандомизированных исследований, сравнивающих эти три режима, не проводилось. Метаанализы на основе реконструированных данных отдельных пациентов последовательно ставят трифлуридин/типирацил с добавлением бевацизумаба на первое место как по ОВ, так и по ВБП, в то время как фруквинтиниб и регорафениб сопоставимы по ОВ между собой; фруквинтиниб показывает превосходство по ВБП над регорафенибом и самый низкий уровень нежелательных явлений 3 степени и выше среди ингибиторов тирозинкиназ [36, 54]. Отметим, что профили токсичности существенно различаются – гематологическая токсичность преобладает при режимах на основе трифлуридина/типирацила, гипертензия – при фруквинтинибе, а кожно-ладонно-подошвенная реакция – при регорафенибе, что часто определяет выбор конкретного препарата для тех или иных пациентов [54].

Среди наиболее релевантных результатов поиска для рефрактерного статуса можно выделить несколько исследований: 2 рандомизированных исследования III фазы, изучавших новые конъюгаты антител с лекарственными препаратами по сравнению со стандартным режимом трифлуридин/типирацил+бевацизумаб (исследование PROCEADE-CRC-03 с прецемтабартом тоцентеканом и исследование телизотузумаба адизутекана), рандомизированное исследование II фазы по комбинации фруквинтиниба с TAS-102 в сравнении с монотерапией фруквинтинибом (NCT06992258), а также исследование II фазы, сочетающее 5-ФУ/ЛВ с регорафенибом (NCT06887218). Также идет набор пациентов в исследования с молекулярно-направленными и иммунологическими опциями (например, зонтичное исследование INTRINSIC, ивонесцимаб, CAR-T-подходы) [10].

В 2025–2026 гг. появились данные, которые показывают, что реинтродукция химиотерапии третьей линии на основе оксалиплатина или иринотекана ассоциировалась со снижением риска смерти на 20% по сравнению со стандартной терапией третьей линии в целом (ОР 0,80), однако не показала преимущества при сравнении непосредственно с режимом трифлуридин/типирацил+бевацизумаб (ОР 1,00), что подтверждает статус этой комбинации как предпочтительного варианта в рефрактерной линии [61, 62].

Заключение

Современная терапия метастатического колоректального рака требует строго персонализированного подхода, основанного на комплексном учете молекулярно-генетических характеристик опухоли (статус *RAS/BRAF*, MSI/dMMR, HER2), локализации первичной

опухоли и паттерна метастазирования, что позволяет путем оптимальной последовательной стратификации таргетной, иммунной и цитотоксической терапии, а также своевременного применения локальных методов (хирургия, абляция, СТЛТ), достигать медианы общей выживаемости, превышающей 30 мес, и обеспечивать длительный контроль заболевания даже в рефрактерных случаях.

Список литературы

1. *Chen X., Tian R., Chen Z., et al.* Global Burden of Colorectal Cancer From 1990 to 2021: A Systematic Analysis From the Global Burden of Disease Study 2021 // Frontiers in Oncology. – 2025. – Vol. 15. – P. 1676855.
2. *Ciracì P. Studiale V., Taravella A., Antoniotti C., et al.* Late-line options for patients with metastatic colorectal cancer: a review and evidence-based algorithm // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 22, № 1. – P. 28–45.
3. *Datta J., Narayan R.R., Kemeny N.E., D'Angelica M.I.* Role of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Treatment of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases // JAMA Surgery. – 2019. – Vol. 154, № 8. – P. 768–776.
4. *Bond M.J.G., Bolhuis K., Loosveld O.J.L., et al.* First-Line Systemic Treatment for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Post Hoc Analysis of the CAIRO5 Randomized Clinical Trial // JAMA Oncology. – 2025. – Vol. 11, № 1. – P. 36–45.
5. *Nieuwenhuizen S. Puijk R.S., van den Bemd B., et al.* Resectability and Ablatability Criteria for the Treatment of Liver Only Colorectal Metastases: Multidisciplinary Consensus Document From the COLLISION Trial Group // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 1779.
6. *Koopman M., Garcia-Carbonero R., Pinto C., Mitroshkin A., et al.* Continuum of care and survival in patients with metastatic colorectal cancer: results of the real-world prospective, longitudinal cohort PROMETCO study // ESMO Gastrointestial Oncology. – 2025. – Vol. 9. – P. 100214.
7. *Guo L., Wang L., Cai L., et al.* Global Distribution of Colorectal Cancer Staging at Diagnosis: An Evidence Synthesis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2025. – Vol. 23, № 12 – P. 2088–2101.
8. *Rabas N., Ferreira R.M.M., Di Blasio S., et al.* Cancer-induced systemic pre-conditioning of distant organs: building a niche for metastatic cells // Nature Reviews Cancer. – 2024. – Vol. 24, № 12 – P. 829–849.
9. *Sonbol M.B., Mountjoy L.J., Firwana B., et al.* The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer // JAMA Oncology. – 2020. – Vol. 6, № 3 – e. 194489.
10. *Rossini D., Boccaccino A., Carullo M., et al.* Primary Tumour Side as a Driver for Treatment Choice in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Pooled Analysis of Randomised Trials // European Journal of Cancer. – 2023. – Vol. 184. – P. 106–116.
11. *Luo H.Y., Li Y.H., Wang W., et al.* Single-Agent Capecitabine as Maintenance Therapy After Induction of XELOX (Or FOLFOX) in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety // Annals of Oncology. 2016. – Vol. 27, № 6 – P. 1074–1081.
12. *Prager G.W., Taieb J., Fakih M., et al.* Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer // The New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388, № 18. – P. 1657–1667.
13. *Quénet F., Elias D., Roca L., et al.* Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Cytoreductive Surgery Alone for Colorectal Peritoneal Metastases (PRODIGE 7): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 256–266.
14. Trehub Y., Malovanna A., Zemskov S. The Current State of Perioperative Chemotherapy in Resectable Colorectal Liver Metastases: A Narrative Review // Journal of Surgical Oncology. – 2025. – Vol. 131, № 8. – P. 1591–1600.
15. *Elez E., Yoshino T., Shen L., et al.* Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer // The New England Journal of Medicine. – 2025. – Vol. 392, № 24. – P. 2425–2437.
16. *Yoshino T., Hooda N., Younan D., et al.* A Meta-Analysis of Efficacy and Safety Data From Head-to-Head First-Line Trials of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Versus Bevacizumab in Adult Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer by Sidedness // European Journal of Cancer. –2024. – Vol. 202. – P. 113975.
17. *Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., et al.* Ramucirumab Versus Placebo in Combination With Second-Line FOLFIRI in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma That Progressed During or After First-Line Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Study // The Lancet Oncology. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 499–508.
18. *Bray F., Laversanne M., Sung H., et al.* Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA: Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.
19. *Elez E., Andre T., Lonardi S., et al.* Nivolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) vs NIVO in microsatellite instability high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (MSI-H/dMMR mCRC): CheckMate 8HW subgroup analyses including treatment-free status and outcomes in long-term survivors // Journal of Clinical Oncology. – 2026.
20. *Eng C., Yoshino T., Ruíz-García E., et al.* Colorectal Cancer // Lancet. – 2024. – Vol. 404, № 10449. – P. 294–310.
21. *Ychou M., Rivoire M., Thezenas S., et al.* Chemotherapy (Doublet or Triplet) Plus Targeted Therapy by RAS Status as Conversion Therapy in Colorectal Cancer Patients With Initially Unresectable Liver-Only Metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 Randomised Clinical Trial // British Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 126. – № 9. – P. 1264–1270.

22. *Ambrosini M., Manca P., Nasca V., et al.* Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers // Nature Reviews. Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 22, № 6. – P. 385–407.

23. *André T., Elez E., Lenz H.J., et al.* Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Nivolumab in Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer (CheckMate 8HW): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial // Lancet. – 2025. – Vol. 405, № 10476. – P. 383–395.

24. *Bando H., Ohtsu A., Yoshino T.* Therapeutic landscape and future direction of metastatic colorectal cancer // Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 20, № 5. – P. 306–322.

25. *André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al.* Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: 5-Year Follow-Up From the Randomized Phase III KEYNOTE-177 Study // Annals of Oncology. – 2025. – Vol. 36, № 3. – P. 277–284.

26. *André T., Amonkar M., Norqist J.M., et al.* Health-Related Quality of Life in Patients With Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Pembrolizumab Versus Chemotherapy (KEYNOTE-177): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 665–677.

27. NCCN. Rectal Cancer. National Comprehensive Cancer Network: [Electronic source]. – URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461. – Accessed at: 04.07.2026.

28. *Gooijer S.A., Gazendam A.S.M., Torensma B., et al.* Metastasectomy Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Colorectal Lung Metastases: A Systematic Review // European Journal of Surgical Oncology. – 2025. – Vol. 51, № 8. – P. 110056.

29. *Leiphrakpam P.D., Rajappa S.J., Krishnan M., et al.* Colorectal cancer: Review of signaling pathways and associated therapeutic strategies // Journal of Surgical Oncology. – 2023. – Vol. 127, № 8. – P. 1277–1295.

30. *Runkel A., Galdonazo T., Kirov H., et al.* Metastasectomy Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data on Overall and Progression-Free Survival // Journal of Thoracic Disease. – 2026. – Vol. 18, № 6. – P. 642.

31. *Drefs M., Schoenberg M.B., Schiergens T.S., et al.* Chances, challenges and outcomes of patients with complex bilobar colorectal liver metastases approached by a combined multimodal therapy with liver resection and local ablative therapy // Journal of Surgical Oncology. – 2021. – Vol. 123, № 7. – P. 1578–1591.

32. *Rovers K.P., Bakkers C., van den Heuvel T.B.M., et al.* Perioperative Systemic Therapy Versus Surgery Alone for Resectable Colorectal Peritoneal-Only Metastases (CAIRO6): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial // The Lancet Oncology. – 2026. – Vol. 27, № 7. – P. 849–863.

33. *Salazar R., Gomez M., Jimenez-Fonseca P., et al.* Phase III CR-SEQUENCE trial of FOLFOX + panitumumab followed by FOLFIRI + bevacizumab (SEQ1) versus FOLFOX + bevacizumab followed by FOLFIRI + panitumumab (SEQ2) in previously untreated RAS wild-type, left-sided, unresectable metastatic colorectal cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2026. – Vol. 44, Suppl. 16. – P. 3512.

34. *Kaur H., Bhall G.I.S., Lauder C., et al.* Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Outcomes for Colorectal and Mesothelioma Peritoneal Metastases: A 12-Year Study // Anticancer Research. – 2026. – Vol. 46, № 3. – P. 1507–1515.

35. *Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., et al.* FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer // JAMA Oncology. – 2017. – Vol. 3, № 7. – e. 120278.

36. *Kuznetsova O., Battaiotto E., Malvezzi G., et al.* Anti-Egfr Rechallenge Compared With Standard of Care for Patients With ctDNA RAS/BRAF Wild-Type Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2026. – Vol. 220. – P. 105180.

37. *Aggarwal M., Aggarwal A., Goel S., et al.* Prognostic Factors and Long-Term Outcomes in Patients With Colorectal Peritoneal Metastases Treated With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study From a Tertiary Care Centre in India // Diseases of the Colon and Rectum. – 2025. – Vol. 69, № 1. – P. 42–52.

38. *Sonbol M.B., Benkhadra R., Wang Z., et al.* A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer // The Oncologist. – 2019. – Vol. 24, № 9. – P. 1174–1179.

39. *Thomas A.S., Duggan E.M., Eyob B., Geller D.A.* Contemporary Management of Unresectable or Borderline Operable Colorectal Cancer Liver Metastases: A Review and Modern Treatment Algorithm // American Journal of Surgery. – 2026. – Vol. 259. – P. 117054.

40. *Fusco M.J., Casak S.J., Mushti S.L., et al.* FDA Approval Summary: Fruquintinib for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer // Clinical Cancer Research. – 2024. – Vol. 30, № 15. – P. 3100–3104.

41. *Killock D.* New anti-angiogenic option for mCRC // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 20, № 9. – P. 579.

42. *White M.G., Smith P.M., Bhutiani N., et al.* Long-Term Cytoreduction Outcomes With or Without Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases // Journal of the American College of Surgeons. – 2025. – Vol. 241, № 1. – P. 28–37.

43. *Yu L., Xu W.* Global Trends in Gastric and Colorectal Cancer, 1990 to 2021: A Population-Based Observational Study Using GBD 2021 Data // Medicine (Baltimore). – 2026. – Vol. 105, № 15. – e. 48276.

44. *Kopetz S., Tabernero J., Lonardi S., et al.* A Randomised Study of Encorafenib, Cetuximab, and FOLFIRI Versus FOLFIRI With or Without Bevacizumab in BRAF V600e-Mutant Colorectal Cancer: BREAKWATER Cohort 3 // Annals of Oncology. – 2026. – Vol. 37, № 8. –P. 1133–1143.

45. *Nusrat M., Zhao R., Khan N., et al.* Trifluridine–Tipiracil with and without Bevacizumab in Colorectal Cancer // NEJM Evidence. – 2026. – Vol. 5, № 3. – EVIDoa2500120.

46. *Swami N., Hwang W.T., Mamtani R., O'Hara M.H., et al.* Second-Line Treatment Strategies for Right-Sided, RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer // JAMA Network Open. – 2025. – Vol. 8, № 6. – e. 2515087.

47. *Boursi B., Kolkey Z., Reiss K., et al.* Comparative effectiveness of oxaliplatin or irinotecan rechallenge vs standard third-line therapies in patients with metastatic colorectal cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2026. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. 79.

48. *Al-Toma D., Kemna R., Ali M., et al.* Tumor Burden in Metastatic Colorectal Cancer Quantified Using Deep Learning Models: Prognostic Value and Maintenance Treatment Benefit in the CAIRO3 Trial // European Journal of Cancer. – 2026. – Vol. 238. –P. 116668.

49. *Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., et al.* Characterisation and Classification of Oligometastatic Disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Consensus Recommendation // The Lancet Oncology. – 2020. – Vol. 21, № 1. – e18–e28.

50. Morris V.K., Kennedy E.B., Baxter N.N., et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 3. – P. 678–700.

51. *Raimondi A., Nichetti F., Stahler A., et al.* Optimal Maintenance Strategy Following FOLFOX Plus Anti-Egfr Induction Therapy in Patients With RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer: An Individual Patient Data Pooled Analysis of Randomised Clinical Trials // European Journal of Cancer. – 2023. – Vol. 190. – P. 112945.

52. *Walker B.S., Billingsley K.G., Sutton T.L., et al.* Hepatic arterial infusion pump chemotherapy combined with systemic therapy for patients with advanced colorectal liver metastases: Outcomes in a newly established program // Journal of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 126, № 2. – P. 513–522.

53. NCCN. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network: [Electronic source]. – URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428. – Accessed at: 04.07.2026.

54. *Abdelrahim M., Esmail A., Mustafa N., et al.* Comparing the Effectiveness and Safety of Different Third-Line Management Options for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Reconstructed Individual Patient Data Meta-Analysis // Cancers (Basel). – 2026. – Vol. 18, № 14. – P. 2204.

55. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., et al. Colorectal Cancer // Lancet. – 2019. – Vol. 394, № 10207. – P. 1467–1480.

56. *Solak H.C., Mert N., Leblebci A., et al.* Could molecular variations be predictive in right and left colon cancer in different gender and age groups? // PloS One. – 2024. – Vol. 21, № 7. – e. 0351228.

57. *Sandhu J., Lavingia V., Fakih M.* Systemic treatment for metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine // Journal of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 119, № 5. – P. 564– 582.

58. *Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J., et al.* Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer // Nature Reviews Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 79–92.

59. *Hoyek C., Naqvi S.A.A., Sahvan O., et al.* Evaluating Third-Line Therapies in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Digestive and Liver Disease. – 2025. – Vol. 57, № 12. – P. 2297–2303.

60. *Hegewisch-Becker S., Graeven U., Lerchenmüller C.A., et al.* Maintenance Strategies After First-Line Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine Plus Bevacizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer (AIO 0207): A Randomised, Non-Inferiority, Open-Label, Phase 3 Trial // The Lancet. Oncology. – 2015. – Vol. 16, № 13. – P. 1355–1369.

61. *Chen G., Wu J., Huang S., et al.* Global, Regional, and National Trends in Colorectal Cancer From 2010 to 2021: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 // Annals of Medicine. – 2025. – Vol. 57, № 1. – P. 2534098.

62. *Mourad M., Al Mahmasani L., Abbas N., et al.* Organ-Specific Pre-Metastatic and Metastatic Niches in Colorectal Cancer: "Discrepancy in Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Liver and Lung Metastasis" // Frontiers in Immunology. – 2026. – Vol. 17. – P. 1838169.

References

1. *Chen X., Tian R., Chen Z., et al.* Global Burden of Colorectal Cancer From 1990 to 2021: A Systematic Analysis From the Global Burden of Disease Study 2021. Front Oncol. 2025. 15: 1676855. Doi: 10.3389/fonc.2025.1676855.

2. Ciracì P., Studiale V., Taravella A., Antoniotti C., Cremolini C. Late-line options for patients with metastatic colorectal cancer: a review and evidence-based algorithm. Nature Reviews Clinical Oncology. 2025 Jan; 22(1): 28-45. Doi: 10.1038/s41571-024-00965-0.

3. *Datta J., Narayan R.R., Kemeny N.E., D'Angelica M.I.* Role of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Treatment of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. JAMA Surgery. 2019 Aug 1; 154(8): 768-776. Doi: 10.1001/jamasurg.2019.1694.

4. *Bond M.J.G., Bolhuis K., Loosveld O.J.L., et al.* First-Line Systemic Treatment for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Post Hoc Analysis of the CAIRO5 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 2025 Jan 1; 11(1): 36-45. Doi: 10.1001/jamaoncol.2024.5174.

5. *Nieuwenhuizen S., Puijk R.S., van den Bemd B., et al.* Resectability and Ablatability Criteria for the Treatment of Liver Only Colorectal Metastases: Multidisciplinary Consensus Document From the COLLISION Trial Group. Cancers. 2020. Jul 3; 12(7): 1779. Doi: 10.3390/cancers12071779.

6. *Koopman M., Garcia-Carbonero R., Pinto C., Mitroshkin A., Bodoky G., Mineur L., Bourgeois V., Mare M., Ruiz-Casado A., Fernandez Montes A., O'Connor J.M., Sullivan A., Choucair E., Chevallier B., Marti Marti F., Bachet J.B.* Continuum of care and survival in patients with metastatic colorectal cancer: results of the real-world prospective, longitudinal cohort PROMETCO study. ESMO Gastrointest Oncol. 2025. Sep 3: 9: 100214. Doi: 10.1016/j.esmogo.2025.100214.

7. *Guo L., Wang L., Cai L., et al.* Global Distribution of Colorectal Cancer Staging at Diagnosis: An Evidence Synthesis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025. Nov; 23(12): 2088-2101. Doi: 10.1016/j.cgh.2024.11.019.

8. *Rabas N., Ferreira R.M.M., Di Blasio S., et al.* Cancer-induced systemic pre-conditioning of distant organs: building a niche for metastatic cells. Nat Rev Cancer. 2024. Dec; 24(12): 829-849. Doi: 10.1038/s41568-024-00752-0.

9. *Sonbol M.B., Mountjoy L.J., Firwana B., et al.* The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer. JAMA Oncology. 2020. Mar 1; 6(3): e194489. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4489.

10. *Rossini D., Boccaccino A., Carullo M., et al.* Primary Tumour Side as a Driver for Treatment Choice in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Pooled Analysis of Randomised Trials. European Journal of Cancer. 2023. May: 184: 106-116. Doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.006.

11. *Luo H.Y., Li Y.H., Wang W., et al.* Single-Agent Capecitabine as Maintenance Therapy After Induction of XELOX (Or FOLFOX) in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. Annals of Oncology. 2016. Jun; 27(6): 1074-1081. Doi: 10.1093/annonc/mdw101.

12. *Prager G.W., Taieb J., Fakih M., et al.* Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. The New England Journal of Medicine. 2023. May 4; 388(18): 1657-1667. Doi: 10.1056/NEJMoa2214963.

13. *Quénet F., Elias D., Roca L., et al.* Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Cytoreductive Surgery Alone for Colorectal Peritoneal Metastases (PRODIGE 7): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. The Lancet. Oncology. 2021. Feb; 22(2): 256-266. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4.

14. *Trehub Y., Malovanna A., Zemskov S.* The Current State of Perioperative Chemotherapy in Resectable Colorectal Liver Metastases: A Narrative Review. Journal of Surgical Oncology. 2025. Jun; 131(8): 1591-1600. Doi: 10.1002/jso.28101.

15. *Elez E., Yoshino T., Shen L., et al.* Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. The New England Journal of Medicine. 2025. Jun 26; 392(24): 2425-2437. Doi: 10.1056/NEJMoa2501912.

16. *Yoshino T., Hooda N., Younan D., et al.* A Meta-Analysis of Efficacy and Safety Data From Head-to-Head First-Line Trials of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Versus Bevacizumab in Adult Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer by Sidedness. European Journal of Cancer. 2024. May: 202: 113975. Doi: 10.1016/j.ejca.2024.113975.

17. *Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., et al.* Ramucirumab Versus Placebo in Combination With Second-Line FOLFIRI in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma That Progressed During or After First-Line Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Study. The Lancet. Oncology. 2015. May; 16(5): 499-508. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.

18. *Bray F., Laversanne M., Sung H., et al.* Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2024. May-Jun; 74(3): 229-263. Doi: 10.3322/caac.21834.

19. *Elez E., Andre T., Lonardi S., et al.* Nivolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) vs NIVO in microsatellite instability high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (MSI-H/dMMR mCRC): CheckMate 8HW subgroup analyses including treatment-free status and outcomes in long-term survivors. Journal of Clinical Oncology. 2026.

20. *Eng C., Yoshino T., Ruíz-García E., et al.* Colorectal Cancer. Lancet. 2024. Jul 20; 404(10449): 294-310. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)00360-X.

21. *Ychou M., Rivoire M., Thezenas S., et al.* Chemotherapy (Doublet or Triplet) Plus Targeted Therapy by RAS Status as Conversion Therapy in Colorectal Cancer Patients With Initially Unresectable Liver-Only Metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 Randomised Clinical Trial. British Journal of Cancer. 2022. May; 126(9): 1264-1270. Doi: 10.1038/s41416-021-01644-y.

22. Ambrosini M., Manca P., Nasca V., et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers. Nature Reviews. Clinical Oncology. 2025. Jun; 22(6): 385-407. Doi: 10.1038/s41571-025-01015-z.

23. *André T., Elez E., Lenz H.J., et al.* Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Nivolumab in Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer (CheckMate 8HW): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. Lancet. 2025. Feb 1; 405(10476): 383-395. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)02848-4.

24. *Bando H., Ohtsu A., Yoshino T.* Therapeutic landscape and future direction of metastatic colorectal cancer. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology. 2023. May; 20(5): 306-322. Doi: 10.1038/s41575-022-00736-1.

25. *André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al.* Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: 5-Year Follow-Up From the Randomized Phase III KEYNOTE-177 Study. Annals of Oncology. 2025. Mar; 36(3): 277-284. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.012.

26. *André T., Amonkar M., Norquist J.M., et al.* Health-Related Quality of Life in Patients With Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Pembrolizumab Versus Chemotherapy (KEYNOTE-177): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. The Lancet. Oncology. 2021. May; 22(5): 665-677. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4.

27. NCCN. Rectal Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Updated 2026-04-07.

28. *Gooijer S.A., Gazendam A.S.M., Torensma B., et al.* Metastasectomy Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Colorectal Lung Metastases: A Systematic Review. European Journal of Surgical Oncology. 2025. Aug; 51(8): 110056. Doi: 10.1016/j.ejso.2025.110056.

29. *Leiphrakpam P.D., Rajappa S.J., Krishnan M., et al.* Colorectal cancer: Review of signaling pathways and associated therapeutic strategies. Journal of Surgical Oncology. 2023. Jun; 127(8): 1277-1295. Doi: 10.1002/jso.27295.

30. *Runkel A., Caldonazo T., Kirov H., et al.* Metastasectomy Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data on Overall and Progression-Free Survival. Journal of Thoracic Disease. 2026. Jun 30; 18(6): 642. Doi: 10.21037/jtd-2025-1-2674. Epub 2026 May 20.

31. *Drefs M., Schoenberg M.B., Schiergens T.S., et al.* Chances, challenges and outcomes of patients with complex bilobar colorectal liver metastases approached by a combined multimodal therapy with liver resection and local ablative therapy. Journal of Surgical Oncology. 2021. Jun; 123(7): 1578-1591. Doi: 10.1002/jso.26443.

32. *Rovers K.P., Bakkers C., van den Heuvel T.B.M., et al.* Perioperative Systemic Therapy Versus Surgery Alone for Resectable Colorectal Peritoneal-Only Metastases (CAIRO6): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. The Lancet. Oncology. 2026. Jul; 27(7): 849-863. Doi: 10.1016/S1470-2045(26)00085-9.

33. *Salazar R., Gomez M., Jimenez-Fonseca P., et al.* Phase III CR-SEQUENCE trial of FOLFOX+panitumumab followed by FOLFIRI+bevacizumab (SEQ1) versus FOLFOX + bevacizumab followed by FOLFIRI + panitumumab (SEQ2) in previously untreated RAS wild-type, left-sided, unresectable metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2026 44(16_suppl): 3512-3512

34. *Kaur H., Bhall G.I.S., Lauder C., et al.* Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Outcomes for Colorectal and Mesothelioma Peritoneal Metastases: A 12-Year Study. Anticancer Research. 2026. Mar; 46(3): 1507-1515. Doi: 10.21873/anticanres.18045.

35. *Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., et al.* FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. JAMA Oncology. 2017. Jul 13; 3(7): e170278. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0278.

36. *Kuznetsova O., Battaiotto E., Malvezzi G., et al.* Anti-Egfr Rechallenge Compared With Standard of Care for Patients With ctDNA RAS/BRAF Wild-Type Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2026. Apr: 220: 105180. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2026.105180.

37. *Aggarwal M., Aggarwal A., Goel S., et al.* Prognostic Factors and Long-Term Outcomes in Patients With Colorectal Peritoneal Metastases Treated With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study From a Tertiary Care Centre in India. Diseases of the Colon and Rectum. 2025. Jan 1; 69(1): 42-52. Doi: 10.1097/DCR.0000000000003995.

38. *Sonbol M.B., Benkhadra R., Wang Z., et al.* A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. The Oncologist. 2019. Sep; 24(9): 1174-1179. Doi: 10.1634/theoncologist.2019-0189.

39. *Thomas A.S., Duggan E.M., Eyob B., Geller D.A.* Contemporary Management of Unresectable or Borderline Operable Colorectal Cancer Liver Metastases: A Review and Modern Treatment Algorithm. American Journal of Surgery. 2026. Sep: 259: 117054. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2026.117054.

40. *Fusco M.J., Casak S.J., Mushti S.L., et al.* FDA Approval Summary: Fruquintinib for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Cancer Research. 2024. Aug 1; 30(15): 3100-3104. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0281.

41. *Killock D.* New anti-angiogenic option for mCRC. Nature Reviews. Clinical Oncology. 2023. Sep; 20(9): 579. Doi: 10.1038/s41571-023-00800-y.

42. *White M.G., Smith P.M., Bhutiani N., et al.* Long-Term Cytoreduction Outcomes With or Without Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases. Journal of the American College of Surgeons. 2025. 2025 Jul 1; 241(1): 28-37. Doi: 10.1097/XCS.0000000000001355.

43. *Yu L., Xu W.* Global Trends in Gastric and Colorectal Cancer, 1990 to 2021: A Population-Based Observational Study Using GBD 2021 Data. Medicine. Medicine (Baltimore). 2026 Apr 10; 105(15): e48276. Doi: 10.1097/MD.0000000000048276.

44. *Kopetz S., Tabernero J., Lonardi S., et al.* A Randomised Study of Encorafenib, Cetuximab, and FOLFIRI Versus FOLFIRI With or Without Bevacizumab in BRAF V600e-Mutant Colorectal Cancer: BREAKWATER Cohort 3. Annals of Oncology. 2026. Aug; 37(8): 1133-1143. Doi: 10.1016/j.annonc.2026.04.017.

45. *Nusrat M., Zhao R., Khan N., et al.* Trifluridine–Tipiracil with and without Bevacizumab in Colorectal Cancer. NEJM Evidence. 2026. Mar; 5(3): EVIDoa2500120. Doi: 10.1056/EVIDoa2500120.

46. *Swami N., Hwang W.T., Mamtani R., O'Hara M.H., Chapin W.J.* Second-Line Treatment Strategies for Right-Sided, RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer. JAMA Network Open. 2025. Jun 2; 8(6): e2515087. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.15087.

47. *Boursi B., Kolkey Z., Reiss K., et al.* Comparative effectiveness of oxaliplatin or irinotecan rechallenge vs standard third-line therapies in patients with metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2026. 44(2_suppl): 79. Doi: 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.79

48. *Al-Toma D., Kemna R., Ali M., et al.* Tumor Burden in Metastatic Colorectal Cancer Quantified Using Deep Learning Models: Prognostic Value and Maintenance Treatment Benefit in the CAIRO3 Trial. European Journal of Cancer. 2026. 2026 May 2: 238: 116668. Doi: 10.1016/j.ejca.2026.116668.

49. *Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., et al.* Characterisation and Classification of Oligometastatic Disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Consensus Recommendation. The Lancet. Oncology. 2020. Jan; 21(1): e18-e28. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.

50. *Morris V.K., Kennedy E.B., Baxter N.N., et al.* Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2023. Jan 20; 41(3): 678-700. Doi: 10.1200/JCO.22.01690.

51. *Raimondi A., Nichetti F., Stahler A., et al.* Optimal Maintenance Strategy Following FOLFOX Plus Anti-Egfr Induction Therapy in Patients With RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer: An Individual Patient Data Pooled Analysis of Randomised Clinical Trials. European Journal of Cancer. 2023. Sep: 190: 112945. Doi: 10.1016/j.ejca.2023.112945.

52. *Walker B.S., Billingsley K.G., Sutton T.L., et al.* Hepatic arterial infusion pump chemotherapy combined with systemic therapy for patients with advanced colorectal liver metastases: Outcomes in a newly established program. Journal of Surgical Oncology. 2022. Sep; 126(3): 513-522. Doi: 10.1002/jso.26911.

53. NCCN. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Updated 2026-04-07.

54. *Abdelrahim M., Esmail A., Mustafa N., et al.* Comparing the Effectiveness and Safety of Different Third-Line Management Options for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Reconstructed Individual Patient Data Meta-Analysis. Cancers. 2026. Jul 8; 18(14): 2204. Doi: 10.3390/cancers18142204.

55. *Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B.* Colorectal Cancer. Lancet. 2019. Oct 19; 394(10207): 1467-1480. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.

56. *Solak H.C., Mert N., Leblebici A., et al.* Could molecular variations be predictive in right and left colon cancer in different gender and age groups? PloS One. 2024. Jul 10; 21(7): e0351228. Doi: 10.1371/journal.pone.0351228.

57. *Sandhu J., Lavingia V., Fakih M.* Systemic treatment for metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. Journal of Surgical Oncology. 2019. Apr; 119(5): 564-582. Doi: 10.1002/jso.25421.

58. *Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J., et al.* Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. Nature Reviews. Cancer. 2017. Feb; 17(2): 79-92. Doi: 10.1038/nrc.2016.126.

59. *Hoyek C., Naqvi S.A.A., Sahvan O., et al.* Evaluating Third-Line Therapies in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Digestive and Liver Disease. 2025. Dec; 57(12): 2297-2303. Doi: 10.1016/j.dld.2025.09.024.

60. *Hegewisch-Becker S., Graeven U., Lerchenmüller C.A., et al.* Maintenance Strategies After First-Line Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine Plus Bevacizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer (AIO 0207): A Randomised, Non-Inferiority, Open-Label, Phase 3 Trial. The Lancet. Oncology. 2015. Oct; 16(13): 1355-69. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X.

61. *Chen G., Wu J., Huang S., et al.* Global, Regional, and National Trends in Colorectal Cancer From 2010 to 2021: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. Ann Med. 2025. Dec; 57(1): 2534098. Doi: 10.1080/07853890.2025.2534098.

62. *Mourad M., Al Mahmasani L., Abbas N., et al.* Organ-Specific Pre-Metastatic and Metastatic Niches in Colorectal Cancer: "Discrepancy in Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Liver and Lung Metastasis". Front Immunol. 2026. May 21: 17: 1838169. Doi: 10.3389/fimmu.2026.1838169.

© К.В. Огданская и др., 2026
УДК 616.3-006.6-076
ББК 55.694.133.3-49
DOI: 10.31917/2703355

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ И АНАЛИЗ цоДНК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: РОЛЬ В ОЦЕНКЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Онкологический центр Калининградской области», (Калининградская область, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск, Россия)

[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер» (Архангельск, Россия)

К.В. Огданская[1], С.С. Миракян[1], М.Ю. Вальков[2,3]

LIQUID BIOPSY AND CTDNA ANALYSIS IN COLORECTAL CANCER: ROLE IN ASSESSING MINIMAL RESIDUAL DISEASE AND PERSONALIZING THERAPY. A LITERATURE REVIEW

К.В. Огданская[1]
Заведующая отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт,
238312, Калининградская область, Гурьевский район,
п. Родники, ул. Прегольская, здание 9.
ORCID: 0009-0000-2943-2200.
С.С. Миракян[1]
Кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности главного врача.
ORCID: 0009-0007-5524-3324.
М.Ю. Вальков[2,3]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии; врач-радиотерапевт дневного стационара радиотерапевтического.
163045, г. Архангельск, пр. Обводный, 145, корп. 1.
ORCID: 0000-0003-3230-9638.

K.V. Ogdanskaya[1]
Head of the Radiotherapy Department, Radiotherapist,
238312, Gurievsky District, Rodniki Village, Pregolskaya Street, Building 9.
ORCID: 0009-0000-2943-2200.
S.S. Mirakyan[1]
MD, Acting Chief Physician.
ORCID: 0009-0007-5524-3324.
M.Y. Valkov[2,3]
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology; Radiotherapist, Radiotherapy Department,
163045, Arkhangelsk, Obvodny Prospekt, 145, Building 1.
ORCID: 0000-0003-3230-9638.

Колоректальный рак (КРР), остающийся одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований с высокой летальностью, отличается значительной клинической и биологической гетерогенностью. Традиционные подходы к стратификации риска и оценке ответа на лечение, основанные на стадии заболевания и данных визуализационных исследований, зачастую недостаточны для точного прогнозирования индивидуального течения болезни и раннего выявления рецидивов. В последние годы в арсенал клинициста вошла технология жидкостной биопсии, главным элементом которой является анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Данный обзор посвящен анализу роли этой технологии в контексте современной онкологии. Детально рассматриваются биологические основы метода, его ключевое значение в детекции минимальной остаточной болезни (МОБ) после радикального лечения и пересмотре подходов к адъювантной терапии. Особое внимание уделяется возможностям динамичес-

* Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

кого мониторинга эффективности системного лечения при метастатическом процессе, отслеживанию клональной эволюции опухоли и оценке механизмов лекарственной резистентности. Обсуждаются технологические аспекты, а также организационные и экономические перспективы интеграции метода в алгоритмы мультидисциплинарного ведения пациентов с КРР.

Ключевые слова: *колоректальный рак, жидкостная биопсия, цоДНК, минимальная остаточная болезнь, динамический мониторинг, клональная эволюция.*

Colorectal cancer, which remains one of the most common malignancies with a high mortality rate, is characterized by significant clinical and biological heterogeneity. Traditional approaches to risk stratification and treatment response assessment based on disease stage and imaging data are often insufficient to accurately predict the individual course of the disease and early detection of relapses. In recent years, liquid biopsy technology, a key element of which is the analysis of circulating tumor DNA (ctDNA), has become a part of the clinician's arsenal. This review analyzes the role of this technology in the context of modern oncology. It examines in detail the biological basis of this method, its key role in detecting minimal residual disease after radical treatment, and reconsidering approaches to adjuvant therapy. Particular attention is paid to the possibilities of dynamically monitoring the effectiveness of systemic treatment in metastatic disease, tracking tumor clonal evolution, and assessing drug resistance mechanisms. Technological aspects, as well as organizational and economic prospects for integrating the method into algorithms for multidisciplinary management of patients with colorectal cancer are discussed.

Key words: *colorectal cancer, liquid biopsy, ctDNA, minimal residual disease, dynamic monitoring, clonal evolution.*

Введение

Колоректальный рак представляет собой вызов для глобальных систем здравоохранения. По данным GLOBOCAN за 2022 год, в мире ежегодно регистрируется около 1,9 млн новых случаев и 0,92 млн смертей от этого заболевания, что ставит его на второе место среди причин онкологической смертности [1]. Несмотря на прогресс в методах скрининга, хирургической технике и системной терапии, совокупная пятилетняя выживаемость пациентов с КРР, достигающая 60–65%, маскирует существенную неоднородность индивидуальных исходов [2]. Прогноз заболевания традиционно и наиболее сильно коррелирует с анатомической стадией по системе TNM [3, 4]. Однако даже в пределах одной стадии наблюдается широкий разброс данных о выживаемости, обусловленный комплексным взаимодействием различных факторов: клинических (локализация опухоли, возраст, коморбидность), морфологических (степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия) и, что особенно важно, молекулярно-генетических [5]. Такая гетерогенность подчеркивает ограниченность унифицированного, «стадиоцентричного» подхода и острую потребность в более точных инструментах для стратификации риска, раннего выявления рецидива и оценки эффективности терапии в режиме реального времени.

Современная онкология неуклонно движется в сторону персонифицированных подходов, где тактика лечения определяется в том числе уникальным молекулярно-генетическим портретом опухоли. При метастатическом КРР (мКРР) определение статуса микросателлитной нестабильности (MSI), мутаций в генах *RAS* и *BRAF* стало уже нормой, необходимой для выбора между иммунотерапией, таргетными анти-EGFR-препаратами или иными режимами [5, 6]. Однако классический тканевый биоптат, будучи «золотым стандартом» первичной диагностики, обладает рядом фундаментальных ограничений: это инвазивность процедуры забора, репрезентативность лишь небольшого участка гетерогенной опухоли, невозможность частого повторения для мониторинга и неспособность отразить эволюцию заболевания, особенно под селективным воздействием противоопухолевой лекарственной терапии [7].

Разрешить эти противоречия призвана технология жидкостной биопсии – анализа опухолевых компонентов, циркулирующих в биологических жидкостях организма, прежде всего в периферической крови [8]. Наиболее изученным и клинически значимым маркером для жидкостной биопсии является циркулирующая опухолевая ДНК, представляющая собой фрагменты внеклеточной ДНК, высвобождаемые в кровоток в результате апоптоза, некроза или активной секреции опухолевых клеток [9]. Короткое время полужизни цоДНК, составляющее порядка нескольких часов, делает ее приемлемым рефлектором текущей опухолевой нагрузки, открывая дополнительные возможности для динамического наблюдения [8].

В настоящей статье предпринята попытка проанализировать актуальную роль жидкостной биопсии в ведении пациента с КРР: от послеоперационного прогнозирования до управления метастатической болезнью, а также поставлена задача оценить перспективы и барьеры на пути ее интеграции в клиническую практику.

Биологические основы и технологические платформы для жидкостной биопсии

Фундамент клинического применения жидкостной биопсии заложен в понимании биологии цоДНК. В отличие от длинных фрагментов ДНК, высвобождаемых при некрозе здоровых клеток, цоДНК характеризуется меньшей длиной, что связано с особенностями

ее высвобождения из апоптозных опухолевых клеток [9]. Концентрация цоДНК в плазме крови коррелирует с объемом опухоли, стадией заболевания и наличием отдаленных метастазов [8].

Для детекции и анализа редких опухолеспецифичных вариантов в общем пуле циркулирующей свободной ДНК (цсДНК) применяются высокочувствительные молекулярные методы. «Золотым стандартом» стало секвенирование следующего поколения (NGS), позволяющее проводить мультигенный анализ с высокой пропускной способностью [10]. В контексте выявления минимальной остаточной болезни сформировались две основные стратегии. Первая из них – так называемая «информация об опухоли» (tumor-informed), представляющая собой строго персонализированный подход. На первом его этапе с помощью полноэкзомного или полногеномного секвенирования ткани первичной опухоли или вторичного метастатического очага идентифицируются соматические мутации, уникальные для конкретного пациента (например, в генах *APC*, *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA*). Затем на основе этих мутаций создается индивидуальная панель для ультраглубокого секвенирования цоДНК. Этот метод обладает максимальной чувствительностью (до 0,01% аллельной частоты) и специфичностью, так как нацелен на истинно клональные драйверные события [11].

Вторая стратегия – описательная характеристика опухоли, еще не получавшей лечения. За нею закрепился термин «tumor-naive», сама же стратегия представляет собой подход, основанный на использовании фиксированной панели. Данный анализ проводится с использованием стандартизированной панели, сфокусированной на наиболее частых мутациях при КРР. Хотя такой метод проще в логистике и не требует доступа к тканевому материалу, его чувствительность для детекции МОБ может быть ниже, особенно при низкой мутационной нагрузке опухоли [12].

В конечном счете выбор стратегии и платформы зависит от клинической задачи. Для максимально точного определения МОБ после радикального лечения предпочтительны подходы «tumor-informed», в то время как для мониторинга известных драйверных мутаций при метастатическом заболевании может быть достаточно фиксированных панелей [11, 13].

Минимальная остаточная болезнь: от концепции к клиническому применению

Концепция МОБ, подразумевающая присутствие диссеминированных опухолевых клеток или их молекулярных следов после потенциально радикального лечения, существует относительно давно [12]. Многочисленные проспективные когортные исследования однозначно установили, что обнаружение цоДНК в плазме через 4–12 недель после радикальной операции (с адъювантной терапией или без нее) является самым мощным из известных независимых прогностических факторов рецидива [13, 14]. Риск рецидива у цоДНК-позитивных пациентов может в десятки раз превышать таковой у цоДНК-негативных больных. При этом молекулярный рецидив, выявляемый по появлению цоДНК в периферической крови, в среднем на 3–11 месяцев опережает радиологическую или клиническую манифестацию болезни, создавая ценное «терапевтическое окно» [13].

Наиболее революционное клиническое применение анализ МОБ нашел в решении дилеммы необходимости адъювантной терапии при II стадии КРР. Традиционно решение о назначении послеоперационной химиотерапии основывалось на совокупности клинико-патологических факторов высокого риска (стадия T4, низкая дифференцировка, лимфоваскулярная и периневральная инвазия, перфорация или непроходимость в дебюте заболевания, менее 12 удаленных и исследованных лимфоузлов), прогностическая ценность которых ограничена [15, 16]. Рандомизированное исследование DYNAMIC стало знаковым событием, продемонстрировавшим возможность деэскалации лечения на основе объективного биологического маркера. Пациенты со II стадией после радикальной резекции были рандомизированы в группу стандартного подхода, где решение пнималось на основе клинико-патологических факторов или в исследуемую группу, где стратегия определялась результатом анализа цоДНК. В последней группе адъювантную химиотерапию получали только пациенты с положительным результатом на цоДНК, в то время как цоДНК-негативным больным лечение не назначалась. Через 2 года наблюдения оказалось, что в исследуемой группе использование химиотерапии сократилось на 50%, при этом безрецидивная выживаемость была не хуже, чем в группе стандартного лечения [15]. Эти данные кардинально меняют парадигму, переводя решение об адъювантной терапии из плоскости субъективной оценки морфологических признаков в плоскость объективного измерения биологического риска [17].

В настоящее время крупные международные исследовательские программы, такие как CIRCULATE, активно валидируют и уточняют роль анализа цоДНК для стратификации терапии не только при II, но и при III стадии заболевания, а также после метастазэктомии при олигометастическом процессе [18].

Динамический мониторинг метастатического колоректального рака

При диссеминированном КРР ценность жидкостной биопсии смещается от прогноза к динамическому управлению терапией. Серийное определение цоДНК позволяет получить уникальную информацию, недоступную при стандартном мониторинге [19].

Изменение аллельной частоты опухолеспецифичных мутаций (например, в генах *KRAS*, *BRAF*, *APC*) в ходе лечения тесно коррелирует с объективным

радиологическим ответом по критериям RECIST [9, 20]. Быстрое снижение или элиминация мутантных аллелей часто ассоциируется с глубоким и продолжительным ответом. Напротив, рост аллельной частоты или повторное появление мутантной ДНК в плазме в большинстве случаев на несколько недель, а иногда и месяцев, опережает документацию прогрессирования при КТ или МРТ [18]. Это предоставляет клиницисту критически важное временно́е окно для своевременной коррекции тактики: смены линии терапии, добавления локального воздействия или пересмотра диагноза псевдопрогрессии [20].

Другим значимым преимуществом жидкостной биопсии является возможность неинвазивно и многократно изучать молекулярную эволюцию опухоли под воздействием лекарственной терапии. Классическим примером является развитие вторичной резистентности к анти-EGFR моноклональным антителам (цетуксимаб, панитумумаб) у пациентов с изначально *RAS* дикого типа (*RAS-wt*) опухолями. Серийный анализ цоДНК позволяет зафиксировать появление и селективное накопление клонов с приобретенными мутациями в *KRAS*, *NRAS* или EGFR [21]. Более того, исследования показали, что после отмены анти-EGFR-терапии и проведения нескольких линий лечения другими препаратами (например, на основе бевацизумаба), эти резистентные *RAS*-мутантные клоны могут элиминироваться, и в плазме вновь начинает доминировать *RAS-wt*-профиль [22]. Это биологическое наблюдение легло в основу стратегии реиндукции анти-EGFR-терапии [16].

После радикальной резекции или абляции олигометастазов (например, солитарных очагов в печени или легких) обнаружение цоДНК в послеоперационном периоде является суррогатным маркером наличия микрометастазов и высокого риска скорого прогрессирования [23]. Это может служить обоснованием для адъювантной системной терапии даже после технически радикального локального лечения [16].

Технологические вызовы и пути стандартизации методики

Несмотря на обширный клинический потенциал, широкое внедрение жидкостной биопсии в рутинную практику сдерживается рядом методологических и организационных барьеров. Результаты анализа цоДНК критически зависят от условий забора, обработки, хранения и транспортировки образцов крови. Необходима унификация протоколов (тип пробирки, время и температура центрифугирования, условия хранения плазмы и т.д.) для обеспечения воспроизводимости между лабораториями [24]. Кроме того, необходим консенсус относительно того, какая аллельная частота или абсолютное количество копий мутантной ДНК являются клинически значимыми для принятия конкретных решений (например, о старте терапии). Различие между биологическим сигналом, техническим артефактом и клинически незначимым «шумом» остается сложной задачей [25].

Результат жидкостной биопсии не должен интерпретироваться изолированно. Его значимость раскрывается только в контексте полной клинической картины, данных радиологической визуализации, патоморфологического отчета и анамнеза предыдущего лечения. Оптимальные алгоритмы и временные точки для интеграции этих разнородных данных еще предстоит определить [26].

Помимо прочего, высокотехнологичные методы анализа, особенно «tumor-informed» NGS, остаются довольно дорогостоящими. Хотя потенциальная экономия от избежания неэффективной терапии и более рационального использования дорогих таргетных препаратов может быть значительной, необходимы тщательные фармакоэкономические исследования, особенно в условиях ограниченных ресурсов систем здравоохранения [27]. Реализация потенциала жидкостной биопсии требует перестройки не только лабораторной, но и клинической инфраструктуры. Эффективное использование данных цоДНК возможно только в рамках слаженной работы мультидисциплинарной команды. В ее состав, помимо онколога-химиотерапевта, хирурга, радиолога и патоморфолога, должен входить специалист по молекулярной биологии или генетик, способный корректно интерпретировать сложные NGS-отчеты и объяснить их клиническое значение [28, 29]. Для региональных онкологических центров, не обладающих собственными высокотехнологичными лабораториями, решением может стать налаживание телемедицинского взаимодействия с крупными федеральными или коммерческими диагностическими центрами, что уже находит отражение в современных рекомендациях [30–32].

Заключение

Жидкостная биопсия, основанная на анализе цоДНК, перестала быть исключительно исследовательской технологией и уверенно входит в клиническую практику. В контексте КРР эта технология последовательно решает ключевые задачи на разных этапах заболевания: от объективной стратификации риска рецидива после радикального лечения и обоснованной деэскалации адъювантной терапии до динамического мониторинга эффективности лечения метастатической болезни и расшифровки механизмов лекарственной резистентности.

Данный метод воплощает собой переход от подхода, действующего по факту обнаружения рецидива или прогрессирования опухоли, к превентивной и прецизионной концепции. Он позволяет не только предсказывать, но и предупреждать неблагоприятные события, индивидуально подбирать и вовремя менять терапию, руководствуясь не только анатомической картиной, но и биологической эволюции опухоли.

Будущие усилия врачебного сообщества должны быть сосредоточены на окончательной стандартизации и валидации методов, проведении масштабных рандомизированных исследований, доказывающих улучшение конечных исходов на популяционном уровне, и интеграции анализа цоДНК в клинические рекомендации и схемы оплаты медицинской помощи.

Список литературы

1. *Bray F., et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.
2. *Rawla P., Sunkara T., Barsouk A.* Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors // Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 89–103.
3. *Chen K., et al.* Pathological features and prognostication in colorectal cancer // Current Oncology. – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 5356–5383.
4. *Rosen R.D., Sapra A.* TNM classification // StatPearls [internet]. – StatPearls Publishing, 2023.
5. *Cotan H.T., et al.* Prognostic and predictive determinants of colorectal cancer: a comprehensive review // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 23. – P. 3928.
6. *Sepulveda A.R., et al.* Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology // American journal of clinical pathology. – 2017. – Vol. 147, № 3. – P. 221–260.
7. *Wu L., et al.* Aptamer-based liquid biopsy // ACS applied bio materials. – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 2743–2764.
8. *Ma L., et al.* Liquid biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects // Signal transduction and targeted therapy. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 336.
9. *Turabi K., Klute K., Radhakrishnan P.* Decoding the dynamics of circulating tumor DNA in liquid biopsies // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 13. – P. 2432.
10. *Visal T.H., et al.* Circulating tumour cells in the-omics era: how far are we from achieving the 'singularity'? // British Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 127, № 2. – P. 173–184.
11. *Cuppen E., et al.* Implementation of whole-genome and transcriptome sequencing into clinical cancer care // JCO Precision Oncology. – 2022. – Vol. 6. – P. e2200245.
12. *Abidoye O., et al.* Circulating tumor DNA testing for minimal residual disease and its application in colorectal cancer // Cells. – 2025. – Vol. 14, № 3. – P. 161.
13. *Nakamura Y., et al.* A tumor-naive ctDNA assay detects minimal residual disease in resected stage II or III colorectal cancer and predicts recurrence: subset analysis from the GALAXY study in CIRCULATE-Japan // Clinical Cancer Research. – 2025. – Vol. 31, № 2. – P. 328–338.
14. *Ma D., et al.* Circulating tumor DNA for MRD detection in colorectal cancer: recent advances and clinical implications // Biomarker Research. – 2025. – Vol. 13, № 1. – P. 89.
15. *Tie J., et al.* Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial // Nature medicine. – 2025. – Vol. 31, № 5. – P. 1509–1518.
16. *Федянин М.Ю., и др.* Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 14, № 3s2-1. – С. 263–322.
17. *Tie J., et al.* Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386, № 24. – P. 2261–2272.
18. *Nakamura Y., et al.* ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer // Nature medicine. – 2024. – Vol. 30, № 11. – P. 3272–3283.
19. *Ziranu P., et al.* Navigating the Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer: Current Insights and Future Directions // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 15. – P. 7619.
20. *Li L., Sun Y.* Circulating tumor DNA methylation detection as biomarker and its application in tumor liquid biopsy: advances and challenges // MedComm. – 2024. – Vol. 5, № 11. – P. e766.
21. *Siravegna G., et al.* Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients // Nature medicine. – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 795–801.
22. *Ciardiello D., et al.* Anti-EGFR rechallenge in patients with refractory ctDNA RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer: a nonrandomized controlled trial // JAMA network Open. – 2024. – Vol. 7, № 4. – P. e245635.
23. *Marmorino F., et al.* Circulating tumor DNA as a marker of minimal residual disease after radical resection of colorectal liver metastases // JCO precision oncology. – 2022. – Vol. 6. – P. e2200244.
24. *Peng H., et al.* The impact of preanalytical variables on the analysis of cell-free DNA from blood and urine samples // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2024. – Vol. 12. – P. 1385041.
25. *Bielo L.B., et al.* Variant allele frequency: a decision-making tool in precision oncology? // Trends in cancer. – 2023. – Vol. 9, № 12. – P. 1058–1068.
26. *Nikanjam M., Kato S., Kurzrock R.* Liquid biopsy: current technology and clinical applications // Journal of hematology & oncology. – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 131.
27. *Mirza M., et al.* Assessing the cost-effectiveness of next-generation sequencing as a biomarker testing approach in oncology and policy implications: a literature review // Value in Health. – 2024. – Vol. 27, № 9. – P. 1300–1309.

28. *Bräuner K.B., et al.* The association between conducting a multidisciplinary team conference and short-and long-term outcomes after colorectal cancer surgery: a national register study // Annals of Surgical Oncology. – 2025. – Vol. 32, № 13. – P. 9491–9501.

29. *Муратов И.И., и др.* Мультидисциплинарный подход у пациентов с колоректальным раком и сочетанными сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими хирургического лечения // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2025. – Т. 13, № 1(47). – Р. 44–50.

30. *Morris V.K., et al.* Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 3. – P. 678–700.

31. *Макарова ЕЛ., и др.* Роль специалистов первичного звена в ранней диагностике онкологических заболеваний и реабилитации онкологических пациентов после терапии. – 2022.

32. *Карайланов М.Г., и др.* Мировой опыт развития онкологической помощи // Менеджер здравоохранения. – 2025. – № 4. – С. 126–133.

References

1. *Bray F., et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2024; 74(3): 229-263.

2. *Rawla P., Sunkara T., Barsouk A.* Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny. 2019;14(2): 89-103.

3. *Chen K., et al.* Pathological features and prognostication in colorectal cancer. Current Oncology. 2021; 28(6): 5356-5383.

4. *Rosen R.D., Sapra A.* TNM classification. StatPearls [internet]. StatPearls Publishing, 2023.

5. *Cotan H.T., et al.* Prognostic and predictive determinants of colorectal cancer: a comprehensive review. Cancers. 2024;16(23): 3928.

6. *Sepulveda A.R., et al.* Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. American journal of clinical pathology. 2017; 147(3): 221-260.

7. *Wu L., et al.* Aptamer-based liquid biopsy. ACS applied bio materials. 2020; 3(5): 2743-2764.

8. *Ma L., et al.* Liquid biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects. Signal transduction and targeted therapy. 2024; 9(1): 336.

9. *Turabi K., Klute K., Radhakrishnan P.* Decoding the dynamics of circulating tumor DNA in liquid biopsies. Cancers. 2024; 16(13): 2432.

10. *Visal T.H., et al.* Circulating tumour cells in the-omics era: how far are we from achieving the 'singularity'? British Journal of Cancer. 2022; 127(2): 173-184.

11. *Cuppen E., et al.* Implementation of whole-genome and transcriptome sequencing into clinical cancer care. JCO Precision Oncology. 2022; 6: e2200245.

12. *Abidoye O., et al.* Circulating tumor DNA testing for minimal residual disease and its application in colorectal cancer. Cells. 2025; 14(3): 161.

13. *Nakamura Y., et al.* A tumor-naive ctDNA assay detects minimal residual disease in resected stage II or III colorectal cancer and predicts recurrence: subset analysis from the GALAXY study in CIRCULATE-Japan. Clinical Cancer Research. 2025; 31(2): 328-338.

14. *Ma D., et al.* Circulating tumor DNA for MRD detection in colorectal cancer: recent advances and clinical implications. Biomarker Research. 2025; 13(1): 89.

15. *Tie J., et al.* Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial. Nature medicine. 2025; 31(5): 1509-1518.

16. [*Fedyanin M.Yu. et al.* Cancer of the colon, rectosigmoid junction, and rectum. Malignant Tumors. 2025;14(3s2-1): 263-322 (In Russ.)].

17. *Tie J., et al.* Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. New England Journal of Medicine. 2022; 386(24): 2261-2272.

18. *Nakamura Y., et al.* ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. Nature medicine. 2024; 30(11): 3272-3283.

19. *Ziranu P., et al.* Navigating the Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer: Current Insights and Future Directions. International Journal of Molecular Sciences. 2025; 26(15): 7619.

20. *Li L., Sun Y.* Circulating tumor DNA methylation detection as biomarker and its application in tumor liquid biopsy: advances and challenges. MedComm. 2024; 5(11): e766.

21. *Siravegna G., et al.* Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. Nature medicine. 2015; 21(7): 795-801.

22. *Ciardiello D., et al.* Anti-EGFR rechallenge in patients with refractory ctDNA RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer: a nonrandomized controlled trial. JAMA network Open. 2024;7(4): e245635.

23. *Marmorino F., et al.* Circulating tumor DNA as a marker of minimal residual disease after radical resection of colorectal liver metastases. JCO precision oncology. 2022; 6: e2200244.

24. *Peng H., et al.* The impact of preanalytical variables on the analysis of cell-free DNA from blood and urine samples. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2024; 12: 1385041.

25. *Bielo L.B., et al.* Variant allele frequency: a decision-making tool in precision oncology? Trends in cancer. 2023; 9(12): 1058-1068.

26. *Nikanjam M., Kato S., Kurzrock R.* Liquid biopsy: current technology and clinical applications. Journal of hematology & oncology. 2022; 15(1): 131.

27. *Mirza M., et al.* Assessing the cost-effectiveness of next-generation sequencing as a biomarker testing approach in oncology and policy implications: a literature review. Value in Health. 2024; 27(9): 1300-1309.

28. *Bräuner K.B., et al.* The association between conducting a multidisciplinary team conference and short-and long-term outcomes after colorectal cancer surgery: a national register study. Annals of Surgical Oncology. 2025; 32(13): 9491-9501.

29. [*Muratov I.I. et al.* Multidisciplinary approach to patients with colorectal cancer and concomitant cardiovascular diseases requiring surgical treatment. Clinical and Experimental Surgery. 2025;13(1(47)): 44-50 (In Russ.)].

30. *Morris V.K., et al.* Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology. 2023; 41(3): 678-700.

31. [*Makarova E.L. et al.* The role of primary care specialists in the early diagnosis of oncological diseases and the rehabilitation of cancer patients following therapy. 2022 (In Russ.)].

32. [*Karaylanov M.G. et al.* Global experience in the development of oncological care. Healthcare Manager. 2025; 4: 126-133 (In Russ.)].

© Ш.Х. Ганцев, 2026
УДК 616-006.6-03
ББК 55.621-3
DOI: 10.31917/2703362

ЭВОЛЮЦИЯ И ТРАНСФОРМАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАДИРОВАНИЯ В ЭПОХУ ПРЕЦИЗИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Ш.Х. Ганцев[1,2]

[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)

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, мультиомных 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 торакальной 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, временны́е 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 «макростадирование (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 классической 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 временны́е 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.

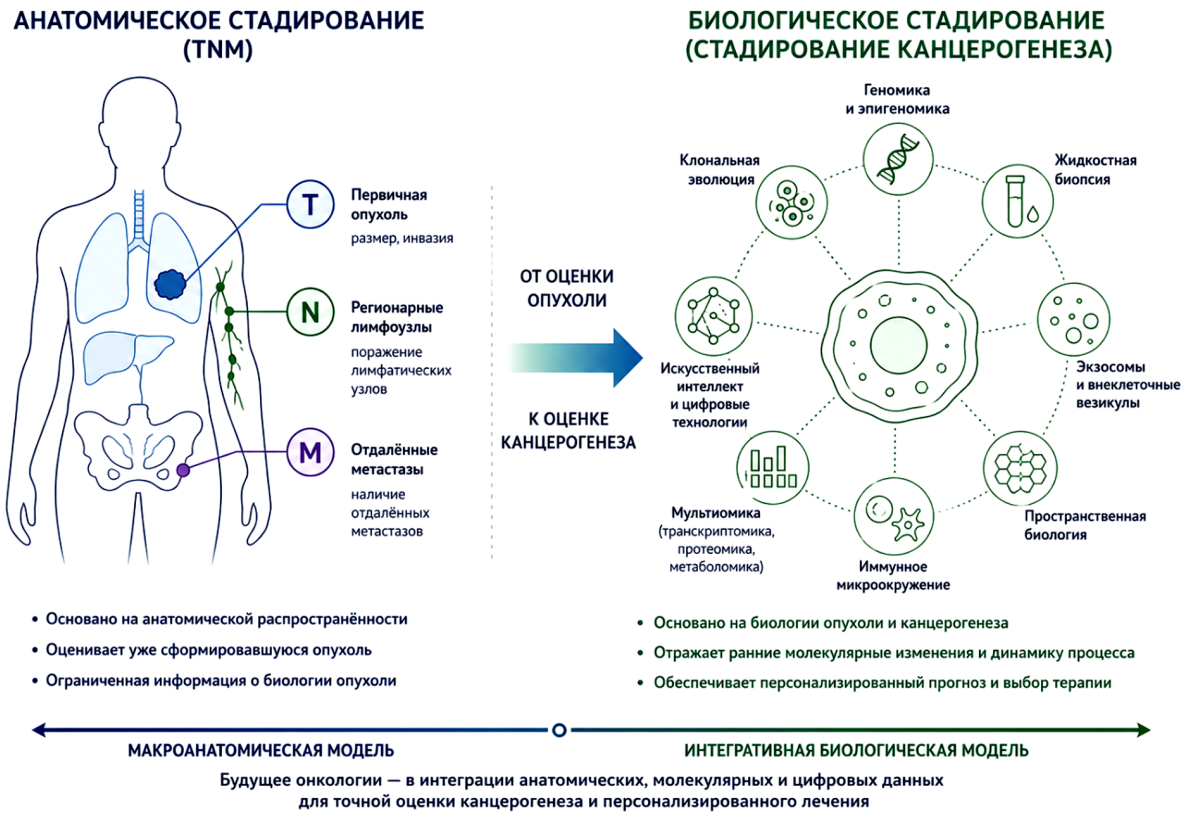


Рис. 1. *Концептуальная модель эволюции онкологического стадирования: переход от анатомической оценки опухоли (TNM) к биологическому стадированию канцерогенеза.*

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 становилось 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 персонифицированной 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 возможности 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. Sørlie, 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. Thongpraster 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. Zurrida 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. Кзыргалин, 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. Quali, J.A. Joyce // Nature Medicine. – 2013. – Vol. 19. – P. 1423–1437.
36. *Ганцев Ш.Х.* Патогенез постбиопсийного прогрессирования опухоли / Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, 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. Babacioru, 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. // Паллиативная 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. *Engelhard 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)].

© М.С. Молчанов и др., 2026
УДК 616-006.3:617.553
ББК 55.691.6-59+54.576.4
DOI: 10.31917/2703373

ВЛИЯНИЕ РАДИКАЛЬНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ЗАБРЮШИННОЙ САРКОМОЙ*

М.С. Молчанов[1], В.В. Егоренков[1], К.А. Андрейчук[1,2], Е.В. Кулешова[1,2], В.М. Моисеенко[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

IMPACT OF SURGICAL RADICALITY ON LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS WITH PRIMARY RETROPERITONEAL SARCOMA

М.С. Молчанов[1]
Заведующий отделением опухолей костей, кожи и мягких тканей
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68а.
ORCID: 0009-0007-3281-768X.
В.В. Егоренков[1]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части.
ORCID: 0000-0002-3473-2053.
К.А. Андрейчук[1,2]
Кандидат медицинских наук, доцент,
врач-хирург отделения опухолей костей, кожи и мягких тканей;
врач-сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии.
ORCID: 0000-0001-5705-0234.
Е.В. Кулешова[1,2]
Врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения;
врач – сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии.
ORCID: 0009-0001-9114-5410.
В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
директор ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

M.S. Molchanov[1]
Head of the Department of Bone, Skin, and Soft Tissue Tumors
197758, Russia, St. Petersburg, Pescochny, Leningradskaya Street, 68a.
ORCID: 0009-0007-3281-768X.
V.V. Egorenkov[1]
MD, PhD, Deputy Director for Medicine.
ORCID: 0000-0002-3473-2053.
K.A. Andreychuk[1,2]
MD, PhD, Associate Professor, surgeon in the Department of Bone, Skin, and Soft Tissue Tumors; Cardiovascular Surgeon, Cardiovascular Surgery Department.
ORCID: 0000-0001-5705-0234.
E.V. Kuleshova[1,2]
Surgeon in the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods; Cardiovascular Surgeon, Cardiovascular Surgery Department.
ORCID: 0009-0001-9114-5410.
V.M. Moiseyenko[1]
MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the State Healthcare Institution «St. Petersburg Regional Scientific Center for Advanced Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Забрюшинные саркомы (ЗС) представляют собой редкую и гетерогенную группу злокачественных опухолей, характеризующуюся сложной анатомией и высоким риском локального рецидива. Несмотря на низкую частоту встречаемости заболевания, именно его локальный прогресс является основной причиной смерти пациентов, что подчеркивает критическую важность радикального первичного лечения.

Ключевой проблемой, определяющей неблагоприятный прогноз, является чрезвычайно высокий риск местного рецидива, достигающий 70% случаев, который часто развивается без сопутствующих отдаленных метастазов. Такой агрессивный локальный характер заболевания связан с анатомическими особенностями забрюшинного пространства, которое обладает большим резервным объемом, что позволяет опухоли достигать значительных размеров до появления клинических симптомов, а также близостью к жизненно важным структурам, что часто делает невозможным выполнение истинно радикальной резекции.

Критическим фактором, определяющим прогноз, является радикальность первичного хирургического вмешательства. Достижение микроскопически отрицательного края резекции (R0) ассоциируется с пятилетней выживаемостью 70–80%, в то время как микроскопически положительный край (R1) снижает этот показатель до 40–60%, а макроскопически неполное удаление опухоли (R2) – до менее 20–30%. Поэтому исследование факторов, влияющих на достижение радикальной резекции и показатели выживаемости, представляет значительный клинический интерес и определяет актуальность настоящего исследования.

Ключевые слова: *забрюшинные саркомы, хирургическое лечение, радикальность резекции, R-статус, локальный рецидив, общая выживаемость, выживаемость без рецидива, прогностические факторы, мультивисцеральная резекция.*

Retroperitoneal sarcomas (RPS) represent a rare (0.5–1.0 cases per 100,000 population per year) and heterogeneous group of malignant tumors characterized by complex anatomy and high risk of local recurrence. Despite their low incidence, local disease progression is the primary cause of patient mortality, highlighting the critical importance of radical primary treatment.

The key problem determining unfavorable prognosis is the extremely high risk of local recurrence, reaching up to 70% of cases, which often develops without concomitant distant metastases. This aggressive local nature of the disease is associated with anatomical features of the retroperitoneal space, which has a large reserve volume allowing tumors to reach significant sizes before clinical symptoms appear, as well as proximity to vital structures that often makes truly radical resection impossible.

The critical factor determining prognosis is the radicality of primary surgical intervention. Achievement of microscopically negative resection margins (R0) is associated with 70-80% 5-year survival, while microscopically positive margins (R1) reduce this rate to 40–60%, and macroscopically incomplete tumor removal (R2) – to less than 20–30%. Therefore, investigation of factors influencing achievement of radical resection and survival outcomes represents significant clinical interest and determines the relevance of the present study.

Key words: *retroperitoneal sarcomas, surgical treatment, resection radicality, R-status, local recurrence, overall survival, recurrence-free survival, prognostic factors, multivisceral resection.*

Введение

Забрюшинные саркомы представляют собой редкую (0,5–1,0 случая на 100 000 населения в год) и гетерогенную группу злокачественных опухолей, характеризующуюся сложной анатомией и высоким риском локального рецидива. Несмотря на низкую частоту встречаемости данного заболевания, именно его локальный прогресс является основной причиной смерти пациентов, что подчеркивает критическую важность радикального первичного лечения [1].

Стадирование забрюшинных сарком представляет значительные трудности и отличается от стадирования большинства солидных опухолей. Традиционная система TNM не всегда точно отражает прогноз, поэтому для оценки распространенности заболевания чаще опираются на такие критерии, как размер опухоли, степень злокачественности и наличие отдаленных метастазов [2].

Показатели выживаемости при забрюшинных саркомах характеризуются значительной вариабельностью, обусловленной сложным взаимодействием гистологических, клинических и терапевтических факторов. В отличие от многих других онкологических заболеваний, при которых стадия процесса является определяющей, ключевое прогностическое значение для ЗС имеют радикальность хирургического вмешательства, гистологический тип опухоли и степень ее злокачественности [3].

Согласно данным популяционных регистров (например, SEER), общая пятилетняя выживаемость пациентов с ЗС составляет приблизительно 50–60%. Однако в специализированных центрах, где применяются протоколы агрессивной хирургии, этот показатель может достигать 65–70%, а десятилетняя выживаемость достигает 40–50% [4].

Критическим фактором, определяющим прогноз, является радикальность первичного хирургического вмешательства. При достижении микроскопически отрицательного края резекции (R0) пятилетняя выживаемость достигает 70–80%. Микроскопически

положительный край (R1) снижает этот показатель до 40–60%, а макроскопически неполное удаление опухоли (R2) или нерезектабельный процесс ассоциированы с пятилетней выживаемостью менее 20–30% [5].

Золотым стандартом и единственным потенциально радикальным методом лечения на сегодняшний день выступает хирургическое вмешательство. Однако ключевой проблемой, определяющей неблагоприятный прогноз, является чрезвычайно высокий риск местного рецидива, который и представляет собой главную угрозу, в конечном итоге приводящую к смерти пациентов. Статистические данные показывают, что местный рецидив развивается вплоть до 70% случаев, причем его характерной особенностью нередко является возникновение без сопутствующих отдаленных метастазов [5].

Столь агрессивный локальный характер заболевания тесно связан с его уникальным биологическим своеобразием и анатомическими сложностями. Забрюшинное пространство обладает большим резервным объемом, что позволяет опухоли достигать значительных размеров до появления клинических симптомов. Кроме того, близость к жизненно важным структурам, таким как магистральные сосуды, почки, кишечник и поджелудочная железа, часто делает невозможным выполнение истинно радикальной резекции с получением широких отрицательных краев отсечения (R0). Именно поэтому, несмотря на кажущуюся радикальность операции, микроскопические остатки опухоли (R1-резекция) часто остаются в организме, служа источником для последующего рецидива [4]. Прогностическая значимость статуса краев резекции (R0, R1, R2) является абсолютно критической: достижение статуса R0 достоверно ассоциируется с более длительной безрецидивной и общей выживаемостью [6]. Гистологическое разнообразие ЗС также вносит существенный вклад в вариабельность клинического течения [7].

Цель исследования

Оценить влияние статуса краев резекции (R0, R1, R2) на общую выживаемость и выживаемость без рецидива у пациентов с первичной забрюшинной саркомой, проанализировать клинико-патологические характеристики данного заболевания и определить прогностические факторы, влияющие на результаты лечения.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ данных 297 пациентов с первичными забрюшинными саркомами, проходивших хирургическое лечение в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова» с 2014 по 2024 гг.; все случаи были верифицированы патологоанатомическим отделением Онкоцентра. Данные, собранные о пациентах, включали возраст, пол, размер опухоли, патологическую верификацию, примененный хирургический метод, объем интраоперационной кровопотери, необходимость комбинированной резекции соседних органов и другие факторы. Всем пациентам в рамках обследования выполнялась компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ. При оценке результатов хирургического лечения отрицательный край резекции определялся как резекция R0, в то время как положительный послеоперационный край классифицировался как резекция R1, что включало как истинно положительные, так и близкие края (менее 1 мм при отсутствии неповрежденной фасциальной оболочки), а резекция R2 рассматривалась в тех случаях, когда во время операции наблюдалась макроскопически остаточная опухоль, что соответствовало паллиативному вмешательству.

Размер опухоли определялся по ее наибольшему диаметру, измеренному при послеоперационной патологоанатомической оценке; в случаях паллиативной резекции (R2) использовались данные предоперационной визуализации в сочетании с интраоперационными измерениями.

Гистологическая классификация и определение степени злокачественности проводились в соответствии с системой FNCLCC. Все новообразования были классифицированы по трем степеням злокачественности (1, 2 и 3). Стратификация основывалась на комплексной оценке трех ключевых гистопатологических параметров: степени дифференцировки опухолевых клеток, количества митозов и процента опухолевого некроза.

Все пациенты находились под динамическим наблюдением по установленному протоколу: в течение первого года после операции осмотры проводились каждые 3–4 месяца, по прошествии 2–5 лет – каждые 6 месяцев, а после достижения пятилетнего рубежа – ежегодно. Каждый контрольный визит включал комплексное обследование с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и таза. При выявлении рецидива заболевания интервал между наблюдениями сокращался до 3–4 месяцев. Конечными точками исследования являлись смерть пациента или дата его последнего визита. Для статистического анализа использовались показатели общей выживаемости (ОВ), определявшейся как период от первоначального проявления заболевания до смерти от любой причины, и выживаемости без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась как интервал от постановки диагноза до первого события (прогрессирование заболевания или смерть). При этом для пациентов после резекции R0/R1 событием считалась дата первого рецидива, для пациентов с резекцией R2 – дата прогрессирования остаточной болезни, а также учитывались случаи смерти без предшествующих признаков рецидива или прогрессирования.

Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения SPSS версии 22.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Сравнение клинико-патологических характеристик между группами с первичным и локально-рецидивным заболеванием (PR и LR) проводилось с применением критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) для категориальных переменных и непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни для количественных данных.

Кривые общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования оценивались с помощью метода Каплана – Мейера. Для определения независимых прогностических факторов, влияющих на ОВ и ВБП, был проведен однофакторный (univariate) анализ с последующим многофакторным регрессионным анализом. Во всех видах анализа статистически значимыми считались различия при значении $p<0,05$.

Результаты исследования

В исследование была включена когорта из 297 пациентов с забрюшинными саркомами (см. таблицу 1). Распределение по полу в ней было практически равномерным: 151 мужчина (50,8%) и 146 женщин (49,2%). Средний возраст пациентов на момент лечения составил 57,3 года.

Оценка операционного риска по шкале ASA показала, что большинство пациентов (171 человек, 57,6%) относились к категории ASA 1, а 99 пациентов (33,3%) имели оценку >1, что указывает на более высокий операционный риск.

Клиническая картина у больных была различной: 133 пациента (44,8%) на момент диагностики имели определенные симптомы, тогда как у большинства (164 пациента, 55,2%) заболевание протекало бессимптомно. Средний размер опухоли в наибольшем измерении составил 17,8 см.

Анализ характера опухолевого роста выявил, что подавляющее большинство новообразований (268 случаев, 90,2%) представляли собой одиночные, изолированные образования. Мультифокальный рост (2 и более отдельных опухолевых узла) был зарегистрирован значительно реже – лишь в 29 случаях (9,8%).

Распределение гистологических подтипов в исследованной когорте пациентов представлено в таблице 2. Наиболее распространенным гистологическим вариантом оказалась высокодифференцированная липосаркома, которую обнаружили у 113 пациентов, что составило 38,0% от общей выборки. Дедифференцированная липосаркома была вторым по частоте подтипом, выявленным у 74 пациентов (24,9%).

Лейомиосаркома заняла третье место в структуре заболеваемости: ее зарегистрировали в 16,5% случаев (49 пациентов). Еще менее распространенным типом оказались солитарная фиброзная опухоль (23 случая, 7,7%), а в 37 случаях (12,5%) были представлены другие гистологические варианты.

Таблица 1.

Сводная таблица клинико-патологических характеристик больных, включенных в исследование

Характеристика	Значение
Пол	
Мужской	151 (50,8%)
Женский	146 (49,2%)
Возраст, лет	
Среднее значение	57,3
Балл ASA	
1	171 (57,6%)
>1	99 (33,3%)
Симптомы	
Да	133 (44,8%)
Нет	164 (55,2%)
Объем опухоли, см	
Среднее значение	17,8
Характер опухоли	
2 и более узлов	29 (9,8%)
Одиночное новообразование	268 (90,2%)

Таким образом, липосаркомы (в ее высокодифференцированном и дедифференцированном вариантах) в совокупности составили 62,9% всех случаев забрюшинных сарком в исследованной популяции, что подтверждает их доминирующую роль в структуре данного заболевания.

Таблица 2.

Сравнительный анализ гистологических подтипов у пациентов с забрюшинными саркомами

Характеристики	В % от общей когорты
Высокодифференцированная липосаркома	113 (38,0%)
Дедифференцированная липосаркома	74 (24,9%)
Лейомиосаркома	49 (16,5%)
Солитарная фиброзная опухоль	23 (7,7%)
Другие	37 (12,5%)

Распределение пациентов по степени злокачественности опухолей согласно классификации FNCLCC представлено в таблице 3. В исследуемой

когорте наиболее часто встречались опухоли низкой степени злокачественности, т. е. 1 степень – 105 случаев (35,4%). Опухоли промежуточной степени злокачественности (2 степень) и высокой ее степени (3 степень) были распределены относительно равномерно, составляя 97 (32,7%) и 85 (28,6%) случаев соответственно. У 10 пациентов (3,4%) степень злокачественности не была установлена.

Таким образом, в общей структуре исследованной популяции преобладали опухоли низкой и промежуточной степени злокачественности (1–2 степени в сумме составили 68,1%), что является характерной особенностью забрюшинных сарком, в частности, липосарком, которые, напомним, доминировали в гистологической структуре данной когорты.

Таблица 3.

Распределение степеней злокачественности в общей когорте пациентов

Характеристики	В % от общей когорты
1 степень	105 (35,4%)
2 степень	97 (32,7%)
3 степень	85 (28,6%)
Неизвестна	10 (3,4%)

Анализ хирургических подходов в исследованной когорте пациентов представлен в таблице 4. Подавляющее большинство вмешательств (260; 87,5%) выполнялось открытым способом, тогда как лапароскопический доступ был использован лишь в 37 случаях (12,5%).

Особый интерес представляет специфика выполненных вмешательств. Так, вмешательства на крупных сосудах потребовались в 42 случаях (14,1%). Мультивисцеральные резекции, подразумевающие удаление опухоли вместе с вовлеченными соседними органами, были выполнены практически у половины пациентов – 145 случаев (48,8%), что отражает сложный характер забрюшинных сарком и их тесную связь с окружающими анатомическими структурами.

Полученные данные демонстрируют, что несмотря на техническую сложность и частую необходимость расширенных вмешательств, в большинстве случаев (92,3%) удается достичь полной резекции опухоли.

Анализ радикальности выполненного хирургического лечения в общей когорте пациентов представлен в таблице 5. Статус краев резекции является ключевым прогностическим фактором при забрюшинных саркомах.

Как показывают данные, полная макро- и микроскопическая резекция (R0) была достигнута у большинства пациентов – в 217 случаев (73,1%). Микроскопически неполная резекция (R1) зафиксирована у 54 пациентов (18,3%). Макроскопически неполная, паллиативная резекция (R2) потребовалась в 26 случаях (8,6%).

Таблица 4.

Хирургическое лечение в общей когорте пациентов

Характеристики	В % от общей когорты
Операция	
Лапароскопическая хирургия	37 (12,5%)
Открытая операция	260 (87,5%)
Полная резекция	
Да	274 (92,3%)
Нет	23 (7,7%)
Вмешательства на крупных сосудах	
Да	42 (14,1%)
Нет	254 (85,5%)
Мультивисцеральные резекции	
Да	145 (48,8%)
Нет	152 (51,2%)

Полученные результаты демонстрируют, что в исследованной когорте был достигнут высокий уровень радикальности хирургического лечения, что соответствует современным стандартам онкохирургии и является важным условием для достижения благоприятных отдаленных результатов. Низкий процент R2-резекций (менее 9%) свидетельствует об адекватном предоперационном планировании и селекции пациентов.

Таблица 5.

Характеристика радикальности хирургического лечения и объема операций

Статус краев резекции	В % от общей когорты
R0	217 (73.1%)
R1	54 (18.3%)
R2	26 (8.6%)

Статус краев резекции является критически важным прогностическим фактором, определяющим отдаленные результаты лечения онкологических пациентов. Анализ когорты из 297 пациентов однозначно демонстрирует зависимость показателей выживаемости от радикальности выполненного хирургического вмешательства (см. таблицу 6). В настоящем исследовании большинству пациентов (217; 73,1%) была выполнена радикальная операция (R0),

Таблица 6.

Зависимость показателей выживаемости от статуса краев резекции (R-статус)

Параметр	Общая когорта	Пятилетняя общая выживаемость	p-value	Пятилетняя выживаемость без рецидива	p-value
Статус краев резекции					
R0	217 (73,1%)	127 (58,6%)		106 (48,9%)	
R1	54 (18,3%)	14 (26,7%)	<0,001	10 (18,8%)	<0,001
R2	26 (8,6%)	2 (9,2%)	<0,001	1 (4,7%)	<0,001

тогда как на долю микроскопически нерадикальных резекций (R1) пришлось только 54 (18,3%), а в 26 случаях (8,6%) операция носила паллиативный характер с макроскопически остаточной опухолью (R2).

Полученные данные выявили статистически значимый градиент в показателях выживаемости между группами. Пациенты с R0-резекцией продемонстрировали наилучшие результаты: пятилетняя общая выживаемость составила 58,6% (127 пациентов), а выживаемость без рецидива – 48,9% (106 пациентов). В группе с R1-резекцией наблюдалось достоверное ухудшение исходов с показателями 26,7% (14 пациентов) по общей выживаемости и 18,8% (10 пациентов) по выживаемости без рецидива (p<0,001). Наихудшие результаты были зафиксированы в группе R2, где лишь 9,2% (2 пациента) и 4,7% (1 пациент) пережили 5 лет в целом и без рецидива заболевания соответственно (p<0,001).

Таким образом, представленные данные однозначно подтверждают первостепенную важность достижения радикального хирургического вмешательства. Градиент «R0>R1>R2» в показателях отдаленной выживаемости подчеркивает, что наличие любой остаточной опухоли, будь то микроскопическая (R1) или макроскопическая (R2), является негативным прогностическим признаком. Эти результаты диктуют необходимость максимально точного планирования и выполнения хирургического этапа лечения с целью гарантированного достижения R0-резекции как ключевого фактора, определяющего долгосрочный прогноз пациентов.

Обсуждение

Проведенное исследование предоставляет репрезентативные данные о клинико-патологических характеристиках и результатах лечения такой редкой патологии, как забрюшинные саркомы. Полученные результаты демонстрируют жесткую корреляцию между ключевыми прогностическими факторами и отдаленными исходами, что согласуется с современными литературными данными.

Анализ нашей когорты выявил профиль, характерный для ЗС: средний размер опухоли составил примерно 17,8 см; заболевание более чем в половине случаев (55,2%) протекало бессимптомно, чем объяснялась их поздняя диагностика [8]. Гистологическая структура с преобладанием липосарком (62,9%), особенно высокодифференцированного подтипа (38,0%), полностью соответствует данным международных регистров [9]. Высокая частота мультивисцеральных резекций (48,8%) и вмешательств на крупных сосудах (14,1%) отразила агрессивный хирургический подход, рекомендуемый современными руководствами для достижения максимального циторедуктивного эффекта [10].

Центральным выводом нашего исследования является подтверждение критической важности статуса краев резекции. Полученные данные демонстрируют выраженный градиент выживаемости: пятилетняя общая выживаемость составила 58,6% при R0, 26,7% при R1 и лишь 9,2% при R2 резекции (p<0,001). Эти результаты полностью согласуются с крупными многоцентровыми исследованиями. В работе S Bonvalot et al. подчеркивается, что достижение R0-резекции ассоциируется с почти двукратным улучшением пятилетней выживаемости по сравнению с R1/R2-резекциями [11].

Особого внимания заслуживает анализ R1-резекций, которые в нашем исследовании составили 18,3%. Современные данные свидетельствуют, что микроскопически позитивный край резекции при ЗС является независимым прогностическим фактором локального рецидива и снижения общей выживаемости [12]. Это подтверждается и нашими результатами: разрыв между группами R0 и R1 по показателю выживаемости без рецидива составил 48,9% против 18,8%.

Низкий процент R2-резекций (8,6%) в нашем исследовании свидетельствует о адекватной предоперационной селекции пациентов. Однако проблема R1-резекций тоже остается актуальной. В новейших исследованиях, например, в работе A. Gronchi et al., предлагается стратегия «красных границ резекции» с обязательным удалением прилежащих органов даже при отсутствии макроскопической инвазии [13]. Этот подход позволяет снизить частоту R1-резекций за счет более радикального удаления потенциальных зон микроскопической инфильтрации.

Перспективным направлением также является использование неоадъювантной терапии для отдельных гистологических подтипов ЗС. Как показано в исследовании Sarcoma Tumor Spectrum Registry, неоадъювантная химиотерапия при лейомиосаркомах высокой степени злокачественности может способствовать уменьшению объема опухоли и увеличению вероятности достижения R0-резекции [14].

К ограничениям нашего исследования следует отнести его ретроспективный характер и гетерогенность гистологических подтипов в когорте. Однако все же можно констатировать, что полученные данные репрезентативно отражают реальную клиническую практику хирургического лечения ЗС.

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают, что максимально радикальная хирургическая резекция (R0) остается краеугольным камнем в лечении забрюшинных сарком. Достижение негативного края резекции статистически значимо улучшает как общую выживаемость, так и выживаемость без рецидива. Современная стратегия лечения этой нозологии должна быть направлена на повышение частоты R0-резекций, для чего прежде всего необходимо оптимизировать предоперационное планирование, в т. ч. точную визуализацию опухоли и, возможно, подключение неоадъювантной терапии.

Список литературы

1. *Gronchi A.* Soft tissue sarcomas of the retroperitoneum: management and future perspectives /A. Gronchi, P. Meeus, M. Fiore, C.P. Raut et al. // Surgical Oncology Clinics. – 2021. – Vol. 30, № 3. – P. 487–502.

2. *Raut C.P.* Predicting survival in patients with primary retroperitoneal liposarcoma: a study from the Trans-Atlantic RPS Working Group / C.P. Raut, D. Callegaro, R. Miceli, F. Barretta et al. // Cancer. – 2022. – Vol. 128, № 11. – P. 2155–2163.

3. *Callegaro D.* Management of primary retroperitoneal liposarcoma: a systematic review and consensus statement / D. Callegaro, C.P. Raut, C.J. Swallow, A. Gronchi et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2023. – Vol. 30, № 4. – P. 2456–2468.

4. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 1–15.

5. *Bonvalot S.* Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control / S. Bonvalot, A. Gronchi, C. Le Péchoux, C.J. Swallow et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 37, № 2. – P. 150–158.

6. *Gronchi A.* Frontline Extended Surgery and Selective Quality Control in Retroperitoneal Sarcomas: The FESSS Protocol / A. Gronchi, S. Lo Vullo, C. Colombo // Lancet Oncology. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. e45–e55.

7. *Gamboa A.C.* Histologic subtype defines the risk and kinetics of recurrence and survival for primary retroperitoneal liposarcoma / A.C. Gamboa, S. Lee, A.M. Blakely, C.P. Raut // Annals of Surgery. – 2021. – Vol. 273, № 6. – P. 1177–1184.

8. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma: Current Practice Patterns and Opportunities for Improvement // Annals of Surgical Oncology. – 2023. – Vol. 30, № 4. – P. 2456–2468.

9. *Gamboa A.C.* Histology-specific Differences in Presentation and Outcomes of Retroperitoneal Sarcomas: Analysis of the National Cancer Database / A.C. Gamboa, S. Lee, A.M. Blakely // Journal of Surgical Oncology. – 2023. – Vol. 127, № 2. – P. 312–325.

10. *Callegaro D.* The Role of Multivisceral Resection in Primary Retroperitoneal Sarcomas: Results from a Prospective Multicenter Study / D. Callegaro, C.P. Raut, C.J. Swallow // European Journal of Surgical Oncology. – 2024. – Vol. 50, № 1. – P. 107–115.

11. *Bonvalot S.* Predictive Factors for Survival in Patients with Primary Retroperitoneal Sarcoma: A 15-Year Retrospective Analysis from a High-Volume Center / S. Bonvalot, A. Gronchi, C. Le Péchoux // JAMA Surgery. – 2022. – Vol. 157, № 5. – P. 420–428.

12. *Raut C.P.* The Impact of Resection Margin Status on Patterns of Recurrence and Survival in Retroperitoneal Sarcoma: A Multi-institutional Analysis / C.P. Raut, D.C. Strauss, A.B. Miah // Annals of Surgery. – 2023. – Vol. 277, № 3. – P. 562–571.

13. *Gronchi A.* Aggressive surgical policies in retroperitoneal soft tissue sarcoma: a prospective multicenter study / A. Gronchi, S. Lo Vullo, M. Fiore, C. Mussi et al. // European Journal of Surgical Oncology. – 2023. – Vol. 49, № 2. – P. 449–456.

14. Sarcoma Tumor Spectrum Registry (STSR). Neoadjuvant Therapy in High-Grade Retroperitoneal Sarcomas: A Pooled Analysis of Prospective Studies // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42, № 5. – P. 512–525.

Referens

1. *Gronchi A., Meeus P., Fiore M., Raut C.P., Swallow C.J.* Soft tissue sarcomas of the retroperitoneum: management and future perspectives. Surgical Oncology Clinics. 2021; 30(3): 487-502.

2. *Raut C.P., Callegaro D., Miceli R., Barretta F., Strauss D.C., Hayes A.J., Gronchi A.* Predicting survival in patients with primary retroperitoneal liposarcoma: a study from the Trans-Atlantic RPS Working Group. Cancer. 2022; 128(11): 2155-2163.

3. *Callegaro D., Raut C.P., Swallow C.J., Gronchi A., Strauss D.C.* Management of primary retroperitoneal liposarcoma: a systematic review and consensus statement. Annals of Surgical Oncology. 2023; 30(4): 2456-2468.

4. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. Annals of Surgical Oncology. 2019; 26(1): 1-15.

5. *Bonvalot S., Gronchi A., Le Péchoux C., Swallow C.J., Strauss D., Meeus P., van Coevorden F.* Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. Journal of Clinical Oncology. 2020; 37(2): 150-158.

6. *Gronchi A., Lo Vullo S., Colombo C.* Frontline Extended Surgery and Selective Quality Control in Retroperitoneal Sarcomas: The FESSS Protocol. Lancet Oncology. 2023; 24(2): e45-e55.

7. *Gamboa A.C., Lee S., Blakely A.M., Raut C.P.* Histologic subtype defines the risk and kinetics of recurrence and survival for primary retroperitoneal liposarcoma. Annals of Surgery. 2021; 273(6): 1177-1184.

8. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma: Current Practice Patterns and Opportunities for Improvement. Annals of Surgical Oncology. 2023; 30(4): 2456-2468.

9. *Gamboa A.C., Lee S., Blakely A.M.* Histology-specific Differences in Presentation and Outcomes of Retroperitoneal Sarcomas: Analysis of the National Cancer Database. Journal of Surgical Oncology. 2023; 127(2): 312-325.

10. *Callegaro D., Raut C.P., Swallow C.J.* The Role of Multivisceral Resection in Primary Retroperitoneal Sarcomas: Results from a Prospective Multicenter Study. European Journal of Surgical Oncology. 2024; 50(1): 107-115.

11. *Bonvalot S., Gronchi A., Le Péchoux C.* Predictive Factors for Survival in Patients with Primary Retroperitoneal Sarcoma: A 15-Year Retrospective Analysis from a High-Volume Center. JAMA Surgery. 2022; 157(5): 420-428.

12. *Raut C.P., Strauss D.C., Miah A.B.* The Impact of Resection Margin Status on Patterns of Recurrence and Survival in Retroperitoneal Sarcoma: A Multi-institutional Analysis. Annals of Surgery. 2023; 277(3): 562-571.

13. *Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Collini P., Casali P.G.* Aggressive surgical policies in retroperitoneal soft tissue sarcoma: a prospective multicenter study. European Journal of Surgical Oncology. 2023; 49(2): 449-456.

14. Sarcoma Tumor Spectrum Registry (STSR). Neoadjuvant Therapy in High-Grade Retroperitoneal Sarcomas: A Pooled Analysis of Prospective Studies. Journal of Clinical Oncology. 2024; 42(5): 512-525.

© А.Ю. Навматуля и др., 2026
УДК 616.33-006.6
ББК 55.694.133.2-3
DOI: 10.31917/2703381

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ОДНОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Ю. Навматуля[1], В.А. Чубенко[1,2], Ф.В. Моисеенко[1], М.В. Гребенкина[1], Ф.Р. Альмухаметова[1], А.И. Кузнецов[1], К.В. Шелехова[1,2], Е.М. Зыков[1], А.А. Аванесян[1], Н.М. Волков[1], В.В. Егоренков[1], В.М. Моисеенко[1,2]

PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH RECURRENCE-FREE AND OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER: A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (Санкт-Петербург, Россия)

[3] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (Санкт-Петербург, Россия)

[4] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии (Санкт-Петербург, Россия)

А.Ю. Навматуля[1]
Кандидат медицинских наук, доцент, хирург-онколог, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения (абдоминальное), 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
SPIN-code: 9474-5110.
ORCID 0000-0002-5525-9429.

В.А. Чубенко[1,2]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей, доцент
ORCID 0000-0001-6644-6687.

Ф.В. Моисеенко[1,3,4]
Доктор медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением химиотерапии, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

М.В. Гребенкина[1]
Врач-онколог.
ORCID 0000-0001-7372-8949.

Ф.Р. Альмухаметова[1]
Хирург-онколог.
SPIN-code: 6065-5549.
ORCID 0000-0002-3267-251X.

А.И. Кузнецов[1]
Кандидат медицинских наук, хирург-онколог.
SPIN-code: 2905-6368.
ORCID 0000-0002-6646-783X.

К.В. Шелехова[1,2]
Доктор медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, заведующая кафедрой патологической анатомии.

Е.М. Зыков[1]
Заведующий лабораторией изотопных методов диагностики.

А.А. Аванесян[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующая отделением эндоскопии

Н.М. Волков[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора по химиотерапевтическому и радиотерапевтическому лечению.

В.В. Егоренков[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи).

В.М. Моисеенко[1,2]
Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, Член корреспондент Российской Академии Наук, Директор ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)»имени Н.П. Напалкова, заведующий кафедрой онкологии.

A.Yu. Navmatulya[1]
Candidate of Medicine, Associate Professor, Surgical oncologist, Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods (abdominal).
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
ORCID: 0000-0002-5525-9429.
V.A. Chubenko[1,3]
Candidate of Medicine, Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy of Solid Tumors, associate professor of the Department of Oncology at the Saint Petersburg Medical and Social Institute.
F.V. Moiseenko[1,3,4]
MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Professor of the Department of Oncology.
M.V. Grebenkina[1]
Medical oncologist.
ORCID: 0000-0001-7372-8949.
F.R. Almukhametova[1]
Surgical oncologist.
SPIN-code: 6065-5549.
ORCID: 0000-0002-3267-251X.
A.I. Kuznetsov[1]
Candidate of Medicine, surgical oncologist.
SPIN-code: 2905-6368.
ORCID: 0000-0002-6646-783X.
K.V. Shelekhova[1,2]
MD, PhD, SciD, Head of Pathology Department; Professor of Pathology Department.
E.M. Zykov[1]
Head of the Laboratory of Isotope Diagnostic Methods.
A.A. Avanesyan[1]
Candidate of Medicine, Oncologist, Head of the Endoscopy Department.
N.M. Volkov[1]
Candidate of Medicine, Oncologist, Deputy Director for Chemotherapy and Radiotherapy.
V.V. Egorenkov[1]
Candidate of Medicine, Oncologist, Deputy Director for Medical Affairs (Surgical Care).
V.M. Moiseyenko[1,2]
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DSc, MD, Professor, Director of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Professor of Oncology Department.

Цель исследования: Оценить влияние клинико-морфологических, молекулярно-генетических и лечебных факторов на безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов с локализованным и местнораспространенным раком желудка после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный одноцентровый анализ лечения 422 пациентов с диагнозом «рак желудка и гастроэзофагеального перехода», перенесших радикальное хирургическое вмешательство с 2018 по 2021 гг. Оценивали демографические характеристики, клинико-патологические параметры, показатели стадирования TNM, степень дифференцировки опухоли, наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии, показатель отношения пораженных лимфатических узлов к удаленным (LNR), гематологические маркеры воспаления (количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (PLR)) а также молекулярные маркеры HER2, MSI и PD-L1. Статистический анализ проводили методом Каплана – Мейера с использованием log-rank-теста. Все пациенты были обследованы в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, включавшими анализы крови, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), биопсию опухоли (определение гистологического типа и проведение молекулярно-генетического анализа), компьютерную томографию всего тела с контрастным усилением. Каждый пациент был обсужден на мультидисциплинарной комиссии с целью определения оптимальной тактики лечения. Пациентам, включенным в анализ, была выполнена плановая R0-резекция желудка с лимфодиссекцией D2. Гистологические варианты опухоли, отличные от аденокарциномы, были исключены. Все патологоанатомические заключения для определения стадии TNM оформлялись в соответствии с классификацией TNM (UICC, 8-е издание).

Результаты. Медиана наблюдения составила 52,2 мес (диапазон 1–89,3 мес). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 134 из 380 пациентов, для которых были доступны данные по безрецидивной выживаемости, что составило 35,3%. На момент анализа данные по общей выживаемости были доступны у 409 пациентов, из которых 196 (47,9%) оставались живы, а 213 (52,1%) умерли. Наиболее значимыми неблагоприятными прогностическими факторами БРВ и ОВ являлись высокая стадия опухолевого процесса (cT/pT, cN/pN), высокий показатель LNR, наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии, а также низкая степень дифференцировки опухоли (G3) ($p<0,05$). Наиболее благоприятные онкологические исходы наблюдались у пациентов, у которых были выявлены MSI-H-опухоли: частота прогрессирования и летальности у них составила 33,3% против 50,7% и 61,3% соответственно в группе MSS. Худшие показатели выживаемости продемонстрировали пациенты, у которых был HER2-позитивный статус: прогрессирование отмечено у 75,0% пациентов против 44,6% при HER2-негативном статусе.

Заключение. Прогноз пациентов с локализованным и местнораспространенным раком желудка после радикального хирургического лечения определяется совокупностью стадийных, морфологических и молекулярных факторов. Наибольшее прогностическое значение имеют глубина опухолевой инвазии, статус регионарных лимфатических узлов, показатель LNR, наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии, а также MSI-статус опухоли.

Ключевые слова: *рак желудка; хирургическое лечение; гастрэктомия; общая выживаемость; безрецидивная выживаемость; прогностические факторы; лимфатический индекс; микросателлитная нестабильность; персонализированная онкология; одноцентровое исследование.*

Objective. To evaluate the impact of clinicopathological, molecular, and treatment-related factors on recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) in patients with localized and locally advanced gastric cancer following radical surgical treatment.

Materials and Methods. A retrospective single-center analysis was conducted including 422 patients with gastric cancer and gastroesophageal junction cancer who underwent radical surgical treatment between 2018 and 2021. Demographic characteristics, clinicopathological parameters, TNM staging variables, tumor differentiation grade, presence of perineural invasion (PNI) and lymphovascular invasion (LVI), lymph node ratio (LNR), inflammatory hematological markers (white blood cell, neutrophil, lymphocyte, and platelet counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio [NLR], and platelet-to-lymphocyte ratio [PLR]), as well as molecular biomarkers including HER2, microsatellite instability (MSI), and PD-L1 were evaluated.

Statistical analyses were performed using the Kaplan–Meier method with comparisons by the log-rank test. All patients underwent staging and preoperative evaluation according to the national clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, including blood tests, esophagogastroduodenoscopy (EGD), tumor biopsy with histopathological and molecular assessment, and contrast-enhanced computed tomography of the whole body. Each case was discussed at a multidisciplinary tumor board to determine the optimal treatment strategy. All patients included in the analysis underwent planned R0 gastrectomy with D2 lymphadenectomy. Histological subtypes other than adenocarcinoma were excluded. Pathological staging was performed according to the 8th edition of the Union for International Cancer Control (UICC) TNM classification.

Results. The median follow-up duration was 52.2 months (range, 1–89.3 months). Disease recurrence was documented in 134 of 380 patients (35.3%) with available recurrence-free survival data. At the time of analysis, overall survival data were available for 409 patients, of whom 196 (47.9%) were alive and 213 (52.1%) had died.

The most significant adverse prognostic factors for both RFS and OS were advanced tumor stage (cT/pT and cN/pN categories), elevated LNR, the presence of perineural and lymphovascular invasion, and poor tumor differentiation (G3) (all $p < 0.05$). The most favorable oncological outcomes were observed in patients with MSI-H tumors, with recurrence and mortality rates of 33.3% compared with 50.7% and 61.3%, respectively, in patients with microsatellite-stable (MSS) tumors. HER2-positive status was associated with poorer survival outcomes, with disease recurrence observed in 75.0% of patients compared with 44.6% among those with HER2-negative tumors.

Conclusion. The prognosis of patients with localized and locally advanced gastric cancer after radical surgical treatment is determined by a combination of pathological stage, tumor morphology, and molecular characteristics. The most important prognostic factors include depth of tumor invasion, regional lymph node status, lymph node ratio, presence of perineural and lymphovascular invasion, and tumor MSI status.

Key words: *gastric cancer; surgical treatment; gastrectomy; overall survival; disease-free survival; prognostic factors; lymph node ratio; microsatellite instability; personalized oncology; single-center study.*

Введение

Рак желудка остается одной из ведущих причин онкологической смертности в мире, несмотря на постепенное снижение заболеваемости в ряде стран. По данным GLOBOCAN, рак желудка занимает пятое место по распространенности и четвертое место среди причин смерти от злокачественных новообразований. Основным методом лечения локализованных и местнораспространенных форм заболевания является радикальное хирургическое вмешательство в сочетании с периоперационной лекарственной терапией. Однако даже после выполнения R0-резекции показатели отдаленной выживаемости остаются неудовлетворительными, особенно у пациентов с распространенным опухолевым процессом и поражением регионарных лимфатических узлов.

Прогноз пациентов, больных раком желудка, определяется совокупностью клинико-морфологических и молекулярно-биологических факторов. Наиболее значимыми традиционно считаются глубина инвазии опухоли, статус регионарных лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли, а также наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии. В последние годы все большее внимание уделяется молекулярной стратификации рака желудка, включая оценку HER2-статуса, экспрессии PD-L1 и микросателлитной нестабильности (MSI), которые обладают как прогностическим, так и предиктивным значением.

Одним из перспективных прогностических показателей является отношение числа пораженных лимфатических узлов к числу удаленных (lymph node ratio, LNR). В ряде исследований показано, что данный параметр может более точно отражать истинную опухолевую нагрузку по сравнению с традиционной категорией pN, особенно при различном объеме лимфодиссекции. Кроме того, продолжается изучение роли системного воспалительного ответа организма, в который включены показатели NLR и PLR, как потенциальные маркеры прогноза при раке желудка.

Несмотря на значительное число публикаций, посвященных отдельным прогностическим факторам, результаты лечения рака желудка остаются неоднозначными, а их влияние в условиях реальной клинической практики требует дальнейшего изучения. Особый интерес представляет комплексная оценка клинико-морфологических и молекулярных параметров в единой когорте пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния клинико-морфологических, молекулярно-генетических и лечебных факторов на безрецидивную и общую выживаемость у пациентов с локализованным и местнораспространенным раком желудка после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования и выборка пациентов

Проведен ретроспективный одноцентровый анализ результатов лечения пациентов с диагнозом «рак желудка и гастроэзофагеального перехода», проходивших лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» с 2018 по 2021 гг.

В анализ включались пациенты с морфологически подтвержденной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме R0-резекции. Из исследования исключались пациенты с канцероматозом брюшины, опухолями неэпителиального происхождения, а также больные, перенесшие экстренные хирургические вмешательства.

В итоговую выборку вошли 422 пациента, в т. ч. 224 мужчины и 198 женщин. Средний возраст составил 65,8 лет (диапазон 23–85 лет). У всех больных функциональный статус по шкале ECOG соответствовал 0–1.

Первичными конечными точками исследования являлись безрецидивная выживаемость и общая выживаемость. Безрецидивная выживаемость определялась как интервал от даты хирургического лечения до даты прогрессирования заболевания или последнего контакта с пациентом. Общая выживаемость определялась как интервал от даты хирургического лечения до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения.

Для оценки независимого влияния клинико-морфологических факторов на показатели общей и безрецидивной выживаемости использовали модель пропорциональных рисков Cox с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Пациенты без зарегистрированного события на момент последнего контакта рассматривались как цензурированные наблюдения.

Обследование и стадирование

Все пациенты проходили обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Предоперационное обследование включало:

- эзофагогастродуоденоскопию с биопсией опухоли;
- морфологическое исследование;
- молекулярно-генетическое тестирование;
- компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением;
- лабораторные методы исследования.

Стадирование выполняли согласно классификации TNM (UICC, 8-е издание). Все случаи рассматривались на мультидисциплинарном консилиуме с определением оптимальной лечебной тактики.

Хирургическое лечение

В зависимости от локализации опухоли выполнялись гастрэктомия, субтотальная резекция желудка либо операция Осава – Гарлока. В отдельных случаях проводились комбинированные вмешательства с резекцией смежных органов. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение с лимфодиссекцией D2. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 19,8 (диапазон 1–57). Во всех случаях подтвержден отрицательный статус краев резекции (R0).

Оцениваемые параметры

В рамках исследования анализировали следующие факторы:

- возраст и пол;
- индекс массы тела (ИМТ);
- локализацию опухоли;
- клинические и патоморфологические категории TNM;
- степень дифференцировки опухоли;
- наличие лимфоваскулярной и периневральной инвазии;
- отношение пораженных лимфатических узлов к удаленным;
- HER2-статус;
- MSI-статус;
- экспрессию PD-L1;
- показатели системного воспалительного ответа (NLR, PLR).

Лекарственная терапия

Неоадъювантная химиотерапия проводилась пациентам с местнораспространенным опухолевым процессом (cT2 и выше и/или cN+ статусом) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Адъювантная химиотерапия назначалась на основании послеоперационного стадирования и общего состояния пациентов, однако в анализ БРВ и ОВ, как прогностический фактор не включалась.

Результаты

Статистический анализ

Анализ выживаемости выполняли методом Каплана – Мейера с использованием log-rank-теста для сравнения кривых выживаемости. Для оценки независимого влияния клинико-морфологических факторов на показатели общей и безрецидивной выживаемости использовали модель пропорциональных рисков Cox с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Пациенты без зарегистрированного события на

момент последнего контакта рассматривались как цензурированные наблюдения.

Характеристика больных

В анализируемый период хирургическое лечение по поводу рака желудка и кардиоэзофагеального перехода было выполнено у 607 пациентов. Из дальнейшего анализа были исключены 185 пациентов в связи с канцероматозом, выявленным интраоперационно, наличием опухолей неэпителиального происхождения, выполнением экстренных оперативных вмешательств, а также наличием ограниченного перитонеального поражения или метастазов в яичники. В итоговую выборку вошли 422 пациента: 198 женщин и 224 мужчины.

Данные по общей и безрецидивной выживаемости были доступны у 409 (96,9%) и 380 (90,1%) пациентов соответственно. Средний возраст пациентов составил 65,8 лет (диапазон 23–85 лет). У подавляющего большинства больных (более 96%) функциональный статус по шкале ECOG соответствовал 0–1.

Опухоли кардиоэзофагеального перехода были диагностированы у 71 пациента(16,8%). Локализация опухоли в желудке распределялась следующим образом: кардиальный отдел – 34 (8,1%), тело желудка – 223 (52,8%), выходной отдел – 94 (22,3%).

Наиболее частым гистологическим вариантом являлась аденокарцинома, выявленная у 348 пациентов (82,5%). Перстневидноклеточный рак был диагностирован у 27 больных (6,4%), смешанный вариант, включавший аденокарциному и перстневидноклеточный компонент, – у 47 пациентов (11,1%).

В большинстве случаев выполнялась тотальная гастрэктомия – у 283 пациентов (67,1%), дистальная субтотальная резекция желудка – у 87 (20,6%), проксимальная субтотальная резекция желудка – у 11 (2,6%), операция Осава – Гарлока – у 41 пациента (9,7%). Комбинированные операции с резекцией смежных органов были выполнены в 15 случаях(3,6%).

В подавляющем большинстве случаев (94,7%) выполнялась стандартная лимфодиссекция D2; исключение составляли пациенты старшей возрастной группы с выраженной сопутствующей патологией и ранними стадиями заболевания. Среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 19,8 (диапазон 1–57). Во всех случаях был достигнут отрицательный статус краев резекции (R0).

Распределение по степени дифференцировки опухоли было следующим: G0 – 6 (1,4%), G1 – 95 (22,5%), G2 – 152 (36,0%), G3 – 169 (40,1%).

До операции 178 пациентов (42,2%) получили различные режимы неоадъювантной химиотерапии. Среди пациентов, получавших предоперационную терапию, медиана количества проведенных циклов составила 3 (среднее 3,3). Послеоперационная химиотерапия была проведена 156 пациентам (37,0%).

Распределение пациентов по клиническим и патоморфологическим характеристикам, а также влияние основных демографических и клинико-морфологических факторов на показатели безрецидивной и общей выживаемости представлены в таблицах 1 и 2.

В нашей работе было оценено влияние следующих факторов:

Таблица 1.

Безрецидивная выживаемость

Характеристики		Без прогрессирования		Прогрессирование		Всего		p
		N	%	N	%	N	%	
Средний возраст, лет		67		66				
Пол	мужской	135	55	61	46	196	52	0,08
	женский	111	45,1	73	54,5	184	48,4	
ИМТ (кг/м²)	класс I (≤18,5)	5	2	2	1	7	2	0,21
	класс II (>18,5<25)	84	34	58	43	142	37	
	класс III (≥25)	157	64	74	55	231	61	
Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR)	≤3	152	62	81	63	233	63	0,85
	>3	92	38	47	37	139	37	
	>151,3	245	100	134	100	379	100	
Локализация опухоли	Кардиоэзофагеальный рак	27	11	35	26	62	16	0,01
	Кардиальный отдел	19	8	11	8	30	8	0,87
	Тело	140	57	62	46	202	53	0,05
	Выходной отдел	60	24	26	19	86	23	0,27

cT	1	9	4	2	1	11	3	0,01
	2	103	42	26	19	129	34	
	3	103	42	77	57	180	47	
	4	31	13	29	22	60	16	
cN	0	129	52	36	27	165	43	0,01
	1	117	48	98	73	215	57	
cM	0	245	100	130	97	375	99	0,04
	1	1	0	4	3	5	1	
Her2/neu	негативный	73	30	75	56	148	39	0,01
	позитивный	4	2	12	9	16	4	
	не определялся	169	69	47	35	216	57	
MSI	MSS	54	27	96	45,1	150	37	0,01
	MSI-h	12	6	6	2,8	18	4	
	не определялся	130	67	111	52,1	241	59	
PD-L1	<5	87	83	18	17	105	25	0,01
	≥5	10	56	8	44	18	4,2	
	не определялся	256	85,6	43	14,4	299	70,9	
Аденокарцинома	ДА	225	91	127	95	352	93	0,24
Перстневидно-клеточный рак	ДА	39	16	24	18	63	17	0,61
G	0	4	2	2	1	6	2	0,01
	1	50	26	45	21	95	23	
	2	74	38	78	37	152	37	
	3	68	35	88	41	156	38	
Периневральная инвазия	ДА	70	28	72	54	142	37	0,01
	НЕТ	176	72	62	46	238	63	
Лимфоваскулярная инвазия	ДА	56	23	62	46	118	31	0,01
	НЕТ	190	77	72	54	262	69	
pT	pT0	13	6,6	2	0,9	15	3,6	0,01
	pT1a	27	13,8	12	5,6	40	9,2	
	pT1b	46	23,5	15	7,0	61	14,5	
	pT2	30	15,3	25	11,7	55	13,0	
	pT3	65	33,2	104	48,8	169	40,0	
	pT4a	9	4,6	34	16,0	43	10,2	
	pT4b	6	3,1	21	9,9	27	6,4	
pN	pN0	136	69	70	32	206	51	0,01
	pN1	32	16	42	20	74	18	
	pN2	16	8	37	17,5	53	13	
	pN3a	8	4	63	30	71	17	
	pN3b	4	2	1	0,5	5	1	
LNR	1	167	68	44	33	211	50	0,01
	2	30	12	27	20	57	14	
	3	18	7	28	21	46	11	
	4	31	13	35	26	108	26	
pM	0	195	99,5	203	95	398	97	0,01
	1	1	0,5	10	5	11	3	

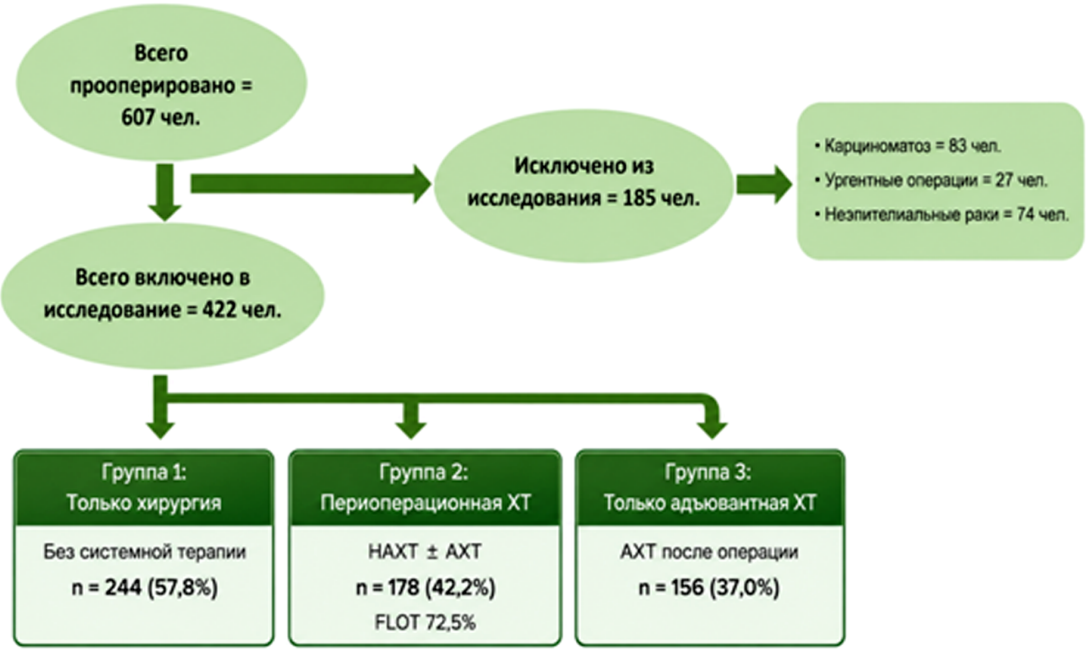


Рис. 1. *Блок-схема пролеченных пациентов*

- распространенность опухолевого процесса;
- соотношение числа пораженных лимфатических узлов к числу удаленных;
- наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии;
- степень дифференцировки опухоли;
- наличие молекулярно-генетических мишеней, оказывающих влияние на общую и безрецидивную выживаемость.

При анализе полученных данных такие демографические показатели как пол, ИМТ, биомаркеры иммунного ответа (NLR, PLR), гистологический тип опухоли (аденокарцинома, перстневидноклеточный рак) никак не влияли на общую и безрецидивную выживаемость.

Статистический анализ проводился с использованием метода Каплана – Мейера. Сравнение кривых выживаемости выполнялось с использованием log-rank-теста. Уровень статистической значимости принимался равным $p<0,05$.

Наиболее значимые прогностические факторы

Перечислим наиболее значимые в нашем анализе прогностические факторы, влияющие как на БРВ, так и на ОВ.

Локализация поражения желудка

Больные с кардиоэзофагеальным раком имели достоверно меньшее время до прогрессирования и более низкую общую выживаемость ($p=0,001$ и $p=0,04$ соответственно) по сравнению с больными, у которых опухоль не выходила за пределы желудка.

При сравнении больных с локализацией опухоли в теле, кардиальном и выходном отделах желудка достоверных различий по времени до прогрессирования не получено ($p=0,05$, $p=0,87$ и $p=0,27$ соответственно). Однако при анализе общей выживаемости пациенты с локализацией опухоли в теле желудка жили дольше ($p=0,04$), чем больные с поражением кардиального и выходного отделов ($p=0,41$ и $p=0,97$ соответственно).

Стадирование

В настоящем исследовании пациенты не разделялись по интегральным стадиям заболевания: влияние показателей глубины опухолевой инвазии и поражения регионарных лимфатических узлов при клиническом и патоморфологическом стадировании на показатели безрецидивной и общей выживаемости анализировалось отдельно.

При анализе данных безрецидивной и общей выживаемости дооперационная стадия cT1 была установлена у 11 пациентов (2,9%), cT2 – у 129 (33,9%), cT3 – у 180 (47,4%), cT4 – у 60 (15,8%). Статус cN0 был отмечен у 165 пациентов (43,4%), cN1 – у 215 (56,6%).

По результатам окончательного патоморфологического исследования распределение пациентов по категории pT было следующим: pT0 – 15 (3,6%), pT1a – 40 (9,5%), pT1b – 61 (14,5%), pT2 – 55 (13,0%), pT3 – 169 (40,0%), pT4a – 43 (10,2%), pT4b – 27 (6,4%).

Метастатическое поражение лимфатических узлов отсутствовало (pN0) у 206 пациентов (50,4%), pN1 был выявлен у 74 (18,1%), pN2 – у 53 (13,0%), pN3a – у 71 (17,4%), pN3b – у 5 (1,2%).

Показатели клинического (cT, cN) и патоморфологического (pT, pN) стадирования продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с показателями безрецидивной и общей выживаемости ($p=0,01$). У пациентов с ранними стадиями опухолевого процесса (pT1–pT2) отмечались более высокие

показатели выживаемости по сравнению с больными со стадиями pT3–pT4. При этом начиная с категории pT3 наблюдалось последовательное ухудшение показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Аналогичная закономерность была выявлена при оценке статуса лимфатических узлов. Отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (pN0) ассоциировалось с более благоприятными онкологическими исходами, тогда как увеличение степени лимфогенного поражения сопровождалось последовательным ухудшением показателей выживаемости.

Число позитивных узлов и отношение пораженных к удаленным

По данным окончательного патологоанатомического исследования, среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 19,8 (диапазон 1–57). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов по категории pN было выявлено у 216 (51,2%) из 422 пациентов.

Для оценки прогностической значимости отношения пораженных лимфатических узлов к удаленным использовалась классификация A. Marchet et al. [3]. Согласно ей, пациенты были распределены на 4 группы: LN1 – 211 (50,0%), LN2 – 57 (13,5%), LN3 – 46 (10,9%), LN4 – 108 (25,6%).

Повышение показателя LNR ассоциировалось с достоверным ухудшением безрецидивной выживаемости (p=0,01). Наблюдалось последовательное снижение показателей БРВ по мере увеличения значения LNR: средняя БРВ составила 76,8 мес для группы LN1, 55,7 мес для LN2, 44,6 мес для LN3 и 28,4 мес для LN4 (рисунок 1А).

Аналогичная закономерность была выявлена и при анализе общей выживаемости. По мере увеличения категории LNR наблюдалось последовательное ухудшение показателей ОВ: средняя ОВ составила 49,0 мес для группы LN1, 41,2 мес для LN2, 39,6 мес для LN3 и 22,9 мес для LN4 (рисунок 1Б). Наиболее неблагоприятный прогноз отмечался у пациентов группы LN4, характеризовавшихся наибольшей долей пораженных лимфатических узлов (p=0,01).

Молекулярно-генетический статус

У 184 пациентов был определен HER2-статус: HER2-позитивные опухоли выявлены у 16 пациентов (3,8%), HER2-негативные – у 168 (39,8%). У 238 пациентов (56,4%) HER2-статус не определялся.

У 168 пациентов, что составило 39,8% от общего числа участников исследования, был также определен MSI-статус. Среди них MSS-опухоли были выявлены у 150 пациентов (89,3%), а MSI-H – у 18 (10,7%). У 254 пациентов (60,2%) MSI-статус не определялся. В общей когорте MSS составил 35,5%, MSI-H – 4,3%.

У 123 пациентов PD-L1 был определен с помощью методики CPS. Значение CPS<5 было выявлено у 105 пациентов (24,9%), CPS≥5 – у 18 (4,3%). У 299 пациентов (70,9%) PD-L1-статус не определялся.

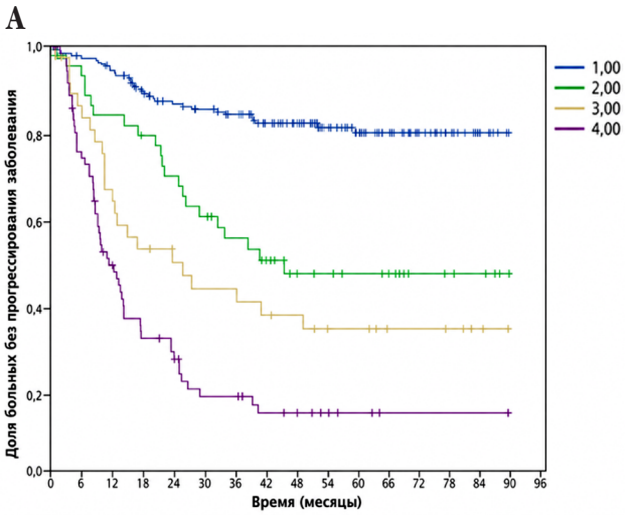
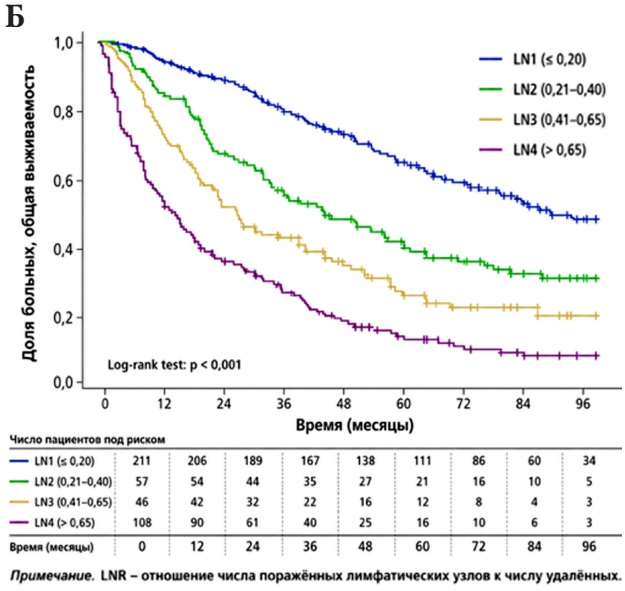


Рис. 1а. *График безрецидивной выживаемости у больных в зависимости от показателя LNR.*



Число пациентов под риском									
LN1 (≤ 0,20)	211	206	189	167	138	111	86	60	34
LN2 (0,21–0,40)	57	54	44	35	27	21	16	10	5
LN3 (0,41–0,65)	46	42	32	22	16	12	8	4	3
LN4 (> 0,65)	108	90	61	40	25	16	10	6	3
Время (месяцы)	0	12	24	36	48	60	72	84	96

Примечание. **LNR – отношение числа поражённых лимфатических узлов к числу удалённых.**

Рис. 1Б. *Общая выживаемость пациентов в зависимости от отношения числа пораженных лимфатических узлов к числу удаленных.*

В рамках однофакторного анализа HER2-статус, экспрессия PD-L1 и MSI-статус продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с показателями безрецидивной и общей выживаемости (p<0,05). HER2-позитивный статус ассоциировался с менее благоприятными показателями выживаемости, тогда как наиболее благоприятные результаты наблюдались у пациентов с MSI-H опухолями.

При экспрессии PD-L1 CPS≥5 частота прогрессирования была выше по сравнению с пациентами с CPS<5 (44% против 17%). В однофакторном анализе экспрессия PD-L1 продемонстрировала статистически значимую ассоциацию с показателями безрецидивной и общей выживаемости (p=0,01). Однако интерпретация полученных результатов ограничена небольшим количеством пациентов с определенным

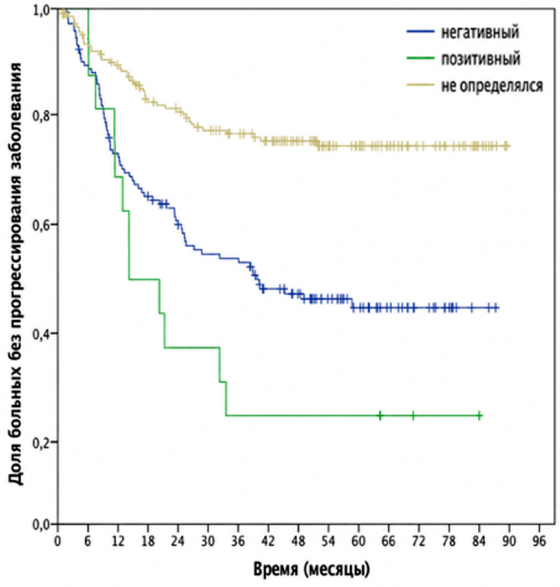


Рис. 2. График безрецидивной выживаемости у пациентов с различным HER2-статусом.

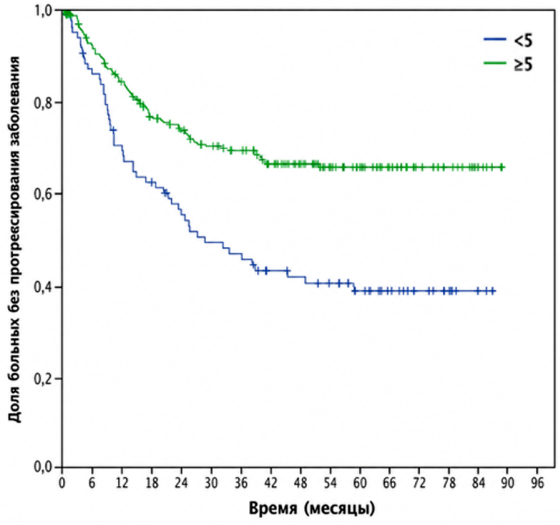


Рис. 3. График безрецидивной выживаемости у больных с экспрессией PD-L1.

CPS≥5 и значительной долей неопределенного PD-L1-статуса.

Наличие микросателлитной нестабильности (MSI-H) также продемонстрировало статистически значимую ассоциацию с показателями безрецидивной и общей выживаемости (p=0,01). При этом прогрессирование достоверно чаще наблюдалось у пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями (MSS) по сравнению с MSI-H подтипом (64,0% против 33,3%).

Вид операции

При анализе отдаленных результатов лечения не было выявлено статистически значимого влияния вида хирургического вмешательства на показатели безрецидивной и общей выживаемости (p>0,05). Вероятно, прогноз определялся преимущественно биологическими характеристиками опухоли и распространенностью опухолевого процесса, тогда как объем операции являлся следствием анатомической локализации новообразования.

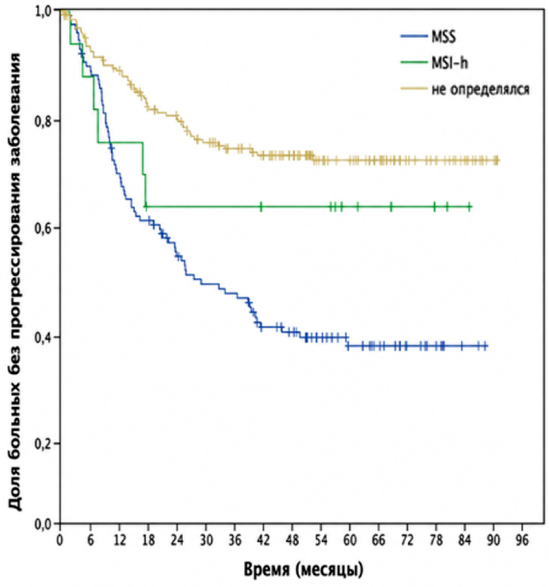


Рис. 4. График безрецидивной выживаемости у больных с различным MSI-статусом.

Степень дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли продемонстрировала статистически значимую ассоциацию с показателями безрецидивной и общей выживаемости (p=0,01) (рисунок 5) Низкодифференцированные опухоли (G3) ассоциировались с менее благоприятными показателями выживаемости и более высокой частотой прогрессирования заболевания.

Перинервальная и лимфоваскулярная инвазия

Наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии также продемонстрировало статистически значимую ассоциацию с показателями безрецидивной и общей выживаемости (p=0,01).

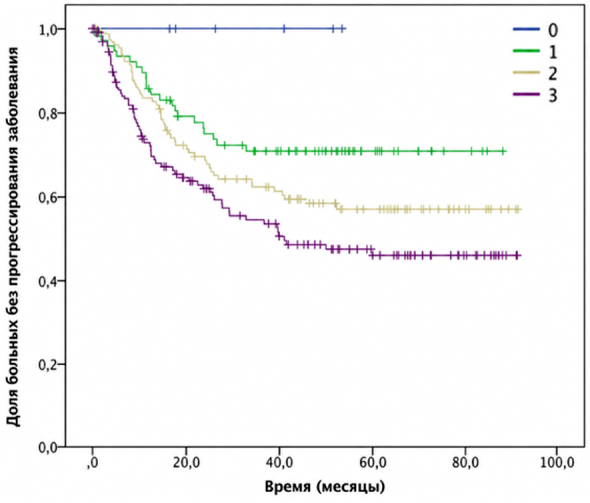


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли (G1–G3).

При анализе безрецидивной выживаемости периневральная инвазия была выявлена у 72 пациентов (54,0%) с прогрессированием заболевания и у 70 пациентов (28,5%) без признаков прогрессирования. Лимфоваскулярная инвазия была выявлена у 62 пациентов (46,0%) с прогрессированием и у 56 пациентов (22,8%) без прогрессирования.

При анализе общей выживаемости наличие периневральной инвазии было зарегистрировано у 161 пациента, среди которых 48 больных (24,5%) были живы, а 113 (53,1%) умерли. Лимфоваскулярная инвазия была выявлена у 137 больных, из которых 39 были живы (19,9%) и 98 (46,0%) умерли.

Многофакторный анализ факторов, влияющих на БРВ и ОВ

Для построения многофакторной модели Cox использовался анализ полных наблюдений (complete-case analysis). В связи с отсутствием отдельных клинико-морфологических характеристик некоторые пациенты были исключены из регрессионного анализа. В результате в модель безрецидивной выживаемости были включены 377 из 380 пациентов (133 зарегистрированных события), а в модель общей выживаемости – 407 из 409 пациентов (211 зарегистрированных событий). Для БРВ модель была построена на основании анализа данных 377 пациентов и 133 зарегистрированных событий; для ОВ – на основании 407 пациентов и 211 событий.

В многофакторной модели для безрецидивной выживаемости независимую статистически значимую ассоциацию с неблагоприятным прогнозом сохраняли категория pT3–4 (ОР 2,06; 95% ДИ 1,23–3,47; p=0,006), увеличение категории LNR (ОР 1,67; 95% ДИ 1,42–1,97; p<0,001), а также кардиоэзофагеальная локализация опухоли (ОР 1,67; 95% ДИ 1,12–2,48; p=0,012).

В модели общей выживаемости статистически значимую независимую ассоциацию с неблагоприятным прогнозом сохранял показатель LNR (ОР 1,43; 95% ДИ 1,25–1,63; p<0,001). Категория pT3–4 демонстрировала тенденцию к ухудшению общей выживаемости, однако различия не достигли статистической значимости (ОР 1,45; 95% ДИ 0,97–2,15; p=0,068).

По результатам многофакторного анализа наиболее устойчивую независимую ассоциацию с неблагоприятным прогнозом продемонстрировал показатель отношения пораженных лимфатических узлов к удаленным, сохранявший статистическую значимость как для безрецидивной, так и для общей выживаемости. Глубина опухолевой инвазии (pT3–4) и кардиоэзофагеальная локализация опухоли сохраняли независимое прогностическое значение преимущественно в отношении безрецидивной выживаемости.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено оценке прогностических факторов, влияющих на безрецидивную

Таблица 3.

Многофакторная Cox-регрессия

Фактор	БРВ ОР (95% ДИ)	p	ОВ ОР (95% ДИ)	p
pT3–4 vs pT0–2	2,06 (1,23–3,47)	0,006	1,45 (0,97–2,15)	0,068
LNR, категория LN1→LN4	1,67 (1,42–1,97)	<0,001	1,43 (1,25–1,63)	<0,001
Периневральная инвазия	1,17 (0,76–1,80)	0,469	1,34 (0,94–1,91)	0,100
Лимфоваскулярная инвазия	1,06 (0,69–1,62)	0,804	1,15 (0,81–1,61)	0,437
G3 vs G0–2	1,05 (0,74–1,50)	0,770	1,08 (0,81–1,43)	0,611
Кардиоэзофагеальная локализация	1,67 (1,12–2,48)	0,012	1,17 (0,83–1,66)	0,361
Неоадъювантная химиотерапия	1,29 (0,91–1,83)	0,149	0,90 (0,68–1,19)	0,450

Таблица 4.

Сводка независимых прогностических факторов

Фактор	ОР БРВ	p	ОР ОВ	p
pT3–4	2,06	0,006	1,45	0,068
LNR	1,67	<0,001	1,43	<0,001
Кардиоэзофагеальная локализация	1,67	0,012	1,17	0,361

и общую выживаемость пациентов с локализованным и местнораспространенным раком желудка после радикального хирургического лечения. Полученные результаты демонстрируют, что исходы заболевания в первую очередь определяются распространенностью опухолевого процесса и биологическими характеристиками опухоли.

Ключевое влияние на показатели выживаемости в представленном анализе оказали параметры стадирования. Как клинические, так и патоморфологические категории T и N достоверно ассоциировались с исходами заболевания. При этом отмечалось последовательное ухудшение показателей безрецидивной и общей выживаемости по мере увеличения глубины опухолевой инвазии и степени поражения регионарных лимфатических узлов. Полученные результаты согласуются с многочисленными исследованиями, в которых категории pT и pN рассматриваются как основные прогностические показатели при раке желудка [1, 2, 21]. В частности, Shi Chen et al. в ретроспективном анализе 1 101 пациента показали, что глубина опухолевой инвазии и количество пораженных лимфатических узлов являются наиболее значимыми прогностическими факторами, определяющими отдаленные результаты лечения [21].

Особое значение в настоящем исследовании продемонстрировал показатель отношения пораженных лимфатических узлов к удаленным. Увеличение LNR сопровождалось достоверным снижением безрецидивной выживаемости, что подтверждает его высокую прогностическую значимость. Прогностическая роль LNR ранее была продемонстрирована в крупных исследованиях, посвященных различным аспектам лечения рака желудка [3, 21, 22]. В частности, A. Marchet et al. при анализе крупной многоцентровой серии наблюдений показали высокую прогностическую ценность N-ratio, а S.R. Lee et al. подтвердили прогностическую значимость LNR у пациентов после хирургического лечения рака желудка [3, 22]. Кроме того, W. Li et al. продемонстрировали, что достаточное количество исследованных лимфатических узлов после неоадъювантной химиотерапии ассоциировано с улучшением отдаленных результатов у пациентов с ypN0 [4].

Дополнительными неблагоприятными прогностическими факторами в нашей когорте явились периневральная/лимфоваскулярная инвазия, а также низкая степень дифференцировки опухоли. Эти признаки отражают биологическую агрессивность опухолевого процесса и ассоциированы с повышенным риском прогрессирования и снижением общей выживаемости. Аналогичные закономерности были продемонстрированы в исследовании F. Zhang et al., включавшем 1 488 пациентов с диагнозом «рак желудка»: в нем наличие лимфоваскулярной и/или периневральной инвазии было ассоциировано с поражением регионарных лимфатических узлов и неблагоприятными показателями выживаемости [15]. Неблагоприятная прогностическая роль лимфоваскулярной инвазии также была подтверждена D. Mei et al., а значение периневральной инвазии – результатами систематического обзора и метаанализа B. Zhao et al. [23, 24]. Кроме того, W. Li et al. продемонстрировали независимую неблагоприятную прогностическую роль периневральной и лимфоваскулярной инвазии у пациентов с ypN0 после неоадъювантной химиотерапии [4].

Дополнительный интерес представляет выполненный многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Cox, позволивший оценить независимую прогностическую значимость выявленных факторов. В отличие от однофакторного анализа, в котором статистически значимую ассоциацию с показателями безрецидивной и общей выживаемости демонстрировал широкий спектр клинико-морфологических характеристик, после поправки на взаимное влияние факторов независимую ассоциацию с неблагоприятным прогнозом сохраняли лишь отдельные показатели.

Для безрецидивной выживаемости глубина опухолевой инвазии (pT3–4), показатель отношения пораженных лимфатических узлов к удаленным, а также кардиоэзофагеальная локализация опухоли сохраняли независимую статистически значимую ассоциацию с неблагоприятным прогнозом. Наиболее выраженное влияние наблюдалось для категории pT3–4, которая сопровождалась увеличением риска прогрессирования более чем в 2 раза.

При анализе общей выживаемости единственным фактором, сохранявшим независимую статистически значимую ассоциацию с неблагоприятным прогнозом, являлся показатель LNR. Это подчеркивает особую прогностическую ценность данного параметра и позволяет рассматривать его как один из интегральных показателей опухолевой нагрузки в регионарных лимфатических узлах. В отличие от традиционной категории pN, LNR учитывает как число метастатически пораженных лимфатических узлов, так и общее число исследованных лимфатических узлов, что потенциально может уменьшать влияние стадийной миграции и повышать точность стратификации риска. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями, подтверждающими высокую прогностическую значимость LNR у пациентов, больных раком желудка [3, 21, 22].

Следует отметить, что степень дифференцировки опухоли, а также наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии демонстрировали статистически значимую ассоциацию с показателями выживаемости в однофакторном анализе, однако утрачивали независимую значимость после включения в многофакторную модель. Вероятно, влияние данных факторов в значительной степени опосредовано распространенностью опухолевого процесса и лимфогенным метастазированием, поскольку

низкая степень дифференцировки, периневральная и лимфоваскулярная инвазия тесно связаны с более агрессивным биологическим поведением опухоли и большей вероятностью поражения регионарных лимфатических узлов [15, 23, 24].

В рамках молекулярного анализа наиболее благоприятные результаты были отмечены у пациентов с MSI-H-опухолями. Частота прогрессирования и летальности в данной группе была существенно ниже по сравнению с пациентами с MSS-опухолями, что подтверждает благоприятное биологическое течение данного молекулярного подтипа рака желудка. Полученные результаты согласуются с данными метаанализа F. Pietrantonio et al., продемонстрировавшего благоприятное прогностическое значение MSI-H при резектабельном раке желудка [25].

Дополнительный интерес к данной подгруппе обусловлен развитием периоперационной иммунотерапии. В исследовании NEONIPIGA применение неоадъювантной комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с локализованным dMMR/MSI-H-раком желудка или гастроэзофагеального перехода продемонстрировало высокую частоту полного патоморфологического ответа [13]. Эффективность добавления ингибиторов контрольных точек иммунного ответа к периоперационной терапии на более широкой популяции пациентов с резектабельной аденокарциномой желудка и гастроэзофагеального перехода изучалась в исследованиях DANTE, KEYNOTE-585 и MATTERHORN [8, 9, 14]. Данные, полученные в них, подчеркивают возрастающее значение молекулярной стратификации при планировании периоперационного лечения.

Интерпретация роли HER2 и PD-L1 в настоящем исследовании требует осторожности. Несмотря на выявленные статистические ассоциации, молекулярное тестирование было выполнено лишь у некоторых пациентов, что ограничивает статистическую мощность анализа и не позволяет сделать окончательные выводы относительно независимой прогностической значимости данных биомаркеров.

Интересным наблюдением явилось отсутствие статистически значимого влияния демографических характеристик, включая пол и индекс массы тела, а также воспалительных маркеров NLR и PLR на показатели выживаемости. В ранее опубликованных исследованиях низкий индекс массы тела рассматривался как потенциальный неблагоприятный прогностический фактор [6, 7]. Кроме того, прогностическая роль повышенных значений NLR и PLR при раке желудка была продемонстрирована в систематических обзорах и метаанализах [26, 27]. Однако в представленной когорте статистически значимое влияние указанных показателей на безрецидивную и общую выживаемость подтверждено не было.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный одноцентровый дизайн может быть связан с риском систематической ошибки отбора пациентов. Во-вторых, данные по HER2-, MSI- и PD-L1-статусу были доступны лишь для части исследуемой когорты, что ограничивает интерпретацию результатов молекулярного анализа. В-третьих, выбор объема хирургического вмешательства определялся локализацией и распространенностью опухолевого процесса, что ограничивает возможность оценки самостоятельного влияния вида операции на отдаленные результаты лечения. Наконец, медиана наблюдения около четырех лет не позволяет в полной мере оценить сверхдолгосрочные онкологические исходы.

Заключение

Проведенный анализ показал, что отдаленные результаты лечения пациентов с локализованным и местнораспространенным раком желудка после радикального хирургического вмешательства в значительной степени определяются распространенностью опухолевого процесса и его биологическими характеристиками. В однофакторном анализе глубина опухолевой инвазии (pT), статус регионарных лимфатических узлов (pN), показатель отношения пораженных лимфатических узлов к удаленным (LNR), наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии, а также степень дифференцировки опухоли продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с показателями безрецидивной и общей выживаемости.

В многофакторном анализе показатель LNR продемонстрировал наиболее устойчивую независимую ассоциацию как с безрецидивной, так и с общей выживаемостью. Глубина опухолевой инвазии (pT3–4) и кардиоэзофагеальная локализация сохраняли независимое прогностическое значение преимущественно в отношении безрецидивной выживаемости. Полученные результаты подтверждают значимость комплексной оценки как анатомической распространенности опухолевого процесса, так и особенностей его биологического поведения.

Наиболее благоприятные исходы лечения были отмечены у пациентов с MSI-H опухолями, что подчеркивает клиническую значимость молекулярной стратификации пациентов. В то же время ограниченный объем доступных данных по другим биомаркерам требует дальнейшего изучения их прогностической роли и расширения молекулярного тестирования в клинической практике.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают перспективность использования интегрированного подхода к оценке прогноза, основанного на сочетании клинических, морфологических и молекулярных характеристик опухоли, что может способствовать дальнейшему совершенствованию персонализированных подходов к лечению больных раком желудка.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 2.

Общая выживаемость

Характеристики		Живы		Умерли		Всего		p
		N	%	N	%	N	%	
Средний возраст, полных лет		67		66		65,8		
Пол	мужской	92	46,9	98	46,0	190	46,5	0,85
	женский	104	53,1	115	54,0	219	53,5	
ИМТ, кг/м²	класс I (≤18,5)	6	3,1	5	2,3	11	2,7	0,37
	класс II (>18,5<25)	69	35,2	89	41,8	158	38,6	
	класс III (≥25)	121	61,7	119	55,9	240	58,7	
NLR	≤3	123	63,4	127	61,7	250	62,5	0,71
	>3	71	36,6	79	38,3	150	37,5	
PLR	≤151,3	1	0,5	0	0,0	1	0,2	0,29
	>151,3	195	99,5	213	100,0	408	99,8	
Локализация опухоли	Кардиоэзофагеальный рак	24	12,2	42	19,7	66	16,1	0,04
	Кардиальный отдел	14	7,1	20	9,4	34	8,3	0,41
	Тело	115	58,7	104	48,8	219	53,5	0,04
	Выходной отдел	43	21,9	47	22,1	90	22,0	0,97
cT	1	8	4,1	3	1,4	11	2,7	0,01
	2	83	42,3	55	25,8	138	33,7	
	3	81	41,3	110	51,6	191	46,7	
	4	24	12,2	45	21,1	69	16,9	
cN	0	105	53,6	71	33,3	176	43,0	0,01
	1	91	46,4	142	66,7	233	57,0	
cM	0	196	100,0	208	97,7	404	98,8	0,03
	1	0	0,0	5	2,3	5	1,2	
Her2/neu	негативный	66	33,7	102	47,9	168	39,8	0,01
	позитивный	6	3,1	10	4,7	16	3,8	
	не определялся	124	63,3	101	47,4	238	56,4	
MSI	MSS	54	27,6	96	45,1	150	35,5	0,01
	MSI-h	12	6,1	6	2,8	18	4,3	
	не определялся	130	66,3	111	52,1	254	60,2	
PD-L1	<5	87	44,4	18	8,5	105	24,9	0,01
	≥5	10	5,1	8	3,8	18	4,3	
	не определялся	99	50,5	187	87,8	299	70,9	
Аденокарцинома		182	92,9	200	93,9	382	93,4	0,67
Перстневидно-клеточный рак		28	14,3	40	18,8	68	16,6	0,22
G	0	4	2,0	2	0,9	6	1,5	0,01
	1	54	27,6	39	18,3	93	22,7	
	2	74	37,8	72	33,8	146	35,7	
	3	64	32,7	100	46,9	164	40,1	

Периневральная инвазия		48	24,5	113	53,1	161	39,4	0,01
Лимфоваскулярная инвазия	ДА	39	19,9	98	46,0	137	33,5	0,01
	НЕТ	157	80,1	115	54,0	272	66,5	
pT	pT0	13	6,6	2	0,9	15	3,7	0,01
	pT1a	27	13,8	13	6,1	40	9,5	
	pT1b	46	23,5	15	7,0	61	14,5	
	pT2	30	15,3	25	11,7	55	13,0	
	pT3	65	33,2	104	48,8	169	40,0	
	pT4a	9	4,6	34	16,0	43	10,2	
	pT4b	6	3,1	21	9,9	27	6,4	
pN	pN0	133	67,9	73	34,3	206	50,4	0,01
	pN1	32	16,3	42	19,7	74	18,1	
	pN2	17	8,7	36	16,9	53	13,0	
	pN3a	10	5,1	61	28,6	71	17,4	
	pN3b	4	2,0	1	0,5	5	1,2	
LNR	1	136	69,4	69	32,4	205	50,1	0,01
	2	24	12,2	32	15,0	56	13,7	
	3	19	9,7	26	12,2	45	11,0	
	4	17	8,7	86	40,4	103	25,2	
pM	0	195	99,5	204	95,8	399	97,6	0,01
	1	1	0,5	9	4,2	10	2,4	

Список литературы

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) // Gastric Cancer. – 2021 Jan. – Vol. 24, № 1. – P. 1–21.

2. *Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C.T., Lordick F.* Gastric cancer // Lancet. – 2020 Aug 29. – Vol. 396, № 10251. – P. 635–648.

3. *Marchet A., Mocellin S., Ambrosi A., et al.* The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series // Eur J Surg Oncol. – 2008 Feb. – Vol. 34, № 2. – P. 159–165.

4. *Li W., Shao X., Ma F., Wang B., Xue L., Hu H., et al.* Total lymph node yield is associated with prolonged survival after neoadjuvant chemotherapy in ypN0 gastric cancer patients // Oncol Res Treat. – 2023. – Vol. 46, № 7–8. – P. 287–295.

5. *Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al.* Perioperative chemotherapy with FLOT versus ECF/ECX in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial // Lancet. – 2019 May 11. – Vol. 393, № 10184. – P. 1948–1957.

6. *Wong J., Rahman S., Saeed N., Lin H.Y., Almhanna K., Shridhar R., Hoffe S., Meredith K.L.* Effect of body mass index in patients undergoing resection for gastric cancer: a single center US experience // J Gastrointest Surg. – 2014 Mar. – Vol. 18, № 3. – P. 505–511.

7. *Ma S., Liu H., Ma F.H., Li Y., Jin P., Hu H.T., et al.* Low body mass index is an independent predictor of poor long-term prognosis among patients with resectable gastric cancer // World J Gastrointest Oncol. – 2021 Mar 15. – Vol. 13, № 3. – P. 161–173.

8. *Shitara K., Rha S.Y., Wyrwicz L., et al.* KEYNOTE-585 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as perioperative therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: final analysis of the randomized, phase III KEYNOTE-585 study // J Clin Oncol. – 2025. – Vol. 43, № 29. – P. 3152–3159.

9. *Janjigian Y.Y., Al-Batran S.E., Wainberg Z.A., et al.* MATTERHORN Investigators. Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer // N Engl J Med. – 2025. – Vol. 393, № 3. – P. 217–230.

10. *Cats A., Jansen E.P.M., van Grieken N.C.T., Sikorska K., Lind P., Nordsmark M., et al.* Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2018 May. – Vol. 19, № 5. – P. 616–628.

11. *Leong T., Smithers B.M., Michael M., Haustermans K., Wong R., Gebski V., et al.* Preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer // N Engl J Med. – 2024. – Vol. 391, № 19. – P. 1810–1821.

12. *Kwon M., An M., Klempner S.J., Lee H., Kim K.M., Sa J.K., et al.* Determinants of response and intrinsic resistance to PD-1 blockade in microsatellite instability-high gastric cancer // Cancer Discov. – 2021 Sep. – Vol. 11, № 9. – P. 2168–2185.

13. *André T., Tougeron D., Piessen G., de la Fouchardière C., Louvet C., Adenis A., et al.* Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study // J Clin Oncol. – 2023 Jan 10. – Vol. 41, № 2. – P. 255–265.

14. *Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., et al.* Perioperative atezolizumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable esophagogastric adenocarcinoma: interim results from the randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42, № 4. – P. 410–420.

15. *Zhang F., Chen H., Luo D., et al.* Lymphovascular or perineural invasion is associated with lymph node metastasis and survival outcomes in patients with gastric cancer // Cancer Med. – 2023. – Vol. 12, № 8. – P. 9401–9408.

16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак желудка». Версия 2025: [Электронный ресурс]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/. – Дата обращения: 06.09.2026.

17. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Практические рекомендации по диагностике и лечению рака желудка: [Электронный ресурс]. – URL: https://rosoncoweb.ru/. – Дата обращения: 06.09.2026.

18. *Сафронова Е.В. и др.* Эпидемиология и тенденции заболеваемости раком желудка в Российской Федерации // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 45–53.

19. *Блохин Н.Н., Гришина Т.И., Зотова И.В. и др.* Современные подходы к лекарственному лечению рака желудка // Онкология. – 2024. – № 6.

20. *Ашрафян Л.А., Гришина Т.И., ред.* Злокачественные опухоли желудка: руководство для врачей. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2023.

21. *Chen S., Zhao B.W., Li Y.F., Feng X.Y., Sun X.W., Li W., et al.* The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: results of a study of 1,101 patients // PLoS One. – 2012 Nov. – Vol. 7, № 11. – P. e49424.

22. *Lee S.R., Kim H.O., Son B.H., Shin J.H., Yoo C.H.* Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in patients with gastric cancer // World J Surg. – 2012 May. – Vol. 36, № 5. – P. 1096–1101.

23. *Mei D., Zhao B., Zhang J., Luo R., Lu H., Xu H., Huang B.* Impact of lymphovascular invasion on survival outcome in patients with gastric cancer // Am J Clin Pathol. – 2020 Jun. – Vol. 153, № 6. – P. 833–841.

24. *Zhao B., Lv W., Mei D., Luo R., Bao S., Huang B., Lin J.* Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis // J Clin Pathol. – 2020 Sep. – Vol. 73, № 9. – P. 544–551.

25. *Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., et al.* Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer // J Clin Oncol. – 2019 Dec 10. – Vol. 37, № 35. – P. 3392–3400.

26. *Chen J., Hong D., Zhai Y., Shen P.* Meta-analysis of associations between neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognosis of gastric cancer // World J Surg Oncol. – 2015 Mar 28. – Vol. 13. – P. 122.

27. *Cao W., Yao X., Cen D., Zhi Y., Zhu N., Xu L.* The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio on overall survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // BMC Gastroenterol. – 2020 Jan 17. – Vol. 20. – P. 16.

References

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer. 2021 Jan; 24(1): 1–21. Doi: 10.1007/s10120-020-01042-y. PMID: 32060757.

2. *Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C.T., Lordick F.* Gastric cancer. Lancet. 2020 Aug 29; 396(10251): 635–648. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5. PMID: 32861308.

3. *Marchet A., Mocellin S., Ambrosi A., et al.* The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series. Eur J Surg Oncol. 2008 Feb; 34(2): 159–165. Doi: 10.1016/j.ejso.2007.03.012. PMID: 17566691.

4. *Li W., Shao X., Ma F., Wang B., Xue L., Hu H., et al.* Total lymph node yield is associated with prolonged survival after neoadjuvant chemotherapy in ypN0 gastric cancer patients. Oncol Res Treat. 2023; 46(7–8): 287–295. Doi: 10.1159/000531436. PMID: 37302386.

5. *Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al.* Perioperative chemotherapy with FLOT versus ECF/ECX in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11; 393(10184): 1948–1957. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. PMID: 30982686.

6. *Wong J., Rahman S., Saeed N., Lin H.Y., Almhanna K., Shridhar R., Hoffe S., Meredith K.L.* Effect of body mass index in patients undergoing resection for gastric cancer: a single center US experience. J Gastrointest Surg. 2014 Mar; 18(3): 505–511. Doi: 10.1007/s11605-014-2455-y. PMID: 24443204.

7. *Ma S., Liu H., Ma F.H., Li Y., Jin P., Hu H.T., et al.* Low body mass index is an independent predictor of poor long-term prognosis among patients with resectable gastric cancer. World J Gastrointest Oncol. 2021 Mar 15; 13(3): 161–173. Doi: 10.4251/wjgo.v13.i3.161. PMID: 33738044.

8. *Shitara K., Rha S.Y., Wyrwicz L., et al.* KEYNOTE-585 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as perioperative therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: final analysis of the randomized, phase III KEYNOTE-585 study. J Clin Oncol. 2025; 43(29): 3152–3159. Doi: 10.1200/JCO-25-00486.

9. *Janjigian Y.Y., Al-Batran S.E., Wainberg Z.A., et al.* MATTERHORN Investigators. Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med. 2025; 393(3): 217–230. Doi: 10.1056/NEJMoa2503701. PMID: 40454643.

10. *Cats A., Jansen E.P.M., van Grieken N.C.T., Sikorska K., Lind P., Nordsmark M., et al.* Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 May; 19(5): 616–628. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3. PMID: 29650363.

11. *Leong T., Smithers B.M., Michael M., Haustermans K., Wong R., Gebski V., et al.* Preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. N Engl J Med. 2024; 391(19): 1810–1821. Doi: 10.1056/NEJMoa2405195.

12. *Kwon M., An M., Klempner S.J., Lee H., Kim K.M., Sa J.K., et al.* Determinants of response and intrinsic resistance to PD-1 blockade in microsatellite instability-high gastric cancer. Cancer Discov. 2021 Sep; 11(9): 2168–2185. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0219.

13. *André T., Tougeron D., Piessen G., de la Fouchardière C., Louvet C., Adenis A., et al.* Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study. J Clin Oncol. 2023 Jan 10; 41(2): 255–265. Doi: 10.1200/JCO.22.00686. PMID: 35969830.

14. *Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., et al.* Perioperative atezolizumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable esophagogastric adenocarcinoma: interim results from the randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial. J Clin Oncol. 2024; 42(4): 410–420. Doi: 10.1200/JCO.23.00975. PMID: 37963317.

15. *Zhang F., Chen H., Luo D., et al.* Lymphovascular or perineural invasion is associated with lymph node metastasis and survival outcomes in patients with gastric cancer. Cancer Med. 2023; 12(8): 9401–9408. Doi: 10.1002/cam4.5701.

16. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical practice guidelines. Gastric cancer. Version 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/. Accessed September 6, 2026. (In Russ.)].

17. [Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO). Practical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. Moscow; 2025. Available at: https://rosoncoweb.ru/. Accessed September 6, 2026. (In Russ.)].

18. [*Safronova E.V., et al.* Epidemiology and trends of gastric cancer incidence in the Russian Federation. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal. 2023; 12(4): 45–53. (In Russ.)].

19. [*Blokhin N.N., Grishina T.I., Zotova I.V., et al.* Modern approaches to drug treatment of gastric cancer. Onkologiya = Oncology. 2024; (6). (In Russ.)].

20. [*Ashrafyan L.A., Grishina T.I., editors.* Malignant tumors of the stomach: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russ.)].

21. Chen S., Zhao B.W., Li Y.F., Feng X.Y., Sun X.W., Li W., et al. The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: results of a study of 1,101 patients. PLoS One. 2012 Nov; 7(11): e49424. Doi: 10.1371/journal.pone.0049424. PMID: 23166665.

22. *Lee S.R., Kim H.O., Son B.H., Shin J.H., Yoo C.H.* Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in patients with gastric cancer. World J Surg. 2012 May; 36(5): 1096–1101. Doi: 10.1007/s00268-012-1520-5. PMID: 22382768.

23. *Mei D., Zhao B., Zhang J., Luo R., Lu H., Xu H., Huang B.* Impact of lymphovascular invasion on survival outcome in patients with gastric cancer. Am J Clin Pathol. 2020 Jun; 153(6): 833–841. Doi: 10.1093/ajcp/aqaa021. PMID: 32146483.

24. *Zhao B., Lv W., Mei D., Luo R., Bao S., Huang B., Lin J.* Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pathol. 2020 Sep; 73(9): 544–551. Doi: 10.1136/jclinpath-2019-206372. PMID: 31980559.

25. *Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., et al.* Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. J Clin Oncol. 2019 Dec 10; 37(35): 3392–3400. Doi: 10.1200/JCO.19.01124. PMID: 31513484.

26. *Chen J., Hong D., Zhai Y., Shen P.* Meta-analysis of associations between neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognosis of gastric cancer. World J Surg Oncol. 2015; 13: 122. Doi: 10.1186/s12957-015-0530-9. PMID: 25889889.

27. *Cao W., Yao X., Cen D., Zhi Y., Zhu N., Xu L.* The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio on overall survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2020; 20: 16. Doi: 10.1186/s12876-020-1167-x. PMID: 31959103.

© Н.А. Петров и др., 2026
УДК 616.24-006.6-089.82
ББК 55.694.123-589
DOI: 10.31917/2703397

ЧРЕСКОЖНАЯ КРИОАБЛЯЦИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЛЕГКИХ: МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А. Петров, Е.Г. Шачинов, О.В. Федун, А.И. Авраменко, Ю.В. Дурандина, В.В. Егоренков, В.М. Моисеенко

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

PERCUTANEOUS CRYOABLATION IN MALIGNANT LUNG TUMORS: MECHANISMS, CLINICAL OUTCOMES, AND LIMITATIONS OF THE METHOD. A LITERATURE REVIEW

Н.А. Петров
Врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
ORCID: 0009-0003-5903-4774.
Е.Г. Шачинов
Врач-хирург, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения.
ORCID: 0000-0002-3097-2252.
О.В. Федун
Врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.
А.И. Авраменко
Врач-рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.
Ю.В. Дурандина
Врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения.
В.В. Егоренков
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части.
В.М. Моисеенко
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.
N.A. Petrov
Surgeon of Department of Interventional Radiology.
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A, 68A.
E.G. Shachinov
Surgeon, Head of Department of Interventional Radiology.
O.V. Fedun
Surgeon of Department of Interventional Radiology.
A.I. Avramenko
Endovascular interventional radiologist of Department of Interventional Radiology.
Yu.V. Durandina
Surgeon of Department of Interventional Radiology.
V.V. Egorenkov
Deputy director for medical affairs.
V.M. Moiseyenko
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, honored physician of the Russian Federation, director, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Криоабляция является одним из перспективных малоинвазивных методов локального лечения злокачественных опухолей легких. В обзоре представлены современные данные о физических основах и биологических механизмах криоабляции, технических особенностях методики, а также ее клинической эффективности и безопасности. Проанализированы показатели общей выживаемости,

локального контроля опухоли и частоты осложнений при лечении первичных и метастатических опухолей легких. Показано, что криоабляция при благоприятном профиле безопасности обеспечивает результаты, сопоставимые с другими методами локального контроля. Обсуждены преимущества метода и существующие ограничения.

Ключевые слова: *криоабляция, злокачественные опухоли легких, немелко-клеточный рак легкого, метастазы в легкие, локальный контроль опухоли, чрескожная абляция, интервенционная онкология.*

Cryoablation is one of the promising minimally invasive methods for local treatment of malignant lung tumors. This review presents current data on the physical principles and biological mechanisms of cryoablation, the technical aspects of the procedure, as well as its clinical effectiveness and safety. Indicators of overall survival, local tumor control, and complication rates in the treatment of primary and metastatic lung tumors are analyzed. Cryoablation is shown to provide outcomes comparable to other local treatment modalities with a favorable safety profile. The advantages of the method and its existing limitations are discussed.

Key words: *cryoablation, malignant lung tumors, non-small cell lung cancer, lung metastases, local tumor control, percutaneous ablation, interventional oncology.*

Введение

Злокачественные новообразования легких, включающие и первичную карциному, и метастатическое поражение легочной ткани, представляют собой значимую проблему современной онкологии. По данным мировой статистики 2022 г., первичный рак легкого был причиной 18,7% летальных исходов от злокачественных новообразований, а новых случаев этого заболевания было зарегистрировано около 2,5 млн [1, 2]. В то же время легкие – это частая мишень для гематогенного метастазирования: в частности, для колоректального, почечно-клеточного рака, карциномы молочной железы, поджелудочной железы и саркомы мягких тканей [3–7]. У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой метастазы в легкие ассоциированы с крайне неблагоприятным прогнозом: показатели одногодичной, трех- и пятилетней общей выживаемости составляют 12,8%, 4,0% и 1,6% соответственно [8].

При диссеминированном опухолевом процессе, к которому относятся распространенный рак легкого и множественные метастазы, основой лечения остается системная терапия [9]. Однако в ряде ситуаций именно достижение устойчивого локального контроля приобретает принципиальное значение, позволяющее значительно увеличить выживаемость. Прежде всего это касается пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) или ограниченным метастатическим поражением [10–17]. Отдельного внимания заслуживает феномен олигопрогрессирования, наблюдаемый в ходе системной терапии, когда на фоне контроля большинства очагов происходит избирательный рост одного или нескольких метастазов [10, 18]. В подобных случаях локальное вмешательство позволяет воздействовать на прогрессирующий очаг без изменения линии системного лечения.

Резекционное вмешательство по-прежнему рассматривается как основной метод достижения локального контроля [11–14]. Однако резекция нередко ограничена такими факторами, как тяжелый коморбидный фон, сниженный дыхательный резерв, пожилой возраст [18–20].

Данные ограничения привели к активному внедрению альтернативных методов локального воздействия на опухолевые очаги. Наибольшее распространение среди них получила стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) [21, 22]. Универсальность этого метода остается предметом обсуждения: использование СТЛТ ограничивается многими факторами – от биологических особенностей опухолей до их размера и локализации [23].

Ограничения резекции и СТЛТ создают нишу для чрескожных абляционных технологий. Эти методики основаны на локальном разрушении патологической ткани посредством направленного физического воздействия.

Абляционные методики характеризуются рядом преимуществ. К ним относятся минимальная травматичность и инвазивность вмешательства с ускоренным восстановлением пациента и соответствующим уменьшением затрат на его лечение, низкая частота периоперационных осложнений и низкий уровень летальности, низкое влияние на дыхательную функцию, а также возможность повторного выполнения процедуры при локальном рецидиве или появлении новых очагов. Важным аспектом является и хорошая переносимость лечения у пациентов с выраженной сопутствующей патологией и ограниченными функциональными резервами [11, 24–26].

К числу наиболее распространенных чрескожных абляционных методов лечения злокачественных опухолей легкого относятся радиочастотная и микроволновая абляции, а также криоабляция. Все они основаны на локальном разрушении опухолевой ткани посредством воздействия экстремальных температур, однако реализуют этот эффект различными физическими механизмами. Радиочастотная и микроволновая абляции относятся к гипертермическим технологиям, обеспечивающим деструкцию за счет нагревания тканей, тогда как криоабляция представляет собой гипотермический метод, при котором цитотоксическое воздействие достигается посредством сверхнизких температур [17, 27].

В последние годы клиническое применение криоабляции все увеличивается, растет и научный интерес к ее возможностям. Это обуславливает необходимость систематизации накопленных данных и комплексной оценки метода. Целью настоящего обзора является комплексная характеристика криоабляции злокачественных опухолей легкого – от физико-биологических механизмов действия и особенностей методики до анализа ее клинической эффективности, безопасности и факторов, определяющих результаты лечения.

Общее описание методики криоабляции

Развитие метода

Истоки криоабляции восходят к использованию холода при лечении ран и переломов, которое практиковалось уже за 3000 лет до н.э., а задокументирован этот метод был в 1845 г., когда английский врач Джеймс Арнотт применил его при опухолях молочной железы и матки [28]. В 1970-е гг. криодеструкцию с использованием систем с жидким азотом стали применять и при опухолях предстательной железы [15]. Существенный прогресс был достигнут в 1990-е гг., когда на фоне развития методов лучевой диагностики в практику вошел эффект Джоуля – Томсона: снижение температуры тканей при переходе газа из зоны высокого давления в зону низкого давления [26, 29]. В последующие десятилетия интерес к методу неуклонно возрастал: библиометрический анализ показал значительное увеличение числа научных публикаций по криоабляции в онкологии за первую четверть XXI в. [26].

Физические принципы

В настоящее время криоабляция представляет собой воздействие на ткань с помощью криозондов – специальных игл, через которые подается криоагент. Наиболее распространены аргон-гелиевые системы, в которых используется эффект Джоуля – Томпсона: аргон под высоким давлением подается в расширительную камеру на дистальном конце зонда, где при быстром расширении газа происходит резкое охлаждение. В результате вокруг формируется «ледяной шар». Для активного оттаивания тканей применяется гелий, обладающий противоположным эффектом при расширении [29]. В системах, работающих на жидком азоте, охлаждение достигается за счет испарения хладагента [19].

Физиологическая основа

Физиологическая основа криоабляции заключается в сочетании прямого и опосредованного повреждения тканей. При снижении температуры ниже точки замерзания формируются кристаллы льда, что приводит к росту концентрации электролитов и смещению осмотического баланса внутри и вне клеток. Внеклеточная кристаллизация вызывает дегидратацию клеток [30–32]. Внутриклеточная кристаллизация способствует избыточному поступлению воды внутрь клетки, что разрушает клеточные мембраны и приводит к некрозу [33, 34]. В литературе нет единого мнения о ведущем механизме клеточной гибели: одни авторы подчеркивают решающую роль внутриклеточной кристаллизации, другие указывают на значимость внеклеточных изменений и осмотического дисбаланса [24]. Наиболее вероятно, что оба процесса взаимосвязаны, причем их участие зависит от глубины и скорости охлаждения, а также от особенностей ткани и микроокружения опухоли.

Экстремальное охлаждение сопровождается нарушением структуры белков и потерей их функций (в т.ч. ферментов и рецепторов), что вносит свой вклад в необратимое повреждение клеток в зоне воздействия холода [35]. Существенную роль играет и повреждение микроциркуляторного русла. Кристаллизация жидкости и отек тканей вызывают стаз и тромбоз мелких сосудов, что приводит к ишемии и некрозу в зоне абляции [33, 36]. Дополнительным следствием криоабляции является высвобождение внутриклеточного содержимого и так называемых молекулярных паттернов, связанных с повреждением (damage-associated molecular patterns; DAMPs). Эти молекулы распознаются антигенпрезентирующими клетками и запускают каскад иммунного ответа [24, 33].

В периферических отделах «ледяного шара», где температура выше, чем в центральной зоне, клеточная гибель реализуется преимущественно через апоптоз, индуцированный гипоксией, ацидозом и энергетическим дефицитом [37]. Ключевое повреждающее воздействие в этой зоне направлено на микроокружение опухоли: повреждение фибробластов и эндотелиальных клеток приводит к нарушению трофики и архитектоники опухолевой ткани. Нарушается работа иммуносупрессивных Т-регуляторных лимфоцитов, что делает опухоль более уязвимой [38, 39]. Холод также индуцирует и митохондриальную дисфункцию с активацией проапоптотического белка Bax [24]. Однако апоптотический механизм клеточной гибели сопряжен с сохранением структуры клеточных мембран, что препятствует высвобождению внутриклеточных антигенов и сигналов повреждения, необходимых для индукции иммунного ответа. Более того – согласно некоторым экспериментальным данным, апоптоз рассматривается как процесс с потенциальным иммуносупрессивным эффектом [36, 40].

Особенности метода и предпосылки внедрения в практику

Среди различных абляционных технологий криоабляция обладает рядом существенных преимуществ.

Прежде всего речь идет о безопасности. Методу свойственны достоинства, общие для всех видов чрескожной абляции. Но дополнительные био-

физические особенности криоабляции позволяют рассматривать ее как наиболее безопасный метод [10, 11, 17, 24, 26, 29, 41–43]. В условиях замораживания частично сохраняется тканевая архитектоника: структурные белки, в т. ч. коллаген, а также элементы стромы подвергаются меньшему разрушению по сравнению с гипертермическими методами [24]. В перифокальной зоне чаще сохраняются сосудисто-альвеолярные структуры нормальной паренхимы, что дополнительно снижает риск функционально значимого повреждения тканей.

Эти особенности определяют преимущества криоабляции при лечении центрально расположенных очагов, когда органосохраняющая резекция может быть технически затруднена или сопряжена с необходимостью пневмонэктомии, а альтернативные методы локального контроля сопровождаются более высоким риском осложнений [10, 13, 44].

Кроме того, при поверхностных образованиях криоабляция ассоциируется с меньшей частотой осложнений, тогда как гипертермические технологии связаны с повышенным риском бронхоплевральной фистулы и переломов ребер [17, 24, 25, 45].

Вторым значимым преимуществом криоабляции является анальгезирующий эффект холода. Снижение чувствительности тканей в зоне воздействия повышает переносимость вмешательства и в ряде случаев позволяет выполнять процедуру под местной анестезией [25, 26, 42, 46], что приобретает дополнительное значение при локализации очагов вблизи межреберных нервов. В условиях гипотермического воздействия болевая импульсация в зоне абляции снижается, что приводит к меньшей выраженности интра- и послеоперационного болевого синдрома по сравнению с гипертермическими методами [11].

Третьим важным преимуществом криоабляции является высокое качество визуального контроля зоны воздействия. В процессе замораживания на компьютерных томограммах четко определяется формирующаяся зона по типу «матового стекла», отражающая распространение холодового фронта и предполагаемые границы абляции [18, 47, 48]. Возможность динамической оценки размеров и конфигурации ледяного шара повышает предсказуемость вмешательства и позволяет своевременно корректировать параметры экспозиции. Показано, что адекватный визуальный контроль ассоциирован со снижением частоты местных рецидивов [43, 49]. Это преимущество приобретает особое значение при лечении крупных и центрально расположенных опухолей, где точное соблюдение безопасного края абляции критично для достижения радикального локального контроля и минимизации повреждения окружающих структур [11].

Четвертым принципиальным преимуществом криоабляции является ее потенциальное иммуномодулирующее действие. Разрушение опухолевой ткани при контролируемом холодовом некрозе сопровождается высвобождением внутриклеточных антигенов с сохранением их структурной целостности, что способствует активации противоопухолевого иммунного ответа. Данный феномен неоднократно продемонстрирован в доклинических исследованиях [15, 40, 50–55]. Сохранность антигенной структуры отличает гипотермическое воздействие от ряда гипертермических методов и рассматривается как возможный механизм усиления иммуногенности опухолевого материала. Это создает предпосылки для синергии криоабляции с современными методами иммунотерапии [26, 51, 56–58]. Особую значимость такой комбинированный подход приобретает при распространенных формах злокачественных новообразований, где локальное разрушение опухоли может выполнять роль триггера системного противоопухолевого ответа и усиливать эффект системного лечения [59].

Таким образом, криоабляция занимает все более значительное место среди методов локального лечения злокачественных новообразований легких. Ограниченная применимость резекции и радиотерапевтического подхода обусловили расширение ее клинического использования как малоинвазивного и потенциально более щадящего варианта локального контроля. Биофизические особенности холодового воздействия формируют ряд отличительных характеристик метода, включая сохранение тканевой архитектоники, выраженный анальгезирующий эффект, высокую предсказуемость зоны абляции и возможную иммуномодулирующую активность. Эти свойства определяют интерес к криоабляции в качестве самостоятельной технологии и компонента комбинированного лечения.

Результаты криоабляции в лечении злокачественных опухолей легких

Оценка эффективности и безопасности криоабляции невозможна без анализа ее клинических результатов – как непосредственных, так и отдаленных. В настоящем обзоре будут проанализированы данные по общей и безрецидивной или беспрогрессивной выживаемости, а также по осложнениям. Для сравнения с альтернативными методами локального контроля будут использованы результаты исследований, подробно рассмотренных в ранее опубликованном обзоре литературы того же авторского коллектива [60].

Следует отметить, что настоящем обзоре учитывались только те работы, в которых показатели ОВ анализировались раздельно – для пациентов с НМРЛ и для больных с легочными метастазами, в то время как в ряде иных исследований в рамках одной когорты объединялись пациенты с НМРЛ и метастатическим поражением легких. Подобная неоднородность выборок приводила к усреднению показателей выживаемости и снижала корректность сравнительного анализа.

Также в публикациях нередко не указывался конкретный клинический сценарий вмешательства – олигометастатическая болезнь или олигопрогрессирование на фоне системной терапии. Тем не менее контекст большинства исследований позволяет предположить, что основным показанием являлось именно олигометастатическое поражение легких.

Общая выживаемость

Одним из ключевых показателей результативности лечения остается общая выживаемость. Сводные данные, отражающие показатели ОВ после криоабляции злокачественных опухолей легких, представлены в таблице 1.

Таким образом, общая выживаемость пациентов после криоабляции опухолей легких при НМРЛ I стадии составляет 89,4–100% в течение одного года, 63,0–78,1% в течение трех лет, а пятилетняя достигает 67,8% при медиане в 43 мес. При метастатическом поражении легких криоабляция позволяет добиться однолетней ОВ на уровне 97,5–97,6%, тогда как трех- и пятилетняя ОВ составляют 63,2% и 46,7% соответственно.

В сравнении с результатами альтернативных методов локального контроля, подробно рассмотренными ранее, криоабляция демонстрирует сопоставимые показатели ОВ [60]. Однако при ранних стадиях НМРЛ интерпретация этих результатов пока ограничена преимущественно ретроспективным дизайном имеющихся публикаций и небольшим объемом выборок.

Безрецидивная выживаемость и выживаемость без прогрессирования

У пациентов с ранними стадиями НМРЛ показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) после криоабляции остаются высокими. Так, в зависимости от размеров опухоли трехлетняя БРВ колебалась от 53 до 97% [19]. Что касается пациентов с олигометастатическим поражением легких, то данные о выживаемости без прогрессирования этой категории больных отсутствуют в доступной литературе.

Локальный контроль опухоли

Одной из ключевых конечных точек при оценке эффективности лечения является локальный контроль, определяемый как отсутствие признаков местного прогрессирования в зоне воздействия. В ряде исследований данный показатель рассчитывался на уровне пациента – исходя из того, возникла ли локальная прогрессия хотя бы одного очага. Но более обоснованной при анализе эффективности локальных вмешательств представляется оценка контроля на уровне каждого отдельного образования. Поскольку выполняется абляция определенного очага, а биологические характеристики и технические условия воздействия могут различаться даже у одного пациента, исходы лечения отдельных опухолей способны существенно варьировать. В связи с этим в настоящем обзоре показатели локального контроля представлены преимущественно в аспекте отдельных очагов.

Анализ доступных публикаций позволяет обобщить следующие показатели локального контроля, представленных в таблице 2.

Таким образом, уровень локального контроля после криоабляции опухолей легких в смешанных когортах пациентов составил 56,0–86,2% в течение одного года, 34,0–77,0% в течение двух лет и 26,0–74,0% в течение трех лет при медиане времени до местного прогрессирования в 14 мес. При оценке технической эффективности, то есть локального контроля исключительно при достигнутом техническом успехе процедуры, этот показатель в первый год достигал 91,4%. Результаты локального контроля оказались ожидаемо выше в группе пациентов с НМРЛ в сравнении с метастатическим поражением.

Таблица 1.

Показатели общей выживаемости после чрескожной криоабляции по поводу первичных и вторичных злокачественных новообразований легких

Источник	Год	Показание к КА	Вид исследования	Количество пациентов	Одно-летняя ОВ, %	Трехлетняя ОВ, %	Пятилетняя ОВ, %	Медиана ОВ, месяцы
Moore W., et al. [62]	2015	НМРЛ I ст.	Ретроспективное Одноцентровое	45	89,4	78,1	67,8	НД
McDevitt J., et al. [63]	2016	НМРЛ I ст.	Ретроспективное Одноцентровое	19	100,0	63,0	НД	43
Callstrom M., et al. [17]	2020	Метастазы	Проспективное Много-центровое	128	97,6	НД	НД	НД
de Baère T., et al. [61]	2021	Метастазы	Проспективное Много-центровое	40	97,5	63,2	46,7	НД

Примечание. НД – нет данных.

Таблица 2.

Уровень локального контроля после чрескожной криоабляции по поводу первичных и вторичных злокачественных новообразований легких

Источник	Год	Показание к КА	Вид исследования	Количество пациентов	Отсутствие МП в течение года, %	Отсутствие МП в течение 2 лет, %	Отсутствие МП в течение 3 лет, %	Отсутствие МП в течение 5 лет, %	Медиана времени до МП, месяцы
Callstrom M., et al. [17]	2020	Метастазы	Проспективное Много-центровое	128	85,1 (после 1 сеанса) 91,1 (после повтора)	77,2 (после 1 сеанса) 84,4 (после повтора)	НД	НД	НД
de Baère T., et al. [61]	2021	Метастазы	Проспективное Много-центровое	40	НД	НД	87,9	79,2	НД
Lin W., et al. [18]	2023	Смешанная когорта	Ретроспектив-ное Одноцентровое	41	86,2	77,0	74,0	НД	НД
Yashiro H., et al. [64]	2013	Смешанная когорта	Ретроспектив-ное Одноцентровое	71	80,4 ТЭ: 91,4	69,0 ТЭ: 83,0	67,7 ТЭ: 83,0	НД	НД
McDevitt J., et al. [63]	2016	Смешанная когорта	Ретроспектив-ное Одноцентровое	42	56,0 НМРЛ – 71,0 Метастазы – 41,0	34,0 НМРЛ - 52	26,0 НМРЛ – 37,0 Метастазы – 23,0	НД	14,0 НМРЛ – 16,0 Метастазы – 10,0

Примечание. МП – местное прогрессирование, ТЭ – техническая эффективность, НД – нет данных.

Показатели локального контроля в основном демонстрируют сопоставимые результаты с СТЛТ и другими видами чрескожной абляции.

Осложнения

Перед тем, как приступить к анализу безопасности криоабляции, целесообразно хотя бы кратко перечислить подходы к классификации осложнений интервенционных вмешательств. В клинических исследованиях наиболее широко применяются система CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) и классификация, предложенная Society of Interventional Radiology (SIR). Согласно шкале CTCAE, осложнения подразделяются на пять степеней тяжести: I–II – легкие и умеренные нежелательные явления; III – тяжелые события, требующие госпитализации или инвазивного вмешательства; IV – жизнеугрожающие состояния; V – летальные исходы [65].

Классификация SIR основывается на разделении неблагоприятных событий на «легкие» – классы A–B, которые не оказывают существенного влияния на прогноз и, как правило, не требуют коррекции лечения, – и «тяжелые»: классы C–D, сопровождающиеся необходимостью дополнительного лечения, инвазивных процедур, удлинением госпитализации, инвалидизацией либо угрозой для жизни. По тяжести все это сопоставимо с III–IV степенями по CTCAE [66].

В большинстве публикаций, посвященных криоабляции опухолей легких, авторы, как правило, приводят данные о тяжелых осложнениях, тогда как суммарная частота всех нежелательных явлений указывается редко. Очевидно, это связано с тем, что легкие осложнения (например, реактивный плевральный выпот или альвеолярное кровоизлияние), носят самоограничивающийся характер и не оказывают значимого влияния на инвалидизацию и качество жизни пациента.

Наиболее распространенным из клинически значимых осложнений криоабляции опухолей легких является пневмоторакс. Его частота, по данным различных исследований, варьирует от 33,9% до 61,7%. Однако необходимость активного дренирования плевральной полости возникает значительно реже – в пределах 11,1–26,0% случаев [11, 18, 45, 62, 67, 68].

Анализ геморрагических осложнений после криоабляции осложняется отсутствием единообразной терминологии в опубликованных исследованиях. Различные авторы используют схожие, но не всегда тождественные понятия – «плевральный выпот», «геморрагические осложнения», «внутрилегочное кровотечение», – при этом границы между ними часто размыты. К тому же под «геморрагическими осложнениями» в разных публикациях иной раз объединяются клинически разнородные состояния – гемоторакс, внутрилегочное кровотечение, кровохарканье

(гемоптизис). Подобное толкование объединяет события с различным патогенезом, степенью клинической значимости и тактикой ведения, что затрудняет сравнительный анализ данных.

Так, термин *«выпот»* (pleural effusion) может включать как воспалительный (экссудативный), так и геморрагический характер жидкости в плевральной полости. Воспалительный (серозный) выпот, как правило, не относится к истинным геморрагическим осложнениям и нередко рассматривается как транзиторная реактивная реакция на вмешательство, не требующая специфического лечения. После криоабляции плевральный выпот (гидроторакс) регистрируется у 25,6–70,5% пациентов и обычно носит реактивный характер, что не предполагает активного лечебного вмешательства. [11, 45].

Гемоптизис отмечается в 12,9–40,0% наблюдений, однако, по данным большинства исследований, эпизоды кровохарканья обычно также имеют ограниченную выраженность и не требуют специфической терапии [18, 45, 62, 68].

Частота тяжелых осложнений после криоабляции варьирует в пределах 1,0–6,4%. К редким, но потенциально жизнеугрожающим событиям относятся воздушная эмболия и массивное кровохарканье, описанные в единичных случаях. Вместе с тем в анализируемых исследованиях летальные исходы, непосредственно связанные с процедурой, не зарегистрированы [11, 17, 19, 45, 61, 62]. Сводные данные, характеризующие профиль безопасности криоабляции при злокачественных опухолях легких, представлены в таблице 3.

Таким образом, результаты применения криоабляции демонстрируют высокий профиль ее безопасности по сравнению как с резекционными вмешательствами, так и с СТЛТ, а также с другими чрескожными абляционными методами.

Ограничения метода

Несмотря на все вышеперечисленные преимущества, в настоящее время широкое внедрение криоабляции в клиническую практику ограничивается рядом факторов.

Таблица 3.

Уровень неблагоприятных событий после чрескожной криоабляции по поводу первичных и вторичных злокачественных новообразований легких

Источник	Год	Вид исследования	Количество пациентов	Доля тяжелых осложнений, %	Система градации тяжести неблагоприятных событий	Доля пневмоторакса, %	Доля плевральных выпотов, %	Доля гемоптизиса, %	Частота дренирования, %	Другие осложнения
Callstrom M., et al. [17]	2020	Проспективное Многоцентровое	128	6,2	CTCAE ≥ 3	НД	НД	НД	26,0	Единичный случай воздушной эмболии (grade 4)
de Baère T., et al [61]	2021	Проспективное Многоцентровое	40	4,2	CTCAE ≥ 3	НД	НД	НД	НД	НД
Kim D., et al. [11]	2024	Ретроспективное Одноцентровое	59	3,0	SIR ≥ C	49,4	25,6	НД	12,8	НД
Lin W., et al. [18]	2023	Ретроспективное Одноцентровое	41	НД	НД	52,0	НД	12,9	11,3	НД
Nomori H., et al. [19]	2020	Ретроспективное Одноцентровое	101	1,0	НД	НД	НД	НД	24,0	1 случай пневмонии
Das S., et al. [68]	2019	Ретроспективное Одноцентровое	45	НД	НД	37,8	НД	24,4	11,1	НД
Lyons G., et al. [67]	2018	Ретроспективное Одноцентровое	42	НД	НД	33,9	НД	НД	12,5	НД
Moore W., et al. [62]	2015	Ретроспективное Одноцентровое	45	6,4	SIR ≥ C	51,0	НД	40,0	14,9	НД
Inoue M., et al. [45]	2012	Ретроспективное Одноцентровое	117	1,6 (2 плевродеза при рефрактерном пневмотораксе + 1 эмпиема)	CTCAE ≥ 3	61,7	70,5	36,8	19,3	1 повреждение диафрагмального нерва, 1 эмпиема

Примечание. НД – нет данных.

По сравнению с гипертермическими методами криоабляция характеризуется большей продолжительностью процедуры, что может иметь немаловажное значение, особенно при множественных или крупных опухолевых очагах [29]. Ведь это потенциально повышает требования к анестезиологическому обеспечению и ресурсам операционной.

Существенной проблемой остается и риск недостижения цитотоксических температур в периферической зоне абляции, что может приводить к неполному разрушению опухолевых клеток [69]. Преобладание апоптоза принципиально меняет биологический эффект вмешательства: при сохранении целостности клеточной мембраны не происходит высвобождения внутриклеточных антигенов и сигналов повреждения, способных индуцировать противоопухолевый ответ. И напротив, апоптотическая гибель может сопровождаться иммуносупрессией [36, 40]. С учетом данных механизмов представляется целесообразным стремиться к формированию некроза при одновременном сокращении объема периферической апоптотической зоны [40].

Далее по сравнению с гипертермическими методами криоабляция чаще сопровождается развитием выраженного периабляционного отека, геморрагической инфильтрации паренхимы и плеврального выпота. Геморрагические осложнения и гидроторакс остаются одними из наиболее частых клинически значимых неблагоприятных событий при применении данного метода. Одним из объяснений этого является отсутствие термического эффекта коагуляции сосудов в зоне воздействия. В отличие от гипертермической абляции, при которой происходит каутеризация сосудистых структур, при холодовом разрушении тканей сохраняется риск внутрилегочного кровотечения и формирования гемоторакса [25, 41, 70].

Отдельного рассмотрения требует проблема визуализации зоны абляции. Как уже было отмечено, несмотря на четкую визуализацию формирующегося ледяного шара при компьютерной томографии, точная температурная стратификация внутри него остается недостижимой. Радиологическая граница зоны замораживания не позволяет достоверно определить распределение изотерм и, соответственно, гарантировать достижение цитотоксических температур во всех ее участках. Для решения этой проблемы сегодня рассматриваются несколько подходов, каждый из которых обладает своей спецификой. Использование мониторинга с помощью магнитно-резонансной томографии позволяет точнее и к тому же неинвазивно измерять температуру в режиме реального времени, однако применение этого метода именно для легких затруднено, так как воздух создает помехи для сигнала этой модальности. Это крайне усложняет получение качественного изображения и точных данных о температуре. Постоянные дыхательные движения пациента создают артефакты, которые мешают точному расчету температурных карт. Определить распространение температурного градиента врачу могло бы помочь математическое моделирование, но его точность часто снижается из-за индивидуальных характеристик кровотока. Их необходимо учитывать, хотя это очень сложно – особенно вблизи крупных сосудов, которые могут «нагревать» ткань и менять форму зоны замораживания. Кроме того, исследования показали, что математическое моделирование при криоабляции легочной ткани в принципе отличается меньшей точноостью, нежели при криоабляции других органов [31]. Установка точечных датчиков-термопар обеспечивает прямой контроль температуры, но дает информацию лишь о каком-либо конкретном месте, не позволяя судить о состоянии всей зоны вмешательства [71]. Также отметим, что широкое внедрение инвазивной термометрии в торакальной онкологии лимитировано спецификой легочной ткани. Высокая воздушность паренхимы и ее уязвимость к механическим повреждениям при установке термопар сопряжены с повышением риска развития ятрогенного пневмоторакса, что ограничивает рутинное применение данного метода. Таким образом, хотя данные инструменты и помогают снизить вероятность сохранения жизнеспособных участков опухоли, технические сложности и объективные ограничения пока не позволяют сделать их применение стандартным для каждой операции.

С позиций же доказательной медицины применение криоабляции при злокачественных опухолях легких остается ограниченным вследствие дефицита высококачественных сравнительных исследований. Проспективные рандомизированные работы, сопоставляющие криоабляцию с другими абляционными технологиями, стереотаксической лучевой терапией или хирургическим лечением, в настоящее время отсутствуют, что существенно осложняет формирование четких и обоснованных клинических рекомендаций [22].

Заключение

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что криоабляция обеспечивает у пациентов с метастатическим поражением легких и НМРЛ показатели общей выживаемости, сопоставимые с альтернативными локальными методами. Показатели безрецидивной выживаемости остаются сравнительно высокими при лечении ранних стадий НМРЛ. В целом накопленные данные подтверждают способность метода обеспечивать устойчивый локальный контроль опухолевых образований легких.

Криоабляция также характеризуется высоким уровнем безопасности. Несмотря на высокую частоту радиологических изменений в раннем послеоперационном периоде, большинство неблагоприятных явлений имеют ограниченный характер, не требуют активного вмешательства, либо купируются мало-

инвазивными или неинвазивными мерами. Частота тяжелых осложнений остается низкой.

Вместе с тем дальнейшее совершенствование метода требует систематического анализа факторов, влияющих на онкологические и функциональные результаты лечения. Выделение клинических и технических предикторов эффективности позволит оптимизировать параметры вмешательства и сформировать стандартизированные условия проведения криоабляции, направленные на достижение максимального противоопухолевого эффекта при минимальном риске осложнений.

Список литературы

1. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.

2. *Alzubaidi S.J., Liou H., Saini G., Segaran N., Kriegshauser S., Naidu S.G., Patel I.J., Oklu R.* Percutaneous Image-Guided Ablation of Lung Tumors // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, № 24. – P. 5783.

3. Chen *H., Stoltzfus K.C., Lehrer E.J., Horn S.R., Siva S., Trifiletti D.M., Meng M.B., Verma V., Louie A.V., Zaorsky N.G.* The Epidemiology of Lung Metastases // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 723396.

4. *Antonoff M.B., Sofocleous C.T., Callstrom M.R., Nguyen Q.N.* The roles of surgery, stereotactic radiation, and ablation for treatment of pulmonary metastases // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2022. – Vol. 163, № 2. – P. 495–502.

5. *Jördens M.S., Labuhn S., Luedde T., Hoyer L., Kostev K., Loosen S.H., Roderburg C.* Prevalence of Lung Metastases among 19,321 Metastatic Colorectal Cancer Patients in Eight Countries of Europe and Asia // Curr Oncol. – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 5035–5040.

6. *Wang J., Li S., Liu Y., Zhang C., Li H., Lai B.* Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis // Cancer Med. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 361–373.

7. *Gerratana L., Fanotto V., Bonotto M., Bolzonello S., Minisini A.M., Fasola G., Puglisi F.* Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer // Clin Exp Metastasis. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 125–133.

8. *Wu C., Ren X., Zhang Q.* Incidence, risk factors, and prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma and lung metastasis: a population-based study // Cancer Manag Res. – 2019. – Vol. 11. – P. 2759–2768.

9. *Cervantes A., Adam R., Roselló S., Arnold D., Normanno N., Taïeb J., Seligmann J., De Baere T., Osterlund P., Yoshino T., Martinelli E.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 10–32.

10. *Bourgouin P.P., Wrobel M.M., Mercaldo N.D., Murphy M.C., Leppelmann K.S., Levesque V.M., Muniappan A., Silverman S.G., Shepard J.O., Shyn P.B., Fintelmann F.J.* Comparison of Percutaneous Image-Guided Microwave Ablation and Cryoablation for Sarcoma Lung Metastases: A 10-Year Experience // AJR Am J Roentgenol. – 2022. – Vol. 218, № 3. – P. 494–504.

11. *Kim D.H., Lamba A., Lee S., Sayre J., Abtin F., Genshaft S., Quirk M., Suh R.D.* Safety and Effectiveness of Track Cauterization for Lung Cryoablation // J Vasc Interv Radiol. – 2024. – Vol. 35, № 8. – P. 1168–1175.

12. *Quirk M.T., Lee S., Murali N., Genshaft S., Abtin F., Suh R.* Alternatives to Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Thermal Ablation // Clin Chest Med. – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 197–210.

13. *Abtin F., De Baere T., Dupuy D.E., Genshaft S., Healey T., Khan S., Suh R.* Updates on Current Role and Practice of Lung Ablation // J Thorac Imaging. – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 266–277.

14. *Tafti B.A., Genshaft S., Suh R., Abtin F.* Lung Ablation: Indications and Techniques // Semin Intervent Radiol. – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 163–175.

15. *Duan H., Yang L., Fang X., Yan S., Cao Y., Qiao B., Zhou T., Hu K.* Cryoablation plus chemotherapy regimen enhance anti-tumor immune response in a mouse model of Lewis lung cancer // Int J Hyperthermia. – 2024. – Vol. 41, № 1. – P. 2415365.

16. *Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., Collette L., Dekker A., deSouza N.M., Dingemans A.C., Fournier B., Hurkmans C., Lecouvet F.E., Meattini I., Méndez Romero A., Ricardi U., Russell N.S., Schanne D.H., Scorsetti M., Tombal B., Verellen D., Verfaillie C., Ost P.* Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. e18–e28.

17. *Callstrom M.R., Woodrum D.A., Nichols F.C., Palussiere J., Buy X., Suh R.D., Abtin F.G., Pua B.B., Madoff D.C., Bagla S.L., Papadouris D.C., Fernando H.C., Dupuy D.E., Healey T.T., Moore W.H., Bilfinger T.V., Solomon S.B., Yarmohammadi H., Krebs H.J., Fulp C.J., Hakime A., Tselikas L., de Baere T.* Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE) // J Thorac Oncol. – 2020. – Vol. 15, № 7. – P. 1200–1209.

18. *Lin W.C., Chen P.J., Yim S., Wang H.H., Liao P.A., Tai C.Y., Yen M.H.* The safety and response of CT guided percutaneous cryoablation for lung nodules by 17-gauge needles // BMC Med Imaging. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 151.

19. *Nomori H., Yamazaki I., Shiraishi A., Adachi T., Kanno M.* Cryoablation for T1N0M0 non-small cell lung cancer using liquid nitrogen // Eur J Radiol. – 2020. – Vol. 133. – P. 109334.

20. *Jamil A., Kasi A.* Lung Metastasis. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553111/ (дата обращения: 10.12.2025).

21. *Onishi H., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Fujino M., Gomi K., Niibe Y., Karasawa K., Hayakawa K., Takai Y., Kimura T., Takeda A., Ouchi A., Hareyama M., Kokubo M., Hara R., Itami J., Yamada K., Araki T.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study // J Thorac Oncol. – 2007. – Vol. 2, № 7. – P. S94–S100.

22. *Venturini M., Cariati M., Marra P., Masala S., Pereira P.L., Carrafiello G.* CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Primary and Secondary Lung Tumours // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2020. – Vol. 43, № 5. – P. 667–683.

23. *Binkley M.S., Trakul N., Jacobs L.R., von Eyben R., Le Q.T., Maxim P.G., Loo B.W., Shultz D.B., Diehn M.* Colorectal Histology Is Associated With an Increased Risk of Local Failure in Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2015. – Vol. 92, № 5. – P. 1044–1052.

24. *Kwak K., Yu B., Lewandowski R.J., Kim D.H.* Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation // Theranostics. – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 2175–2204.

25. *Najafi A., Baere T., Madani K., Al-Ahmar M., Roux C., Delpla A., Deschamps F., Tselikas L.* Lung Ablation – How I Do It // Tech Vasc Interv Radiol. – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 100673.

26. *Liu H., Song C., Zhang B., Luo R., Yang J.* Research trends and areas of focus on cryoablation and oncology: A bibliometric analysis from 2001 to 2020 // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101, № 52. – P. e32513.

27. *Lencioni R., Crocetti L., Cioni R., Suh R., Glenn D., Regge D., Helmberger T., Gillams A.R., Frilling A., Ambrogi M., Bartolozzi C., Mussi A.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study) // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9, № 7. – P. 621–628.

28. *Arnott J.* Practical Illustrations of the Remedial Efficacy of a Very Low or Anæsthetic Temperature in Cancer // West J Med Surg. – 1851. – Vol. 7, № 2. – P. 154–160.

29. *Tian Y., Qi X., Jiang X., Shang L., Xu K., Shao H.* Cryoablation and immune synergistic effect for lung cancer: A review // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 950921.

30. *Condino S., Cutolo F., Cattari N., Colangeli S., Parchi P.D., Piazza R., Ruinato A.D., Capanna R., Ferrari V.* Hybrid Simulation and Planning Platform for Cryosurgery with Microsoft HoloLens // Sensors (Basel). – 2021. – Vol. 21, № 13. – P. 4450.

31. *Rieder C., Schwenke M., Pätz T., Georgii J., Ballhausen H., Schwen L.O., Haase S., Preusser T.* Evaluation of a numerical simulation for cryoablation – comparison with bench data, clinical kidney and lung cases // Int J Hyperthermia. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 1268–1278.

32. *Kumar A., Kumar S., Katiyar V.K., Telles S.* Dual phase lag bio-heat transfer during cryosurgery of lung cancer: Comparison of three heat transfer models // J Therm Biol. – 2017. – Vol. 69. – P. 228–237.

33. *Baust J.G., Snyder K.K., Santucci K.L., Robilotto A.T., Van Buskirk R.G., Baust J.M.* Cryoablation: physical and molecular basis with putative immunological consequences // Int J Hyperthermia. – 2019. – Vol. 36, № Suppl. 1. – P. 10–16.

34. *de Freitas R.M., Andrade C.S., Caldas J.G., Tsunemi M.H., Ferreira L.B., Arana-Chavez V.E., Cury P.M.* Image-Guided Cryoablation of the Spine in a Swine Model: Clinical, Radiological, and Pathological Findings with Light and Electron Microscopy // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2015. – Vol. 38, № 5. – P. 1261–1270.

35. *Duan H., Zheng S.Y., Luo C., Fang X., Wang D., Pang H., Wang M., Chen Y., Zhou T., Li Q., Hu K.* Cryoablation for advanced non-small cell lung cancer: a protocol for a systematic review // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, № 9. – P. e033460.

36. *Chu K.F., Dupuy D.E.* Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy // Nat Rev Cancer. – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 199–208.

37. *Baust J.G., Gage A.A., Bjerklund Johansen T.E., Baust J.M.* Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors // Cryobiology. – 2014. – Vol. 68, № 1. – P. 1–11.

38. *Lin S., Liu D., Liang T., Zhuang Y., Wang X., Ma S., Li Q., Hu K.* Cryoablation-induced modulation of Treg cells and the TGF-β pathway in lung adenocarcinoma: implications for increased antitumor immunity // BMC Med. – 2025. – Vol. 23, № 1. – P. 89.

39. *Angelin A., Gil-de-Gómez L., Dahiya S., Jiao J., Guo L., Levine M.H., Wang Z., Quinn W.J., Kopinski P.K., Wang L., Akimova T., Liu Y., Bhatti T.R., Han R., Laskin B.L., Baur J.A., Blair I.A., Wallace D.C., Hancock W.W., Beier U.H.* Foxp3 Reprograms T Cell Metabolism to Function in Low-Glucose, High-Lactate Environments // Cell Metab. – 2017. – Vol. 25, № 6. – P. 1282–1293.

40. *Chen J., Qian W., Mu F., Niu L., Du D., Xu K.* The future of cryoablation: An abscopal effect // Cryobiology. – 2020. – Vol. 97. – P. 1–4.

41. *Lee K.S., Erinjeri J.P.* Decision Making in Interventional Oncology: Ablative Options in the Lung // Semin Intervent Radiol. – 2017. – Vol. 34, № 2. – P. 176–181.

42. *Pusceddu C., Paliogiannis P., Nigri G., Fancellu A.* Cryoablation In The Management Of Breast Cancer: Evidence To Date // Breast Cancer (Dove Med Press). – 2019. – Vol. 11. – P. 283–292.

43. *Benyettou F., Das G., Boitet M., Varghese S., Khair M., Das A.K., Matouk Z., Prakasam T., Bazin P., Sharma S.K., Thomas S., He Y., Straubinger R., Garai B., Jagannathan R., Gándara F., El-Roz M., Trabolsi A.* Freezing-Activated Covalent Organic Frameworks for Precise Fluorescence Cryo-Imaging of Cancer Tissue // J Am Chem Soc. – 2025. – Vol. 147, № 10. – P. 8188–8204.

44. *Wang C., Rimner A., Gelblum D.Y., Dick-Godfrey R., McKnight D., Torres D., Flynn J., Zhang Z., Sidiqi B., Jackson A., Yorke E., Wu A.J.* Analysis of pneumonitis and esophageal injury after stereotactic body radiation therapy for ultra-central lung tumors // Lung Cancer. – 2020. – Vol. 147. – P. 45–48.

45. *Inoue M., Nakatsuka S., Yashiro H., Ito N., Izumi Y., Yamauchi Y., Hashimoto K., Asakura K., Tsukada N., Kawamura M., Nomori H., Kuribayashi S.* Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety // J Vasc Interv Radiol. – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 295–302.

46. *Mahnken A.H., König A.M., Figiel J.H.* Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy // Fortschr Röntgenstr. – 2018. – Vol. 190. – P. 836–844.

47. *Eiken P.W., Welch B.T.* Cryoablation of Lung Metastases: Review of Recent Literature and Ablation Technique // Semin Intervent Radiol. – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 319–325.

48. *Ito N., Nakatsuka S., Inoue M., Yashiro H., Oguro S., Izumi Y., Kawamura M., Nomori H., Kuribayashi S.* Computed tomographic appearance of lung tumors treated with percutaneous cryoablation // J Vasc Interv Radiol. – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 1043–1052.

49. *Pohlan J., Kress W., Hermann K.G., Mews J., Kroes M., Hamm B., Diekhoff T.* Computed Tomography Thermography for Ablation Zone Prediction in Microwave Ablation and Cryoablation: Advantages and Challenges in an Ex Vivo Porcine Liver Model // J Comput Assist Tomogr. – 2020. – Vol. 44, № 5. – P. 744–749.

50. *Abdo J., Cornell D.L., Mittal S.K., Agrawal D.K.* Immunotherapy Plus Cryotherapy: Potential Augmented Abscopal Effect for Advanced Cancers // Front Oncol. – 2018. – Vol. 8. – P. 85.

51. *Aarts B.M., Klompenhouwer E.G., Rice S.L., Imani F., Baetens T., Bex A., Horenblas S., Kok M., Haanen J.B.A.G., Beets-Tan R.G.H., Gómez F.M.* Cryoablation and immunotherapy: an overview of evidence on its synergy // Insights Imaging. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 53.

52. *Slovak R., Ludwig J.M., Gettinger S.N., Herbst R.S., Kim H.S.* Immuno-thermal ablations – boosting the anticancer immune response // J Immunother Cancer. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 78.

53. *Gu C., Wang X., Wang K., Xie F., Chen L., Ji H., Sun J.* Cryoablation triggers type I interferon-dependent antitumor immunity and potentiates immunotherapy efficacy in lung cancer // J Immunother Cancer. – 2024. – Vol. 12, № 1. – P. e008386.

54. *Takahashi Y., Izumi Y., Matsutani N., Dejima H., Nakayama T., Okamura R., Uehara H., Kawamura M.* Optimized magnitude of cryosurgery facilitating anti-tumor immunoreaction in a mouse model of Lewis lung cancer // Cancer Immunol Immunother. – 2016. – Vol. 65, № 8. – P. 973–982.

55. *Yakkala C., Dagher J., Sempoux C., Chiang C.L., Denys A., Kandalaft L.E., Koppolu B., Duran R.* Rate of Freeze Impacts the Survival and Immune Responses Post Cryoablation of Melanoma // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 695150.

56. *Rangamuwa K., Leong T., Weeden C., Asselin-Labat M.L., Bozinovski S., Christie M., John T., Antippa P., Irving L., Steinfort D.* Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors // Transl Lung Cancer Res. – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 2842–2857.

57. *Zhu C., Lin S., Liang J., Zhu Y.* PD-1 blockade enhances the anti-tumor immune response induced by cryoablation in a murine model of renal cell carcinoma // Cryobiology. – 2019. – Vol. 87. – P. 86–90.

58. *Campbell M.T., Matin S.F., Tam A.L., Sheth R.A., Ahrar K., Tidwell R.S., Rao P., Karam J.A., Wood C.G., Tannir N.M., Jonasch E., Gao J., Zurita A.J., Shah A.Y., Jindal S., Duan F., Basu S., Chen H., Espejo A.B., Allison J.P., Yadav S.S., Sharma P.* Pilot study of Tremelimumab with and without cryoablation in patients with metastatic renal cell carcinoma // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 6375.

59. *de Angelis P., Tan K.S., Chudgar N.P., Dycoco J., Adusumilli P.S., Bains M.S., Bott M.J., Downey R.J., Huang J., Isbell J.M., Molena D., Park B.J., Rusch V.W., Sihag S., Jones D.R., Rocco G.* Operative Time is Associated With Postoperative Complications After Pulmonary Lobectomy // Ann Surg. – 2023. – Vol. 278, № 6. – P. e1259–e1266.

60. *Петров Н.А., Шачинов Е.Г., Федун О.В., Авраменко А.И., Дурандина Ю.В., Егоренков В.В., Моисеенко В.М.* Методы локального контроля злокачественных новообразований легких. Обзор литературы // Практическая онкология. – 2026. – Т. 27, №1. – С. 100-118.

61. *de Baère T., Woodrum D., Tselikas L., Abtin F., Littrup P., Deschamps F., Suh R., Aoun H.D., Callstrom M.* The ECLIPSE Study: Efficacy of Cryoablation on Metastatic Lung Tumors With a 5-Year Follow-Up // J Thorac Oncol. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. 1840–1849.

62. *Moore W., Talati R., Bhattacharji P., Bilfinger T.* Five-year survival after cryoablation of stage I non-small cell lung cancer in medically inoperable patients // J Vasc Interv Radiol. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 312–319.

63. *McDevitt J.L., Mouli S.K., Nemcek A.A., Lewandowski R.J., Salem R., Sato K.T.* Percutaneous Cryoablation for the Treatment of Primary and Metastatic Lung Tumors: Identification of Risk Factors for Recurrence and Major Complications // J Vasc Interv Radiol. – 2016. – Vol. 27, № 9. – P. 1371–1379.

64. *Yashiro H., Nakatsuka S., Inoue M., Kawamura M., Tsukada N., Asakura K., Yamauchi Y., Hashimoto K., Kuribayashi S.* Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors // J Vasc Interv Radiol. – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 813–821.

65. *Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A.* Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies // Actas Dermosifiliogr. – 2021. – Vol. 112, № 1. – P. 90–92.

66. *Khalilzadeh O., Baerlocher M.O., Shyn P.B., Connolly B.L., Devane A.M., Morris C.S., Cohen A.M., Midia M., Thornton R.H., Gross K., Caplin D.M., Aeron G., Misra S., Patel N.H., Walker T.G., Martinez-Salazar G., Silberzweig J.E., Nikolic B.* Proposal of a New Adverse Event Classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee // J Vasc Interv Radiol. – 2017. – Vol. 28, № 10. – P. 1432–1437.

67. *Lyons G.R., Askin G., Pua B.B.* Clinical Outcomes after Pulmonary Cryoablation with the Use of a Triple Freeze Protocol // J Vasc Interv Radiol. – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 714–721.

68. *Das S.K., Huang Y.Y., Li B., Yu X.X., Xiao R.H., Yang H.F.* Comparing cryoablation and microwave ablation for the treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer // Oncol Lett. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 1031–1041.

69. *Le Pivert P., Haddad R.S., Aller A., Titus K., Doulat J., Renard M., Morrison D.R.* Ultrasound guided combined cryoablation and microencapsulated 5-Fluorouracil inhibits growth of human prostate tumors in xenogenic mouse model assessed by luminescence imaging // Technol Cancer Res Treat. – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 135–142.

70. *Genshaft S.J., Suh R.D., Abtin F., Baerlocher M.O., Chang A.J., Dariushnia S.R., Devane A.M., Faintuch S., Himes E.A., Lisberg A., Padia S., Patel S., Tam A.L., Yanagawa J.* Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Position Statement on Percutaneous Ablation of Non-small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and the Society of Interventional Oncology // J Vasc Interv Radiol. – 2021. – Vol. 32, № 8. – P. 1241.

71. *Hinshaw J.L., Lee F.T. Jr., Laeseke P.F., Sampson L.A., Brace C.* Temperature isotherms during pulmonary cryoablation and their correlation with the zone of ablation // J Vasc Interv Radiol. – 2010. – Vol. 21, № 9. – P. 1424–1428.

References:

1. *Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun; 74(3): 229-263. Doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

2. *Alzubaidi S.J., Liou H., Saini G., Segaran N., Kriegshauser S., Naidu S.G., Patel I.J., Oklu R.* Percutaneous Image-Guided Ablation of Lung Tumors. J Clin Med. 2021 Dec 10; 10(24): 5783. Doi: 10.3390/jcm10245783. PMID: 34945082; PMCID: PMC8707332.

3. Chen *H., Stoltzfus K.C., Lehrer E.J., Horn S.R., Siva S., Trifiletti D.M., Meng M.B., Verma V., Louie A.V., Zaorsky N.G.* The Epidemiology of Lung Metastases. Front Med (Lausanne). 2021 Sep 20; 8: 723396. Doi: 10.3389/fmed.2021.723396. PMID: 34616754; PMCID: PMC8488106.

4. *Antonoff M.B., Sofocleous C.T., Callstrom M.R., Nguyen Q.N.* The roles of surgery, stereotactic radiation, and ablation for treatment of pulmonary metastases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022 Feb; 163(2): 495-502. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.01.143. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33838914.

5. *Jördens M.S., Labuhn S., Luedde T., Hoyer L., Kostev K., Loosen S.H., Roderburg C.* Prevalence of Lung Metastases among 19,321 Metastatic Colorectal Cancer Patients in Eight Countries of Europe and Asia. Curr Oncol. 2021 Nov 30; 28(6): 5035-5040. Doi: 10.3390/curroncol28060423. PMID: 34940062; PMCID: PMC8700218.

6. *Wang J., Li S., Liu Y., Zhang C., Li H., Lai B.* Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage IV colon cancer: A population-based analysis. Cancer Med. 2020 Jan; 9(1): 361-373. Doi: 10.1002/cam4.2673. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31693304; PMCID: PMC6943094.

7. *Gerratana L., Fanotto V., Bonotto M., Bolzonello S., Minisini A.M., Fasola G., Puglisi F.* Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. Clin Exp Metastasis. 2015 Feb; 32(2): 125-33. Doi: 10.1007/s10585-015-9697-2. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25630269.

8. *Wu C., Ren X., Zhang Q.* Incidence, risk factors, and prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma and lung metastasis: a population-based study. Cancer Manag Res. 2019 Apr 8; 11: 2759-2768. Doi: 10.2147/CMAR.S192896. PMID: 31040715; PMCID: PMC6459151.

9. *Cervantes A., Adam R., Roselló S., Arnold D., Normanno N., Taïeb J., Seligmann J., De Baere T., Osterlund P., Yoshino T., Martinelli E.* ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Jan; 34(1): 10-32. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.

10. *Bourgouin P.P., Wrobel M.M., Mercaldo N.D., Murphy M.C., Leppelmann K.S., Levesque V.M., Muniappan A., Silverman S.G., Shepard J.O., Shyn P.B., Fintelmann F.J.* Comparison of Percutaneous Image-Guided Microwave Ablation and Cryoablation for Sarcoma Lung Metastases: A 10-Year Experience. AJR Am J Roentgenol. 2022 Mar; 218(3): 494-504. Doi: 10.2214/AJR.21.26551. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612679.

11. *Kim D.H., Lamba A., Lee S., Sayre J., Abtin F., Genshaft S., Quirk M., Suh R.D.* Safety and Effectiveness of Track Cauterization for Lung Cryoablation. J Vasc Interv Radiol. 2024 Aug; 35(8): 1168-1175. Doi: 10.1016/j.jvir.2024.04.009. Epub 2024 Apr 25. PMID: 38670527.

12. *Quirk M.T., Lee S., Murali N., Genshaft S., Abtin F., Suh R.* Alternatives to Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Thermal Ablation. Clin Chest Med. 2020 Jun; 41(2): 197-210. Doi: 10.1016/j.ccm.2020.02.002. PMID: 32402356.

13. *Abtin F., De Baere T., Dupuy D.E., Genshaft S., Healey T., Khan S., Suh R.* Updates on Current Role and Practice of Lung Ablation. J Thorac Imaging. 2019 Jul; 34(4): 266-277. Doi: 10.1097/RTI.0000000000000417. PMID: 31094898.

14. *Tafti B.A., Genshaft S., Suh R., Abtin F.* Lung Ablation: Indications and Techniques. Semin Intervent Radiol. 2019 Aug; 36(3): 163-175. Doi: 10.1055/s-0039-1693981. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31435124; PMCID: PMC6699876.

15. *Duan H., Yang L., Fang X., Yan S., Cao Y., Qiao B., Zhou T., Hu K.* Cryoablation plus chemotherapy regimen enhance anti-tumor immune response in a mouse model of Lewis lung cancer. Int J Hyperthermia. 2024; 41(1): 2415365. Doi: 10.1080/02656736.2024.2415365. Epub 2024 Dec 27. PMID: 39727085.

16. *Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., Collette L., Dekker A., deSouza N.M., Dingemans A.C., Fournier B., Hurkmans C., Lecouvet F.E., Meattini I., Méndez Romero A., Ricardi U., Russell N.S., Schanne D.H., Scorsetti M.,*

Tombal B., Verellen D., Verfaillie C., Ost P. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. Lancet Oncol. 2020 Jan; 21(1): e18-e28. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1. PMID: 31908301

17. *Callstrom M.R., Woodrum D.A., Nichols F.C., Palussiere J., Buy X., Suh R.D., Abtin F.G., Pua B.B., Madoff D.C., Bagla S.L., Papadouris D.C., Fernando H.C., Dupuy D.E., Healey T.T., Moore W.H., Bilfinger T.V., Solomon S.B., Yarmohammadi H., Krebs H.J., Fulp C.J., Hakime A., Tselikas L., de Baere T.* Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). J Thorac Oncol. 2020 Jul; 15(7): 1200-1209. Doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.022. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32151777; PMCID: PMC9201766.

18. *Lin W.C., Chen P.J., Yim S., Wang H.H., Liao P.A., Tai C.Y., Yen M.H.* The safety and response of CT guided percutaneous cryoablation for lung nodules by 17-gauge needles. BMC Med Imaging. 2023 Oct 9; 23(1): 151. Doi: 10.1186/s12880-023-01110-6. PMID: 37814246; PMCID: PMC10561456.

19. *Nomori H., Yamazaki I., Shiraishi A., Adachi T., Kanno M.* Cryoablation for T1N0M0 non-small cell lung cancer using liquid nitrogen. Eur J Radiol. 2020 Dec; 133: 109334. Doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109334. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33152627.

20. *Jamil A., Kasi A.* Lung Metastasis. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553111/. Accessed at: 10.12.2025.

21 *Onishi H., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Fujino M., Gomi K., Niibe Y., Karasawa K., Hayakawa K., Takai Y., Kimura T., Takeda A., Ouchi A., Hareyama M., Kokubo M., Hara R., Itami J., Yamada K., Araki T.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol. 2007 Jul; 2(7 Suppl 3): S94-100. Doi: 10.1097/JTO.0b013e318074de34. PMID: 17603311.

22. *Venturini M., Cariati M., Marra P., Masala S., Pereira P.L., Carrafiello G.* CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Primary and Secondary Lung Tumours. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020 May; 43(5): 667-683. Doi: 10.1007/s00270-020-02432-6. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32095842.

23. *Binkley M.S., Trakul N., Jacobs L.R., von Eyben R., Le Q.T., Maxim P.G., Loo B.W., Shultz D.B., Diehn M.* Colorectal Histology Is Associated With an Increased Risk of Local Failure in Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Aug 1; 92(5): 1044-1052. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.004. Epub 2015 Apr 8. PMID: 26025776.

24. *Kwak K., Yu B., Lewandowski R.J., Kim D.H.* Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation. Theranostics. 2022 Feb 14; 12(5): 2175-2204. Doi: 10.7150/thno.67530. PMID: 35265206; PMCID: PMC8899563.

25. *Najafi A., Baere T., Madani K., Al-Ahmar M., Roux C., Delpla A., Deschamps F., Tselikas L.* Lung Ablation – How I Do It. Tech Vasc Interv Radiol. 2020 Jun; 23(2): 100673. Doi: 10.1016/j.tvir.2020.100673. Epub 2020 May 25. PMID: 32591189.

26. *Liu H., Song C., Zhang B., Luo R., Yang J.* Research trends and areas of focus on cryoablation and oncology: A bibliometric analysis from 2001 to 2020. Medicine (Baltimore). 2022 Dec 30; 101(52): e32513. Doi: 10.1097/MD.0000000000032513. PMID: 36596009; PMCID: PMC9803458.

27. *Lencioni R., Crocetti L., Cioni R., Suh R., Glenn D., Regge D., Helmberger T., Gillams A.R., Frilling A., Ambrogi M., Bartolozzi C., Mussi A.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). Lancet Oncol. 2008 Jul; 9(7): 621-8. Doi: 10.1016/S1470-2045(08)70155-4. Epub 2008 Jun 17. PMID: 18565793.

28. *Arnott J.* Practical Illustrations of the Remedial Efficacy of a Very Low or Anæsthetic Temperature in Cancer. West J Med Surg. 1851 Feb;7(2):154-160. PMID: 38209825; PMCID: PMC10420560.

29. *Tian Y., Qi X., Jiang X., Shang L., Xu K., Shao H.* Cryoablation and immune synergistic effect for lung cancer: A review. Front Immunol. 2022 Oct 27; 13: 950921. Doi: 10.3389/fimmu.2022.950921. PMID: 36389781; PMCID: PMC9647087.

30. *Condino S., Cutolo F., Cattari N., Colangeli S., Parchi P.D., Piazza R., Ruinato A.D., Capanna R., Ferrari V.* Hybrid Simulation and Planning Platform for Cryosurgery with Microsoft HoloLens. Sensors (Basel). 2021 Jun 29; 21(13): 4450. Doi: 10.3390/s21134450. PMID: 34209748; PMCID: PMC8272062.

31. *Rieder C., Schwenke M., Pätz T., Georgii J., Ballhausen H., Schwen L.O., Haase S., Preusser T.* Evaluation of a numerical simulation for cryoablation - comparison with bench data, clinical kidney and lung cases. Int J Hyperthermia. 2020; 37(1): 1268-1278. Doi: 10.1080/02656736.2020.1845402. PMID: 33198534.

32. *Kumar A., Kumar S., Katiyar V.K., Telles S.* Dual phase lag bio-heat transfer during cryosurgery of lung cancer: Comparison of three heat transfer models. J Therm Biol. 2017 Oct; 69: 228-237. Doi: 10.1016/j.jtherbio.2017.08.005. Epub 2017 Aug 10. PMID: 29037387.

33. *Baust J.G., Snyder K.K., Santucci K.L., Robilotto A.T., Van Buskirk R.G., Baust J.M.* Cryoablation: physical and molecular basis with putative immunological consequences. Int J Hyperthermia. 2019 Nov; 36(sup1): 10-16. Doi: 10.1080/02656736.2019.1647355. PMID: 31795837.

34. *de Freitas R.M., Andrade C.S., Caldas J.G., Tsunemi M.H., Ferreira L.B., Arana-Chavez V.E., Cury P.M.* Image-Guided Cryoablation of the Spine in a Swine Model: Clinical, Radiological, and Pathological Findings with Light and Electron Microscopy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2015 Oct; 38(5): 1261-70. Doi: 10.1007/s00270-014-1043-6. Epub 2015 Jan 1. PMID: 25552399.

35. *Duan H., Zheng S.Y., Luo C., Fang X., Wang D., Pang H., Wang M., Chen Y., Zhou T., Li Q., Hu K.* Cryoablation for advanced non-small cell lung cancer: a protocol for a systematic review. BMJ Open. 2020 Sep 6; 10(9): e033460. Doi: 10.1136/bmjopen-2019-033460. PMID: 32895259; PMCID: PMC7476476.

36. *Chu K.F., Dupuy D.E.* Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. Nat Rev Cancer. 2014 Mar; 14(3): 199-208. Doi: 10.1038/nrc3672. PMID: 24561446.

37. *Baust J.G., Gage A.A., Bjerklund Johansen T.E., Baust J.M.* Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. Cryobiology. 2014 Feb; 68(1): 1-11. Doi: 10.1016/j.cryobiol.2013.11.001. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24239684; PMCID: PMC3976170.

38. *Lin S., Liu D., Liang T., Zhuang Y., Wang X., Ma S., Li Q., Hu K.* Cryoablation-induced modulation of Treg cells and the TGF-β pathway in lung adenocarcinoma: implications for increased antitumor immunity. BMC Med. 2025 Feb 14; 23(1): 89. Doi: 10.1186/s12916-0/

39. *Angelin A., Gil-de-Gómez L., Dahiya S., Jiao J., Guo L., Levine M.H., Wang Z., Quinn W.J., Kopinski P.K., Wang L., Akimova T., Liu Y., Bhatti T.R., Han R., Laskin B.L., Baur J.A., Blair I.A., Wallace D.C., Hancock W.W., Beier U.H.* Foxp3 Reprograms T Cell Metabolism to Function in Low-Glucose, High-Lactate Environments. Cell Metab. 2017 Jun 6; 25(6): 1282-1293.e7. Doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.018. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28416194; PMCID: PMC5462872.

40. *Chen J., Qian W., Mu F., Niu L., Du D., Xu K.* The future of cryoablation: An abscopal effect. Cryobiology. 2020 Dec; 97: 1-4. Doi: 10.1016/j.cryobiol.2020.02.010. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32097610.

41. *Lee K.S., Erinjeri J.P.* Decision Making in Interventional Oncology: Ablative Options in the Lung. Semin Intervent Radiol. 2017 Jun; 34(2): 176-181. Doi: 10.1055/s-0037-1602592. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579685; PMCID: PMC5453772.

42. *Pusceddu C., Paliogiannis P., Nigri G., Fancellu A.* Cryoablation In The Management Of Breast Cancer: Evidence To Date. Breast Cancer (Dove Med Press). 2019 Oct 10; 11: 283-292. Doi: 10.2147/BCTT.S197406. PMID: 31632134; PMCID: PMC6791835.

43. *Benyettou F., Das G., Boitet M., Varghese S., Khair M., Das A.K., Matouk Z., Prakasam T., Bazin P., Sharma S.K., Thomas S., He Y., Straubinger R., Garai B., Jagannathan R., Gándara F., El-Roz M., Trabolsi A.* Freezing-Activated Covalent Organic Frameworks for Precise Fluorescence Cryo-Imaging of Cancer Tissue. J Am Chem Soc. 2025 Mar 12; 147(10): 8188-8204. Doi: 10.1021/jacs.4c13848. Epub 2025 Feb 27. PMID: 40013936; PMCID: PMC11912341.

44. *Wang C., Rimner A., Gelblum D.Y., Dick-Godfrey R., McKnight D., Torres D., Flynn J., Zhang Z., Sidiqi B., Jackson A., Yorke E., Wu A.J.* Analysis of pneumonitis and esophageal injury after stereotactic body radiation therapy for ultra-central lung tumors. Lung Cancer. 2020 Sep; 147: 45-48. Doi: 10.1016/j.lungcan.2020.07.009. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32663723; PMCID: PMC7484437.

45. *Inoue M., Nakatsuka S., Yashiro H., Ito N., Izumi Y., Yamauchi Y., Hashimoto K., Asakura K., Tsukada N., Kawamura M., Nomori H., Kuribayashi S.* Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. J Vasc Interv Radiol. 2012 Mar; 23(3): 295-302; quiz 305. Doi: 10.1016/j.jvir.2011.11.019. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22265246.

46. *Mahnken A.H., König A.M., Figiel J.H.* Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. Fortschr Röntgenstr 2018; 190: 836-84.

47. *Eiken P.W., Welch B.T.* Cryoablation of Lung Metastases: Review of Recent Literature and Ablation Technique. Semin Intervent Radiol. 2019 Oct; 36(4): 319-325. Doi: 10.1055/s-0039-1697002. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31680723; PMCID: PMC6823100.

48. *Ito N., Nakatsuka S., Inoue M., Yashiro H., Oguro S., Izumi Y., Kawamura M., Nomori H., Kuribayashi S.* Computed tomographic appearance of lung tumors treated with percutaneous cryoablation. J Vasc Interv Radiol. 2012 Aug; 23(8): 1043-52. Doi: 10.1016/j.jvir.2012.04.033. PMID: 22840803.

49. *Pohlan J., Kress W., Hermann K.G., Mews J., Kroes M., Hamm B., Diekhoff T.* Computed Tomography Thermography for Ablation Zone Prediction in Microwave Ablation and Cryoablation: Advantages and Challenges in an Ex Vivo Porcine Liver Model. J Comput Assist Tomogr. 2020 Sep/Oct; 44(5): 744-749. Doi: 10.1097/RCT.0000000000001081. PMID: 32842063.

50. *Abdo J., Cornell D.L., Mittal S.K., Agrawal D.K.* Immunotherapy Plus Cryotherapy: Potential Augmented Abscopal Effect for Advanced Cancers. Front Oncol. 2018 Mar 28; 8: 85. Doi: 10.3389/fonc.2018.00085. PMID: 29644213; PMCID: PMC5882833.

51. *Aarts B.M., Klompenhouwer E.G., Rice S.L., Imani F., Baetens T., Bex A., Horenblas S., Kok M., Haanen J.B.A.G., Beets-Tan R.G.H., Gómez F.M.* Cryoablation and immunotherapy: an overview of evidence on its synergy. Insights Imaging. 2019 May 20; 10(1): 53. Doi: 10.1186/s13244-019-0727-5. PMID: 31111237; PMCID: PMC6527672.

52. *Slovak R., Ludwig J.M., Gettinger S.N., Herbst R.S., Kim H.S.* Immuno-thermal ablations - boosting the anticancer immune response. J Immunother Cancer. 2017 Oct 17; 5(1): 78. Doi: 10.1186/s40425-017-0284-8. PMID: 29037259; PMCID: PMC5644150.

53. *Gu C., Wang X., Wang K., Xie F., Chen L., Ji H., Sun J.* Cryoablation triggers type I interferon-dependent antitumor immunity and potentiates immunotherapy efficacy in lung cancer. J Immunother Cancer. 2024 Jan 25; 12(1): e008386. Doi: 10.1136/jitc-2023-008386. PMID: 38272564; PMCID: PMC10824009.

54. *Takahashi Y., Izumi Y., Matsutani N., Dejima H., Nakayama T., Okamura R., Uehara H., Kawamura M.* Optimized magnitude of cryosurgery facilitating anti-tumor immunoreaction in a mouse model of Lewis lung cancer. Cancer Immunol Immunother. 2016 Aug; 65(8): 973-82. Doi: 10.1007/s00262-016-1858-x. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27312061; PMCID: PMC11029219.

55. *Yakkala C., Dagher J., Sempoux C., Chiang C.L., Denys A., Kandalaft L.E., Koppolu B., Duran R.* Rate of Freeze Impacts the Survival and Immune Responses Post Cryoablation of Melanoma. Front Immunol. 2021 Jun 3; 12: 695150. Doi: 10.3389/fimmu.2021.695150. PMID: 341497.

56. *Rangamuwa K., Leong T., Weeden C., Asselin-Labat M.L., Bozinovski S., Christie M., John T., Antippa P., Irving L., Steinfort D.* Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors. Transl Lung Cancer Res. 2021 Jun; 10(6): 2842-2857. Doi: 10.21037/tlcr-20-1075. PMID: 34295682; PMCID: PMC8264311.

57. *Zhu C., Lin S., Liang J., Zhu Y.* PD-1 blockade enhances the anti-tumor immune response induced by cryoablation in a murine model of renal cell carcinoma. Cryobiology. 2019 Apr; 87: 86-90. Doi: 10.1016/j.cryobiol.2019.01.015. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30711448.

58. *Campbell M.T., Matin S.F., Tam A.L., Sheth R.A., Ahrar K., Tidwell R.S., Rao P., Karam J.A., Wood C.G., Tannir N.M., Jonasch E., Gao J., Zurita A.J., Shah A.Y., Jindal S., Duan F., Basu S., Chen H., Espejo A.B., Allison J.P., Yadav S.S., Sharma P.* Pilot study of Tremelimumab with and without cryoablation in patients with metastatic renal cell carcinoma. Nat Commun. 2021 Nov 4; 12(1): 6375. Doi: 10.1038/s41467-021-26415-4. PMID: 34737281; PMCID: PMC8569213.

59. *de Angelis P., Tan K.S., Chudgar N.P., Dycoco J., Adusumilli P.S., Bains M.S., Bott M.J., Downey R.J., Huang J., Isbell J.M., Molena D., Park B.J., Rusch V.W., Sihag S., Jones D.R., Rocco G.* Operative Time is Associated With Postoperative Complications After Pulmonary Lobectomy. Ann Surg. 2023 Dec 1; 278(6): e1259-e1266. Doi: 10.1097/SLA.0000000000005696. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36066195; PMCID: PMC9985664.

60. [*Petrov N., Shachinov E., Fedun O., Avramenko A., Durandina Yu., Egorenkov V., Moiseenko V.* Methods of local control of malignant lung tumours. A literature review. Practical oncology. 2026 Jan; 27(1): 100-118 (In Russ)]. doi:10.31917/2701100.

61. *de Baère T., Woodrum D., Tselikas L., Abtin F., Littrup P., Deschamps F., Suh R., Aoun H.D., Callstrom M.* The ECLIPSE Study: Efficacy of Cryoablation on Metastatic Lung Tumors With a 5-Year Follow-Up. J Thorac Oncol. 2021 Nov; 16(11): 1840-1849. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.021. Epub 2021 Aug 9. Erratum in: J Thorac Oncol. 2021 Nov 3: S1556-0864(21)03251-2. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.006. PMID: 34384914.

62. *Moore W., Talati R., Bhattacharji P., Bilfinger T.* Five-year survival after cryoablation of stage I non-small cell lung cancer in medically inoperable patients. J Vasc Interv Radiol. 2015 Mar; 26(3): 312-9. Doi: 10.1016/j.jvir.2014.12.006. PMID: 25735518.

63. *McDevitt J.L., Mouli S.K., Nemcek A.A., Lewandowski R.J., Salem R., Sato K.T.* Percutaneous Cryoablation for the Treatment of Primary and Metastatic Lung Tumors: Identification of Risk Factors for Recurrence and Major Complications. J Vasc Interv Radiol. 2016 Sep; 27(9): 1371-1379. Doi: 10.1016/j.jvir.2016.04.005. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27321886.

64. *Yashiro H., Nakatsuka S., Inoue M., Kawamura M., Tsukada N., Asakura K., Yamauchi Y., Hashimoto K., Kuribayashi S.* Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24(6): 813-21. Doi: 10.1016/j.jvir.2012.12.026. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23453538.

65. *Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A.* Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021 Jan; 112(1): 90-92. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891586.

66. *Khalilzadeh O., Baerlocher M.O., Shyn P.B., Connolly B.L., Devane A.M., Morris C.S., Cohen A.M., Midia M., Thornton R.H., Gross K., Caplin D.M., Aeron G., Misra S., Patel N.H., Walker T.G., Martinez-Salazar G., Silberzweig J.E., Nikolic B.* Proposal of a New Adverse Event Classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. J Vasc Interv Radiol. 2017 Oct; 28(10): 1432-1437.e3. Doi: 10.1016/j.jvir.2017.06.019. Epub 2017 Jul 27. Erratum in: J Vasc Interv Radiol. 2018 Jan; 29(1): 146. Doi: 10.1016/j.jvir.2017.10.012. PMID: 28757285.

67. *Lyons G.R., Askin G., Pua B.B.* Clinical Outcomes after Pulmonary Cryoablation with the Use of a Triple Freeze Protocol. J Vasc Interv Radiol. 2018 May; 29(5): 714-721. Doi: 10.1016/j.jvir.2017.12.029. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580711.

68. *Das S.K., Huang Y.Y., Li B., Yu X.X., Xiao R.H., Yang H.F.* Comparing cryoablation and microwave ablation for the treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. Oncol Lett. 2020 Jan; 19(1): 1031-1041. Doi: 10.3892/ol.2019.11149. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31885721; PMCID: PMC6924207.

69. *Le Pivert P., Haddad R.S., Aller A., Titus K., Doulat J., Renard M., Morrison D.R.* Ultrasound guided combined cryoablation and microencapsulated 5-Fluorouracil inhibits growth of human prostate tumors in xenogenic mouse model assessed by luminescence imaging. Technol Cancer Res Treat. 2004 Apr; 3(2): 135-42. Doi: 10.1177/153303460400300206. PMID: 15059019.

70. *Genshaft S.J., Suh R.D., Abtin F., Baerlocher M.O., Chang A.J., Dariushnia S.R., Devane A.M., Faintuch S., Himes E.A., Lisberg A., Padia S., Patel S., Tam A.L., Yanagawa J.* Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Position Statement on Percutaneous Ablation of Non-small Cell Lung Cancer and Metastatic Disease to the Lungs: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology, the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and the Society of Interventional Oncology. J Vasc Interv Radiol. 2021 Aug; 32(8): 1241.e1-1241.e12. Doi: 10.1016/j.jvir.2021.04.024. PMID: 34332724.

71. *Hinshaw J.L., Lee F.T. Jr., Laeseke P.F., Sampson L.A., Brace C.* Temperature isotherms during pulmonary cryoablation and their correlation with the zone of ablation. J Vasc Interv Radiol. 2010 Sep; 21(9): 1424-8. Doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.029. Epub 2010 Aug 4. PMID: 20688532; PMCID: PMC3158241.

© А.А. Богданов и др., 2026
УДК 616.345-006.66:615.277.3
ББК 55.694.133.3-52
DOI: 10.31917/2703412

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО АЦИДОЗА ГИДРОКАРБОНАТОМ НАТРИЯ *IN VITRO* И *IN VIVO* НА МОДЕЛИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ МЫШИ CT26

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.С. Бурдаков, Н.А. Верлов, В.М. Моисеенко

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

POTENTIATION OF THE ANTITUMOR EFFECT OF DOXORUBICIN BY CORRECTING EXTRACELLULAR ACIDOSIS WITH SODIUM BICARBONATE *IN VITRO* AND *IN VIVO* IN THE CT26 MURINE COLON ADENOCARCINOMA MODEL

А.А. Богданов
Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.
Ан.А. Богданов
Старший научный сотрудник.
ORCID: 0000-0002-0824-6633.
В.С. Бурдаков
Научный сотрудник.
Н.А. Верлов
Ведущий научный сотрудник.
В.М. Моисеенко
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.A. Bogdanov
PhD, Deputy Director for Science, 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya ul., 68a.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.
An.A. Bogdanov
Senior Researcher.
ORCID: 0000-0002-0824-6633.
V.S. Burdakov
Researcher.
N.A. Verlov
Leading Researcher.
V.M. Moiseyenko
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DSc, MD, Professor, Director, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Цель исследования. Оценить влияние коррекции внеклеточного ацидоза гидрокарбонатом натрия ($NaHCO_3$) на противоопухолевую эффективность доксорубицина *in vitro* и *in vivo* на модели аденокарциномы толстой кишки мыши CT26.

Материалы и методы. Цитотоксическое действие доксорубицина (0,001–50 мкМ, 24 ч) в отношении клеток CT26 оценивали МТТ-тестом в среде RPMI-1640

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00297, https://rscf.ru/project/24-15-00297/.

со стандартной (0,024 М; pH 7,32) и повышенной (0,035 М; pH 7,51) концентрацией NaHCO3; ИК50 определяли с помощью четырехпараметрической логистической модели. *In vivo* мышей BALB/c с подкожно перевитой опухолью CT26 рандомизировали на 4 группы (n=5): контроль; доксорубицин 8 мг/кг внутрибрюшинно однократно; 4% раствор $NaHCO_3$ 0,4 мл внутрибрюшинно 5 суток; комбинация указанных режимов. Оценивали динамику объема опухоли и выживаемость животных.

Результаты. Ощелачивание среды усиливало цитотоксичность доксорубицина в диапазоне 0,05–1 мкМ и снижало его ИК50 с 0,22±0,05 до 0,11±0,02 мкМ (в 2 раза; p<0,01), что согласуется с увеличением доли липофильной неионизированной фракции препарата с 11,6% до 17,0% (уравнение Хендерсона – Хассельбаха) и механизмом «захвата ионов». Монотерапия доксорубицином и $NaHCO_3$ *in vivo* тормозила рост опухоли на 37% (p<0,001) и 34% (p<0,01) соответственно, тогда как комбинация обеспечивала торможение на 76% (p<0,001), достоверно превосходя обе монотерапии. Медиана выживаемости составила 38 дней в контроле, 49 дней при ощелачивании (p< 0,01) и 45 дней при комбинированной терапии (p<0,05).

Заключение. Коррекция внеклеточного ацидоза гидрокарбонатом натрия потенцирует действие доксорубицина за счет механизма «захвата ионов» и обладает самостоятельной противоопухолевой активностью, что обосновывает буферную терапию как доступную стратегию сопровождения химиотерапии, требующую оптимизации дозового режима цитостатика.

Ключевые слова: *микроокружение опухоли, ацидоз, гидрокарбонат натрия, доксорубицин, захват ионов, CT26, буферная терапия, лекарственная резистентность.*

Objective. To evaluate the effect of extracellular acidosis correction with sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) on the antitumor efficacy of doxorubicin *in vitro* and *in vivo* in the CT26 murine colon adenocarcinoma model.

Materials and methods. Doxorubicin cytotoxicity (0.001–50 μM, 24 h) against CT26 cells was assessed by the MTT assay in RPMI-1640 medium with standard (0.024 M; pH 7.32) or elevated (0.035 M; pH 7.51) $NaHCO_3$ concentrations; IC50 values were determined using a four-parameter logistic model. *In vivo*, BALB/c mice bearing subcutaneous CT26 allografts were randomized into four groups (n = 5): control; doxorubicin 8 mg/kg i.p., single dose; 4% $NaHCO_3$ 0.4 mL i.p. for 5 days; and their combination. Tumor growth dynamics and overall survival were evaluated.

Results. Medium alkalinization enhanced doxorubicin cytotoxicity in the 0.05–1 μM range and decreased its IC50 from 0.22±0.05 to 0.11±0.02 μM (2-fold; p 0.01), consistent with an increase in the lipophilic non-ionized drug fraction from 11.6% to 17.0% (Henderson – Hasselbalch equation) and the ion-trapping mechanism. *In vivo*, doxorubicin and $NaHCO_3$ monotherapies inhibited tumor growth by 37% (p<0.001) and 34% (p<0.01), respectively, whereas the combination achieved 76% inhibition (p<0.001), significantly surpassing both monotherapies. Median survival was 38 days in controls, 49 days with alkalinization (p<0.01), and 45 days with combination therapy (p < 0.05).

Conclusion. Correction of extracellular acidosis with sodium bicarbonate potentiates doxorubicin activity via the ion-trapping mechanism and exerts independent antitumor effects, supporting buffer therapy as an accessible adjunct to chemotherapy that requires optimization of the cytostatic dosing regimen.

Key words: *tumor microenvironment; acidosis; sodium bicarbonate; doxorubicin; ion trapping; CT26; buffer therapy; drug resistance.*

Введение

Солидные опухоли перестраивают физико-химические свойства своего микроокружения, что отражается в появлении внеклеточного ацидоза [1, 2]. Перепрограммирование энергетического метаболизма опухолевых клеток в сторону аэробного гликолиза сопровождается массивным выбросом протонов и лактата во внеклеточное пространство. При этом внутриклеточный pHi сохраняется на относительно нейтральном уровне, что формирует обратный градиент pH (pHi 7,1–7,2 против внеклеточного pHe 6,5–6,9) [3, 4]. Внеклеточный ацидоз и обратный градиент pH сегодня рассматривают не как побочный продукт метаболизма опухоли, а как активный драйвер злокачественной прогрессии [1, 4].

Кислотность опухоли благоприятна для инвазии и метастазирования, т.к. приводит к активации катепсина B и матриксных металлопротеиназ [5]. Такие условия могут способствовать селекции клонов с агрессивным и устойчивым к апоптозу фенотипом [6]. Также закисленное микроокружение опухоли является иммуносупрессивным, подавляя пролиферацию и цитотоксичность эффекторных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, а также вызывает поляризацию макрофагов по М2-типу [7]. Отдельно следует отметить, что ацидоз опухоли является одним из ключевых негенетических механизмов лекарственной резистентности как за счет ограниченной пенетрации препаратов в опухолевую ткань, так и за счет эффекта «захвата ионов» (ion trapping) в случае препаратов – слабых оснований [8, 9].

Логичной терапевтической стратегией в этих условиях может быть буферная терапия, например, пероральное или парентеральное введение гидрокарбоната натрия ($NaHCO_3$) [10–16]. Такой подход приводит к повышению pHe опухоли и, например, достоверно снижает частоту спонтанных метастазов [17], а также восстанавливает противоопухолевый иммунный ответ, потенцируя иммунотерапию ингибито-

рами контрольных точек [8, 18]. Современные обзоры подчеркивают, что коррекция pH микроокружения представляет собой самостоятельное и трансляционно достижимое направление противоопухолевой терапии [1, 2, 4, 19, 20].

Второй аспект применения буферной терапии, не менее важный, связан с фармакокинетикой химиопрепаратов-электролитов. Согласно теории «захвата ионов», слабые основания в кислой среде преимущественно находятся в протонированной, заряженной форме и плохо проникают через липидный бислой мембраны клеток. Повышение pH не увеличивает долю неионизированной липофильной фракции молекул препаратов – слабых оснований, которая, диффундировав в клетку, повторно протонируется и накапливается в цитозоле, ядре и лизосомах, что многократно усиливает цитотоксичность [9, 21–24]. Широко используемый в современной онкологической практике препарат доксорубицин – классическое слабое основание (pKa ≈ 8,2), и первые экспериментальные доказательства усиления его действия при изменении pH опухоли были получены еще в конце 1990-х годов [21]. Современные работы продолжают развивать эту концепцию, в том числе в контексте таргетирования pH-регулирующих систем опухоли и разработки pH-чувствительных систем доставки [25, 26].

Вместе с тем количественные и качественные характеристики феномена усиления противоопухолевого действия доксорубицина в условиях ощелачивания буферными агентами до сих недостаточно исследованы. Важным является как определение величины сдвига кривой «доза–ответ» (ИК50) при ощелачивании, так и соотношение самостоятельного противоопухолевого действия $NaHCO_3$ и его способности потенцировать эффект химиопрепарата в единой экспериментальной модели. В настоящей работе мы выполнили комплексную оценку влияния ощелачивания на эффективность доксорубицина в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на модели аденокарциномы толстой кишки мыши CT26.

Материалы и методы

Исследования *in vitro*

В эксперименте использовали клеточную линию аденокарциномы толстой кишки мыши CT26 (собственная коллекция, первоначальный источник – Ресурсный центр ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ). Клетки CT26 культивировали в среде RPMI-1640 (БиолоТ, Россия), содержащей pH-чувствительный краситель феноловый красный (phenol red), в атмосфере 5% CO_2 при 37 °C. Культуральная среда также содержала 10% фетальной бычьей сыворотки (Gibco, Великобритания) и 50 мкг/мл гентамицина (ПанЭко, Россия).

Для оценки цитотоксического эффекта доксорубицина (Верофарм, Россия) клетки CT26 рассевали в лунки 24-луночного планшета в концентрации 5×10^4 клеток/лунка и культивировали в среде RPMI-1640 со стандартной концентрацией $NaHCO_3$ 0,024 М (контроль, pH=7,32±0,01) в течение суток. После этого осуществляли замену среды на свежую стандартную или с повышенной концентрацией $NaHCO_3$ 0,035 М (ощелачивание, pH=7,51±0,01; концентрация $NaHCO_3$ нетоксична для клеток CT26 [27]), содержащих концентрации доксорубицина в диапазоне 0,001–50 мкМ и инкубировали клетки в течение 24 часов. Выживаемость клеток оценивали для трех независимых биологических повторов стандартным колориметрическим MTT-тестом. Кривые «доза–ответ» аппроксимировали четырехпараметрической логистической моделью (нижнее и верхнее плато, ИК50); межгрупповые различия оценивали t-критерием Стьюдента для независимых выборок.

Исследования *in vivo*

Эксперименты по противоопухолевому эффекту доксорубицина в условиях ощелачивания проводили на мышах линии Balb/c в возрасте 6–8 недель и массой 16–22 г на базе Ресурсного центра ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ. В нулевой день эксперимента каждому животному подкожно в правое бедро вводили 5×10^5 жизнеспособных клеток CT26 в объеме 100 мкл фосфатно-солевого буфера. На седьмой день животные были рандомизированы на 4 группы (n=5):

1. Контроль – животные не получали терапии;

2 Химиотерапия (ХТ) – животные получили однократную внутрибрюшинную инъекцию доксорубицина в дозе 8 мг/кг;

3 Ощелачивание – животные получили однократную внутрибрюшинную инъекцию 0,4 мл 4% раствора $NaHCO_3$ ежедневно в течение 5 дней;

4 Ощелачивание + ХТ – животные получили однократную внутрибрюшинную инъекцию 0,4 мл 4% раствора $NaHCO_3$ ежедневно в течение 5 дней, через 2 часа после первой инъекции животные получили однократную внутрибрюшинную инъекцию доксорубицина в дозе 8 мг/кг.

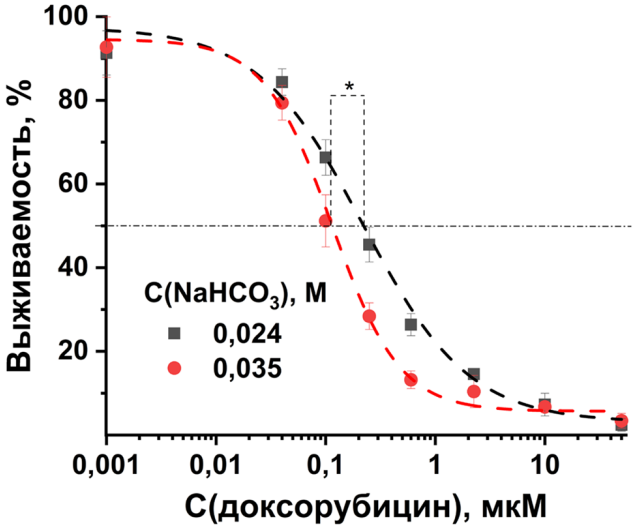
Объем опухоли рассчитывали по формуле $V = (a\times b^2)/2$. При анализе различий роста опухоли между группами использовали однофакторный ANOVA с попарным t-тестом Уэлча; при анализе выживаемости использовали метод Каплана – Мейера с лог-ранг критерием; значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Цитотоксический эффект доксорубицина *in vitro*

В результате экспериментов *in vitro* было показано, что ощелачивание культуральной среды $NaHCO_3$ статистически значимо усиливало цитотоксический эффект доксорубицина в диапазоне концентраций 0,05–1 мкМ (рисунок 1). Анализ зависимостей доза – эффект показал, что ИК50 доксорубицина в стан-

дартной среде составила 0,22±0,05 мкМ, тогда как в ощелаченной среде – 0,11±0,02 мкМ. Таким образом, ощелачивание среды достоверно повысило эффективность доксорубицина в 2 раза (p<0,01).



Model	Logistic	
Equation	y = A2 + (A1-A2)/(1 + (x/x0)^p)	
Plot	0,024 M NaHCO3	0,035 M NaHCO3
A1	97,43107 ± 6,65534	94,57149 ± 6,29134
A2	3,02959 ± 2,06587	5,68627 ± 0,92594
x0	0,21963 ± 0,0533	0,11415 ± 0,01954
p	0,89966 ± 0,11797	1,40349 ± 0,18104
Reduced Chi-Sqr	1,70742	0,86926
R-Square (COD)	0,99273	0,993
Adj. R-Square	0,98729	0,98775

Рис. 1. *Выживаемость клеток аденокарциномы толстой кишки мыши CT26 через 24 часа инкубации с разными концентрациями доксорубицина в условиях стандартной ($C(NaHCO_3)$=0,024 М, pH~7,3-7,4; ИК50 (доксорубицин) = 0,22±0,05 мкМ) или подщелоченной ($C(NaHCO_3)$=0,035 М, pH~7,45-7,5; ИК50 (доксорубицин) = 0,11±0,02) среды RPMI-1640. * p<0,01.*

Противоопухолевая эффективность доксорубицина *in vivo*

В процессе терапии не было выявлено значимых различий в изменении массы животных между группами. Все терапевтические вмешательства оказали статистически значимое влияние на рост опухоли (ANOVA, p<0,001).

На 29-й день эксперимента средний объем опухоли в группе Контроль составил 6952±601 мм³. При этом к данному сроку монотерапия доксорубицином (группа ХТ) привела к снижению объема опухоли на 37% (4376±528 мм³; p<0,001), а монотерапия раствором $NaHCO_3$ (группа Ощелачивание) - на 34% (4583±1108 мм³; p<0,01). Комбинированная терапия (группа Ощелачивание + ХТ) дала явный синергетический эффект и обеспечила максимальный эффект торможения роста опухоли, средний объем которой составил 1675±631 мм³, что на 76% меньше контроля (p<0,001) и статистически значимо ниже показателей монотерапии доксорубицином (p<0,05) и раствором $NaHCO_3$ (p<0,01) (рисунок 2).

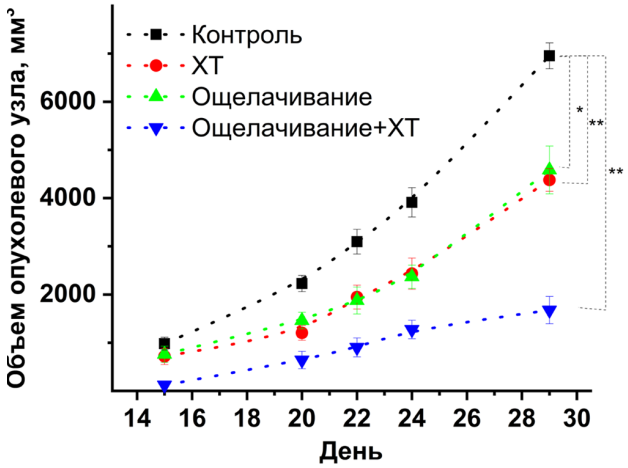


Рис. 2. *Динамика роста опухолевого узла у мышей линии Balb/c с перевитыми клетками аденокарциномы толстой кишки мыши CT26 без терапии (Контроль) и на фоне терапии доксорубицином в дозе 8 мг/кг (ХТ), 4% раствором $NaHCO_3$ (Ощелачивание), комбинацией 4% раствора $NaHCO_3$ и доксорубицина в дозе 8 мг/кг (Ощелачивание + ХТ). Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего. По сравнению с Контролем * p<0,01, ** p<0,001. Пояснения в тексте.*

Анализ выживаемости животных показал, что медиана выживаемости в группе Контроль составила 38 дней. Введение доксорубицина (группа ХТ) увеличило медиану до 45 дней, однако это различие не достигло уровня статистической значимости (p=0,39).

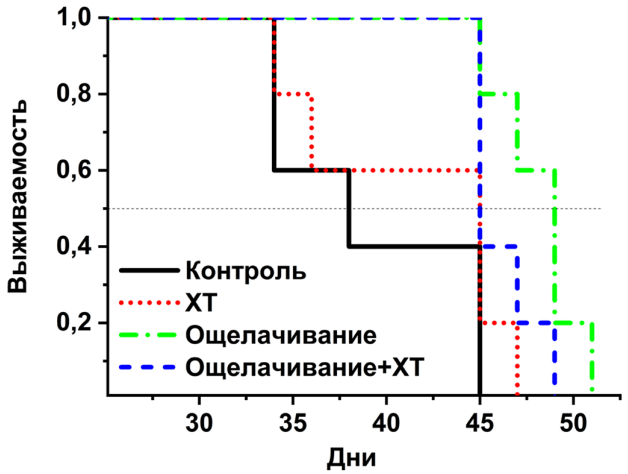


Рис. 3. *Графики выживаемости мышей линии Balb/c с перевитыми клетками аденокарциномы толстой кишки мыши CT26 без терапии (Контроль, медиана выживаемости 38 дней) и на фоне терапии доксорубицином в дозе 8 мг/кг (ХТ, медиана выживаемости 45 дней, p=0,39), 4% раствором $NaHCO_3$ (Ощелачивание, медиана выживаемости 49 дней, p<0,01 vs Контроль), комбинацией 4% раствора $NaHCO_3$ и доксорубицина в дозе 8 мг/кг (Ощелачивание + ХТ, медиана выживаемости 45 дней, p<0,05 vs Контроль). Пояснения в тексте.*

Монотерапия раствором $NaHCO_3$ (группа Ощелачивание) обеспечила наибольшее увеличение выживаемости: медиана составила 49 дней ($p<0,01$ vs Контроль). Комбинированная терапия (группа Ощелачивание + ХТ) также достоверно увеличила выживаемость до 45 дней ($p<0,05$ vs Контроль) (рисунок 3).

Обсуждение

Полученные в настоящей работе результаты как *in vitro*, так и *in vivo* дают целостное экспериментальное подтверждение гипотезы о том, что искусственная коррекция внеклеточного pHe является высокоэффективной стратегией преодоления негенетической лекарственной резистентности опухолей к химиопрепаратам – слабым основаниям.

Двухкратное снижение показателя ИК50 доксорубицина при увеличении концентрации гидрокарбоната натрия (с 0,22±0,05 мкМ до 0,11±0,02 мкМ; $p<0,01$), обнаруженное нами в экспериментах *in vitro*, указывает на резкое потенцирование цитотоксического действия доксорубициниа даже при относительно небольшом сдвиге pH среды (с 7,32 до 7,51). Теоретический расчет по уравнению Хендерсона – Хассельбаха показывает, что данное изменение кислотности среды увеличивает долю липофильной неионизированной фракции препарата с 11,6% до 17,0%. Это обеспечивает относительный прирост проникающей внутрь клеток формы в 1,46 раза и снижает долю протонированной формы с 88,4% до 83,0%, что должно приводить к увеличению равновесного внутриклеточного накопления доксорубицина примерно в 1,5 раза. Однако зарегистрированный нами реальный сдвиг ИК50 (~ в 2 раза) существенно превышает этот прямой равновесный прогноз. Данный факт строго соответствует современным представлениям о «захвате ионов» как о сложном мультипликативном каскаде [1, 9, 28]. В рамках этой модели начальное усиление мембранного притока нейтральной липофильной формы каскадно потенцируется последующим внутриклеточным протонированием молекул в цитозоле, их лизосомальной секвестрацией и высокоаффинным связыванием с ДНК и топоизомеразой II, что необратимо смещает динамическое равновесие в сторону накопления препарата внутри клетки.

Перенос терапевтической схемы на животную перевивную модель аденокарциномы толстой кишки мыши CT26 *in vivo* позволил верифицировать обнаруженные физико-химические закономерности. Клетки линии CT26 обладают классическим феноменом Варбурга и высокой гликолитической активностью [29, 30], что в условиях живого организма ведет к выраженному закислению интерстициального пространства и формированию защитного «кислотного барьера». Применение монотерапии доксорубицином (8 мг/кг) показало умеренную противоопухолевую активность – торможение роста опухоли на 37% к 29-му дню ($p<0,001$), что согласуется с литературными данными [31, 32]. Наиболее значимым результатом исследования *in vivo* стало выявление сильного противоопухолевого синергизма в группе комбинированной терапии. К 29-му дню эксперимента торможение роста опухоли в этой группе достигло 76% (средний объем 1675 ± 631 мм^3, $p<0,001$). При этом оно не просто превосходило контроль, но и было статистически значимо эффективнее монотерапии доксорубицином ($p< 0,05$). Вероятно, системное введение 4% раствора $NaHCO_3$ эффективно повышало буферную емкость крови и межклеточной жидкости опухоли, нейтрализуя обратный градиент pH. Это снимало феномен «ионной ловушки» непосредственно в опухолевой ткани, максимально увеличивая биодоступность вводимой дозы доксорубицина для опухолевых клеток и усиливая их повреждение.

Примечательно, что изолированное применение $NaHCO_3$ также показало самостоятельный противоопухолевый эффект, сдерживая рост узла на 34% ($p<0,01$). При этом анализ отдаленных результатов и выживаемости животных обнаружил важную биологическую инверсию. Несмотря на то, что группа комбинированной терапии показала наилучший контроль над опухолью, наибольшее и высокодостоверное увеличение медианы выживаемости продемонстрировала группа изолированного ощелачивания –49 дней ($p<0,01$) по сравнению с 38 днями в контроле. Комбинированная группа также достоверно продлевала жизнь мышей до 45 дней ($p<0,05$), однако ее медиана сравнялась с группой чистой химиотерапии (45 дней, $p=0,39$). Такое нелинейное соотношение объема опухоли и выживаемости при добавлении доксорубицина, по-видимому, обусловлено фактором системной токсичности препарата [32]. Свободный доксорубицин при внутрибрюшинном введении в высокой дозе (8 мг/кг) оказывает выраженное миелосупрессивное и кардиотоксическое действие [33]. Повышение системного pH с помощью $NaHCO_3$ увеличивало долю проникающей формы доксорубицина не только в опухолевой ткани, но и в здоровых органах с нейтральным pH, что могло усугублять кумулятивную нецелевую токсичность химиопрепарата и лимитировать чистый выигрыш в выживаемости. В свою очередь, ощелачивание $NaHCO_3$, обеспечив медиану в 49 дней, подтвердило трансляционную значимость буферной терапии как самостоятельного инструмента [1, 10, 11, 27, 30].

Таким образом, представленная единая экспериментальная модель CT26 наглядно иллюстрирует, что буферная модуляция эффективно переводит теоретические принципы физической химии (кинетику нейтральных фракций слабых оснований) в прямое терапевтическое преимущество *in vivo*. Однако для успешного клинического внедрения комбинированных протоколов химиотерапии и ощелачивающей терапии требуется тонкое регулирование дозового

режима химиопрепарата с целью минимизации его системных побочных эффектов на фоне повышенной биодоступности.

Заключение

Комплексное исследование, выполненное на экспериментальной модели аденокарциномы толстой кишки мыши CT26, позволило количественно и качественно охарактеризовать трансляционный потенциал буферной терапии как инструмента преодоления pH-зависимой лекарственной устойчивости. Проведенный анализ позволяет сформулировать следующие выводы, имеющие важное научно-практическое значение:

1. ***Физико-химическое обоснование эффекта.*** Незначительное смещение pH межклеточной среды в щелочную сторону (с 7,32 до 7,51) значимо изменяет степень ионизации доксорубицина, увеличивая фракцию его нейтральных, липофильных молекул в 1,46 раза. Этого сдвига достаточно, чтобы снять феномен «ионной ловушки» и обеспечить двукратное повышение цитотоксической эффективности химиопрепарата *in vitro* (снижение ИК50 с 0,22 до 0,11 мкМ).

2. ***Преодоление резистентности in vivo.*** Локальный внеклеточный ацидоз, создаваемый опухолевыми клетками линии CT26, активно использующими гликолиз, служит физическим барьером для химиотерапии доксорубицином. Системное введение гидрокарбоната натрия эффективно нейтрализует этот градиент, повышая биодоступность доксорубицина непосредственно в ткани опухоли. Это обеспечивает мощный синергический эффект: комбинированная схема лечения подавляет рост солидного узла на 76% к 29-му дню эксперимента ($p<0,001$), что в 2 раза эффективнее стандартной монохимиотерапии.

3. ***Самостоятельный терапевтический потенциал ощелачивания.*** Монотерапия раствором гидрокарбоната натрия продемонстрировала выраженную способность сдерживать опухолевую прогрессию (торможение роста опухоли на 34%) и обеспечила наибольшую медиану выживаемости животных – 49 дней ($p<0,01$) по сравнению с 38 днями в контроле. Данный факт подтверждает, что коррекция системного и локального ацидоза является самостоятельным терапевтическим инструментом.

4. ***Ограничения метода и клинические перспективы.*** Сочетание химиопрепарата с буферным агентом приводит к увеличению терапевтического ответа у животных, снижая резистентность к лечению. Однако лимитирующим фактором комбинированного протокола остается системная нецелевая токсичность доксорубицина, биодоступность которого при защелачивании организма закономерно возрастает не только в опухоли, но и в здоровых тканях-мишенях.

Таким образом, модуляция pH опухолевого микроокружения с помощью доступных буферных агентов (в частности, гидрокарбоната натрия) представляет собой перспективное, экономически доступное и трансляционно реализуемое направление сопроводительной терапии в онкологии. Тем не менее для безопасного переноса комбинированных схем в клиническую практику требуется прецизионная оптимизация дозового режима: повышение тканевой биодоступности цитостатика в условиях нормализации pH должно сопровождаться деэскалацией его дозы для предотвращения манифестации системных побочных эффектов.

Список литературы

1. *Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V.* Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 979154.

2. *Corbet C., Feron O.* Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat // Nature Reviews Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 10. – P. 577–593.

3. *Gatenby R.A., Gillies R.J.* Why do cancers have high aerobic glycolysis? // Nat Rev Cancer. – 2004. – Vol. 4, № 11. – P. 891-9.

4. *Boedtkjer E., Pedersen S.F.* The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer // Annu Rev Physiol. – 2020. – Vol. 82. – C. 103–126.

5. *Estrella V., Chen T., Lloyd M., Wojtkowiak J., Cornnell H.H., Ibrahim-Hashim A., Bailey K., Balagurunathan Y., Rothberg J.M., Sloane B.F., Johnson J., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion // Cancer Res. – 2013. – Vol. 73, № 5. – P. 1524-35.

6. *Damaghi M., West J., Robertson-Tessi M., Xu L., Ferrall-Fairbanks M.C., Stewart P.A., Persi E., Fridley B.L., Altrock P.M., Gatenby R.A., Sims P.A., Anderson A.R.A., Gillies R.J.* The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2021. – Vol. 118, № 3.

7. *Bader J.E., Voss K., Rathmell J.C.* Targeting Metabolism to Improve the Tumor Microenvironment for Cancer Immunotherapy // Mol Cell. – 2020. – Vol. 78, № 6. – P. 1019–1033.

8. *Pilon-Thomas S., Kodumudi K.N., El-Kenawi A.E., Russell S., Weber A.M., Luddy K., Damaghi M., Wojtkowiak J.W., Mulé J.J., Ibrahim-Hashim A., Gillies R.J.* Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy // Cancer Res. – 2016. – Vol. 76, № 6. – P. 1381-90.

9. *Wojtkowiak J.W., Verduzco D., Schramm K.J., Gillies R.J.* Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment // Mol Pharm. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 2032-8.

10. *Bogdanov A.A., Verlov N.A., Bogdanov A.A., Burdakov V.S., Semiletov V.V., Egorenkov V.V., Volkov N.M., Moiseyenko V.M.* Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? - the case of malignant ascites // Front Oncol. – 2024. – Vol. 14. – C. 1342802.

11. *Богданов А.А., Егоренков В.В., Волков Н.М., Моисеенко Ф.В., Молчанов М.С., Верлов Н.А., Гулина Л.С., Моисеенко В.М.* Противоопухолевая эффективность перфузии изолированной нижней конечности раствором с повышенным pH на крысиной модели перевивной опухоли лимфосаркомы Плисса // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 8. – С. 541–549.

12. *Hamaguchi R., Ito T., Narui R., Morikawa H., Uemoto S., Wada H.* Effects of Alkalization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Advanced Pancreatic Cancer: A Retrospective Case-Control Study // In Vivo. – 2020. – Vol. 34, № 5. – C. 2623–2629.

13. *Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Improved Chemotherapy Outcomes of Patients With Small-cell Lung Cancer Treated With Combined Alkalization Therapy and Intravenous Vitamin C // Cancer diagnosis & prognosis. – 2021. – Vol. 1, № 3. – P. 157–163.

14. *Hamaguchi R., Narui R., Wada H.* Effects of an Alkalization Therapy on Nivolumab in Esopha-gogastric Junction Adenocarcinoma: A Case Report // Clinics of Oncology. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 1–4.

15. *Hamaguchi R., Okamoto T., Sato M., Hasegawa M., Wada H.* Effects of an Alkaline Diet on EGFR-TKI Therapy in EGFR Mutation-positive NSCLC // Anticancer Res. – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 5141–5145.

16. *Hamaguchi R.E.O., Narui R., Wada H.* Effects of Alkalization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Metastatic or Recurrent Pancreatic Cancer // Anticancer Research. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 873.

17. *Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosescu J., Sloane B.F., Hashim A.I., Morse D.L., Raghunand N., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 6. – P. 2260-8.

18. *Rahman A., Janic B., Rahman T., Singh H., Ali H., Rattan R., Kazi M., Ali M.M.* Immunotherapy Enhancement by Targeting Extracellular Tumor pH in Triple-Negative Breast Cancer Mouse Model // Cancers. – 2023. – Vol. 15, № 20. – P. 4931.

19. *Tafech A., Stéphanou A.* On the Importance of Acidity in Cancer Cells and Therapy // Biology (Basel). – 2024. – Vol. 13, № 4.

20. *Wang Z., Yuan H., Liu M., Yuan J., Chen D.* The symbiotic axis between the acidic tumor microenvironment and cancer stem cells: a driver of malignancy and therapeutic resistance // Frontiers in Oncology. – 2026. – Vol. 16.

21. *Raghunand N., He X., van Sluis R., Mahoney B., Baggett B., Taylor C.W., Paine-Murrieta G., Roe D., Bhujwalla Z.M., Gillies R.J.* Enhancement of chemotherapy by manipulation of tumour pH // Br J Cancer. – 1999. – Vol. 80, № 7. – P. 1005-11.

22. *Swietach P., Vaughan-Jones R.D., Harris A.L., Hulikova A.* The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2014. – Vol. 369, № 1638. – P. 20130099.

23. *Mahoney B.P., Raghunand N., Baggett B., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro // Biochem Pharmacol. – 2003. – Vol. 66, № 7. – P. 1207-18.

24. *Raghunand N., Mahoney B.P., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics: II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents // Biochemical Pharmacology. – 2003. – Vol. 66, № 7. – C. 1219–1229.

25. *Ansary A., Osman A., El-Khouly M.E.* Doxorubicin-loaded pH-responsive porphyrin-derived carbon dots as a promising biocompatible drug delivery system for effective chemotherapy of breast cancer // RSC Advances. – 2025. – Vol. 15, № 9. – P. 6457–6473.

26. *Kolahi Azar H., Sabouri L., Beheshtizadeh N., Maleki R.* pH-stimuli-responsive doxorubicin release and stability in chitosan–Eudragit nanocarriers // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 45428.

27. *Богданов А.А., Богданов А.А., Ляпунова Л.С., Бурдаков В.С., Верлов Н.А., Моисеенко В.М.* Противоопухолевый эффект in vivo и влияние ощелачивания с помощью гидрокарбоната натрия на жизнеспособность и метаболизм опухолевых клеток CT26 // Практическая онкология. – 2024. – Т. 25, № 4. – С. 327–335.

28. *Abumanhal-Masarweh H., Koren L., Zinger A., Yaari Z., Krinsky N., Kaneti G., Dahan N., Lupu-Haber Y., Suss-Toby E., Weiss-Messer E., Schlesinger-Laufer M., Shainsky-Roitman J., Schroeder A.* Sodium bicarbonate nanoparticles modulate the tumor pH and enhance the cellular uptake of doxorubicin // J Control Release. – 2019. – Vol. 296. – P. 1–13.

29. *Long W.-b., Pu X., Tang Y., Li M., Liu Y., She Q., Wang Y.-l., Guo Q.-x.* Arginine ADP-ribosyltransferase 1 Regulates Glycolysis in Colorectal Cancer via the PI3K/AKT/HIF1α Pathway // Current Medical Science. – 2022. – Vol. 42, № 4. – P. 733–741.

30. *Bogdanov A., Bogdanov A., Burdakov V., Mitusova K., Moiseyenko V.* Antitumor effects of extracellular alkalization: sodium bicarbonate modulates mitochondrial function, lysosomal dynamics and migration activity of cancer cells // Siberian journal of oncology –2026. – Vol. 25, № 1. – P. 62–73.

31. *Zhang T., Wei Y., Liu Z., Wu Z., Wang X., Li K., Liu H., Lu J., Lu Q., Liu M., Wang Y., Chen Z.* In Situ Engineered "Cascade-Amplified" Drug-Loaded Vesicles for Enhanced Cancer Stem Cell Therapy // Journal of Extracellular Vesicles. – 2026. – Vol. 15, № 5. – P. e70292.

32. *Shim N., Kim J., Song S., Yoo H., Kim Y., Oh Y., Hwang N., Goo J., Hong S., Yu J., Cho H., Kim K.* Cathepsin B-Cleavable Doxorubicin Prodrug Nanoparticles for Eliciting Cancer-Specific Immunogenic Cell Death and Minimizing Systemic Toxicity // Advanced Healthcare Materials. – 2026. – Vol. 15, № 9. – P. e04414.

33. *Abdelatty A., Ahmed M.S., Abdel-Kareem M.A., Dmerdash M., Mady R., Saad A.S., Albrakati A., Elmahallawy E.K., Elsawak A., Abdo W.* Acute and Delayed Doxorubicin-Induced Myocardiotoxicity Associated with Elevation of Cardiac Biomarkers, Depletion of Cellular Antioxidant Enzymes, and Several Histopathological and Ultrastructural Changes // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11, № 9.

References

1. *Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V.* Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment. Front Oncol. 2022; 12: 979154.

2. *Corbet C., Feron O.* Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. Nature Reviews Cancer. 2017; 17(10): 577-93.

3. *Gatenby R.A., Gillies R.J.* Why do cancers have high aerobic glycolysis? Nat Rev Cancer. 2004; 4(11): 891-9.

4. *Boedtkjer E., Pedersen S.F.* The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. Annu Rev Physiol. 2020; 82: 103-26.

5. *Estrella V., Chen T., Lloyd M., Wojtkowiak J., Cornnell H.H., Ibrahim-Hashim A., et al.* Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. Cancer Res. 2013; 73(5): 1524-35.

6. *Damaghi M., West J., Robertson-Tessi M., Xu L., Ferrall-Fairbanks M.C., Stewart P.A., et al.* The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021; 118(3).

7. *Bader J.E., Voss K., Rathmell J.C.* Targeting Metabolism to Improve the Tumor Microenvironment for Cancer Immunotherapy. Mol Cell. 2020; 78(6): 1019-33.

8. *Pilon-Thomas S., Kodumudi K.N., El-Kenawi A.E., Russell S., Weber A.M., Luddy K., et al.* Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy. Cancer Res. 2016; 76(6): 1381-90.

9. *Wojtkowiak J.W., Verduzco D., Schramm K.J., Gillies R.J.* Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment. Mol Pharm. 2011; 8(6): 2032-8.

10. *Bogdanov A.A., Verlov N.A., Bogdanov A.A., Burdakov V.S., Semiletov V.V., Egorenkov V.V., et al.* Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? - the case of malignant ascites. Front Oncol. 2024; 14: 1342802.

11. [*Bogdanov A.A., Egorenkov V.V., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Molchanov M.S., Verlov N.A., Gulina L.S., Moiseenko V.M.* Antitumor efficacy of isolated lower-limb perfusion with a high-pH solution in a rat model of transplantable Pliss lymphosarcoma. Almanac of Clinical Medicine. 2021; 49(8): 541-9 (In Russ.)].

12. *Hamaguchi R., Ito T., Narui R., Morikawa H., Uemoto S., Wada H.* Effects of Alkalization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Advanced Pancreatic Cancer: A Retrospective Case-Control Study. In Vivo. 2020; 34(5): 2623-9.

13. *Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Improved Chemotherapy Outcomes of Patients With Small-cell Lung Cancer Treated With Combined Alkalization Therapy and Intravenous Vitamin C. Cancer Diagn Progn. 2021; 1(3): 157-63.

14. *Hamaguchi R., Narui R., Wada H.* Effects of an Alkalization Therapy on Nivolumab in Esopha-gogastric Junction Adenocarcinoma: A Case Report. Clinics of Oncology. 2019; 2(1): 1-4.

15. *Hamaguchi R., Okamoto T., Sato M., Hasegawa M., Wada H.* Effects of an Alkaline Diet on EGFR-TKI Therapy in EGFR Mutation-positive NSCLC. Anticancer Res. 2017; 37(9): 5141-5.

16. *Hamaguchi R.E.O., Narui R., Wada H.* Effects of Alkalization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Metastatic or Recurrent Pancreatic Cancer. Anticancer Research. 2020; 40(2): 873.

17. *Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosescu J., Sloane B.F., et al.* Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. Cancer Res. 2009; 69(6): 2260-8.

18. *Rahman A., Janic B., Rahman T., Singh H., Ali H., Rattan R., et al.* Immunotherapy Enhancement by Targeting Extracellular Tumor pH in Triple-Negative Breast Cancer Mouse Model. Cancers. 2023; 15(20): 4931.

19. *Tafech A., Stéphanou A.* On the Importance of Acidity in Cancer Cells and Therapy. Biology (Basel). 2024; 13(4).

20. *Wang Z., Yuan H., Liu M., Yuan J., Chen D.* The symbiotic axis between the acidic tumor microenvironment and cancer stem cells: a driver of malignancy and therapeutic resistance. Front Oncol. 2026; 16.

21. *Raghunand N., He X., van Sluis R., Mahoney B., Baggett B., Taylor C.W., et al.* Enhancement of chemotherapy by manipulation of tumour pH. Br J Cancer. 1999; 80(7): 1005-11.

22. *Swietach P., Vaughan-Jones R.D., Harris A.L., Hulikova A.* The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014; 369(1638): 20130099.

23. *Mahoney B.P., Raghunand N., Baggett B., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. Biochem Pharmacol. 2003; 66(7): 1207-18.

24. *Raghunand N., Mahoney B.P., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics: II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents. Biochemical Pharmacology. 2003; 66(7): 1219-29.

25. *Ansary A., Osman A., El-Khouly M.E.* Doxorubicin-loaded pH-responsive porphyrin-derived carbon dots as a promising biocompatible drug delivery system for effective chemotherapy of breast cancer. RSC Advances. 2025; 15(9): 6457-73.

26. *Kolahi Azar H., Sabouri L., Beheshtizadeh N., Maleki R.* pH-stimuli-responsive doxorubicin release and stability in chitosan–Eudragit nanocarriers. Scientific Reports. 2025; 15(1): 45428.

27. [*Bogdanov A.A., Bogdanov A.A., Lyapunova L.S., Burdakov V.S., Verlov N.A., Moiseenko V.M.* In vivo antitumor effect and the influence of alkalinization with sodium bicarbonate on the viability and metabolism of CT26 tumor cells. Practical Oncology. 2024; 25(4): 327-35 (In Russ.)].

28. *Abumanhal-Masarweh H., Koren L., Zinger A., Yaari Z., Krinsky N., Kaneti G., et al.* Sodium bicarbonate nanoparticles modulate the tumor pH and enhance the cellular uptake of doxorubicin. J Control Release. 2019; 296: 1-13.

29. *Long W.-b., Pu X., Tang Y., Li M., Liu Y., She Q., et al.* Arginine ADP-ribosyltransferase 1 Regulates Glycolysis in Colorectal Cancer via the PI3K/AKT/HIF1α Pathway. Current Medical Science. 2022; 42(4): 733-41.

30. *Bogdanov A., Bogdanov A., Burdakov V., Mitusova K., Moiseyenko V.* Antitumor effects of extracellular alkalization: sodium bicarbonate modulates mitochondrial function, lysosomal dynamics and migration activity of cancer cells. Siberian journal of oncology 2026; 25(1): 62-73.

31. *Zhang T., Wei Y., Liu Z., Wu Z., Wang X., Li K., et al.* In Situ Engineered "Cascade-Amplified" Drug-Loaded Vesicles for Enhanced Cancer Stem Cell Therapy. Journal of Extracellular Vesicles. 2026; 15(5): e70292.

32. *Shim N., Kim J., Song S., Yoo H., Kim Y., Oh Y., et al.* Cathepsin B-Cleavable Doxorubicin Prodrug Nanoparticles for Eliciting Cancer-Specific Immunogenic Cell Death and Minimizing Systemic Toxicity. Advanced Healthcare Materials. 2026; 15(9): e04414.

33. *Abdelatty A., Ahmed M.S., Abdel-Kareem M.A., Dmerdash M., Mady R., Saad A.S., et al.* Acute and Delayed Doxorubicin-Induced Myocardiotoxicity Associated with Elevation of Cardiac Biomarkers, Depletion of Cellular Antioxidant Enzymes, and Several Histopathological and Ultrastructural Changes. Life (Basel). 2021; 11(9).

© Н.Х. Абдулоева и др., 2026
УДК 618.19-006.6(470.23-25)"2017/2025"
ББК 55.691.3
DOI: 10.31917/2703421

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПО ДАННЫМ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ИМЕНИ Н.П. НАПАЛКОВА, 2017–2025 гг.*

Н.Х. Абдулоева[1,3], В.А. Чубенко[1,3], А.С. Жабина[1,2], Ф.В. Моисеенко[1,2,4], К.В. Шелехова[1,3], Е.М. Бит-Сава[1], В.В. Егоренков[1], Н.М. Волков[1,3], А.А. Богданов[1], Н.В. Левченко[1], К.Н. Казакова[1], В.М. Моисеенко[1,3]

OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH BREAST CANCER IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE: DATA FROM THE N.P. NAPALKOV CANCER CENTRE, 2017–2025

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (Санкт-Петербург, Россия)

[4] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии (Санкт-Петербург, Россия)

Н.Х. Абдулоева[1,3]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе, доцент кафедры онкологии. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А. ORCID: 0000-0001-5236-0241. SPIN-код: 3882-3299. Author ID: 622911.

В.А. Чубенко[1,3]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей, доцент.

А.С. Жабина[1,2]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующая отделением централизованного разведения химиотерапевтических препаратов; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации.

Ф.В. Моисеенко[1,2,4]
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии.

К.В. Шелехова[1,3]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующая патологоанатомическим отделением; заведующая кафедрой патологической анатомии факультета дополнительного профессионального образования.

Е.М. Бит-Сава[1]
Доктор медицинских наук, зав. отделением опухолей молочной железы.

В.В. Егоренков[1]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части.

Н.М. Волков[1,3]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по химиотерапевтическому и радиотерапевтическому лечению.

А.А. Богданов[1]
Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе. SPIN-код: 5625-8391. Author ID: 113144. Scopus Author ID: 25646002000. Researcher ID: P-1231-2017.

* Исследование выполнено без внешнего финансирования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Н.Х. Абдулоева – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста. А.С. Жабина, В.А. Чубенко, Н.М. Волков – анализ и интерпретация данных, редактирование. Ф.В. Моисеенко – концепция исследования, интерпретация данных, редактирование. К.В. Шелехова – морфологическая и иммуногистохимическая верификация, интерпретация данных. Е.М. Бит-Сава, Н.В. Левченко, К.Н. Казакова – сбор данных, интерпретация результатов. В.В. Егоренков – организация исследования, редактирование. А.А. Богданов – статистическая обработка данных, методология. В.М. Моисеенко – общее руководство, окончательное утверждение рукописи. Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант рукописи.

Н.В. Левченко[1]
Кандидат медицинских наук,
заведующая дневным стационаром.
К.Н. Казакова[1]
Врач-онколог, заведующая поликлиническим отделением.
В.М. Моисеенко[1,3]
Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
директор ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова»,
заведующий кафедрой онкологии факультета
дополнительного профессионального образования.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

N.K. Abduloeva[1,3]
Candidate of Medicine, Deputy Director for Outpatient Work;
Associate Professor of the Department of Oncology.
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68a.
ORCID: 0000-0001-5236-0241. SPIN-code: 3882-3299.
Author ID: 622911.
V.A. Chubenko[1,3]
Candidate of Medicine, Oncologist, Head of the Department
of Chemotherapy of Solid Tumors, associate professor of the
Department of Oncology at the Saint Petersburg
Medical and Social Institute.
A.S. Zhabina[1,2]
Candidate of Medicine, Physician of Chemotherapy
Department; Researcher, Department of Innovative Methods of
Therapeutic Oncology and Rehabilitation.
F.V. Moiseenko[1,2,4]
MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy,
Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of
Therapeutic Oncology and Rehabilitation,
Professor of the Department of Oncology.

K.V. Shelekhova[1,3]
MD, PhD, SciD, Head of Pathology Department;
Professor of Pathology Department.
E.M. Bit-Sava[1]
Doctor of Medical Sciences, Head of the oncological surgical
methods of treatment (breast) department.
V.V. Egorenkov[1]
MD, Deputy Director for Medical Unit.
N.M. Volkov[1,3]
MD, Head of chemotherapy and radiotherapy departments.
A.A. Bogdanov[1]
Candidate of Physical and Mathematical Sciences,
Deputy Director for Research.
SPIN-code: 5625-8391,
AuthorID: 113144.
Scopus Author ID: 25646002000.
ResearcherID: P-1231-2017.
N.V. Levchenko[1]
Candidate of Medicine, Head of the Day Hospital.
K.N. Kazakova[1]
Medical Oncologist, Head of the Outpatient Department.
V.M. Moiseyenko[1,3]
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences,
DSc, MD, Professor, Director, St. Petersburg Clinical Research
and Practical Center of Specialized Types for Medical Care
(Oncological) named after N.P. Napalkov,
Professor of Oncology Department.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Цель. Оценить общую выживаемость больных раком молочной железы в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, включавшее 17 317 больных раком молочной железы I–IV стадий с установленным молекулярным подтипом, получавших лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специальных видов медицинской помощи (онкологическом) имени Н.П. Напалкова» (далее – Онкоцентр) в 2017–2025 гг. В 2017–2021 гг. лечение проводили в соответствии с Практическими рекомендациями RUSSCO, а с января 2022 г. – согласно действовавшим редакциям клинических рекомендаций «Рак молочной железы» Минздрава России. Жизненный статус уточняли путем сплошной сверки с Федеральным регистром застрахованных лиц (дата среза – 13 августа 2026 г.). Выживаемость оценивали методом Каплана – Мейера с учетом левого усечения; многофакторный анализ проводили с помощью модели Кокса.

Результаты. Медиана длительности наблюдения составила 52,3 мес; умерли 3 767 больных (21,8 %). Пятилетняя общая выживаемость равнялась 89,9; 81,7; 61,9 и 31,3% при I, II, III и IV стадиях соответственно; по молекулярным подтипам – 81,8% при люминальном A, 79,9% при люминальном B HER2-положительном, 73,2% при HER2-положительном нелюминальном, 70,6% при люминальном B HER2-отрицательном и 60,6%при тройном негативном раке. Независимыми неблагоприятными факторами были стадия, тройной негативный (ОР 2,30; 95% ДИ 2,09–2,53) и люминальный B HER2-отрицательный подтипы (ОР 1,47; 95% ДИ 1,36–1,60), а также возраст (ОР 1,37 на каждые 10 лет). Медиана выживаемости от момента выявления отдаленных метастазов составила 37,0 мес при первично-метастатическом раке и 28,2 мес при рецидиве заболевания после первичного лечения по поводу локализованной опухоли (ОР 1,25; 95% ДИ 1,15–1,36).

Заключение. Общая выживаемость различалась в зависимости от стадии и молекулярного подтипа. Относительный вклад подтипа был схожим при I–III стадиях, тогда как абсолютные различия увеличивались по мере распространения процесса. Доля больных с I–II стадиями возросла с 63,9 до 75,7% ($p<0,001$) при неизменной доле первично-метастатического рака. Скорректированный риск смерти снижался с каждым последующим годом установления диагноза в когорте в целом (ОР 0,950 на год; $p<0,001$) и во всех подтипах, кроме тройного негативного; в метастатической популяции подобная динамика отмечалась только при HER2-положительном раке (ОР 0,946 на год; $p=0,016$).

Ключевые слова: *рак молочной железы, общая выживаемость, молекулярный подтип, стадия, клиническая практика, первично-метастатический рак, левое усечение.*

Aim. To assess overall survival in patients with breast cancer treated in routine clinical practice.

Materials and methods. This retrospective cohort study included 17 317 patients with stage I–IV invasive breast cancer and a defined molecular subtype who were treated at the N.P. Napalkov Cancer Centre in 2017–2025. Treatment followed the RUSSCO practical recommendations in 2017–2021 and the applicable Russian Ministry of Health clinical guidelines from January 2022. Vital status was ascertained through complete linkage with the federal register of insured persons (data cut-off: 13 August 2026). Survival was estimated using the Kaplan – Meier method with left truncation; multivariable analysis was performed using a Cox proportional hazards model.

Results. The median follow-up was 52.3 months; 3 767 patients (21.8%) died. Five-year overall survival was 89.9, 81.7, 61.9, and 31.3% for stages I, II, III, and IV, respectively; by molecular subtype, it was 81.8% for luminal A, 79.9%for luminal B HER2-positive, 73.2% for HER2-positive non-luminal, 70.6% for luminal B HER2-negative, and 60.6% for triple-negative breast cancer. Stage, triple-negative (HR 2.30; 95% CI 2.09–2.53) and luminal B HER2-negative subtypes (HR 1.47; 95% CI 1.36–1.60), and age (HR 1.37 per 10-year increase) were independently associated with a higher risk of death. Median survival from the detection of distant metastases was 37.0 months in de novo metastatic disease and 28.2 months in recurrent disease after primary treatment for localized cancer (HR 1.25; 95% CI 1.15–1.36).

Conclusion. Overall survival differed by stage and molecular subtype. The relative effect of subtype was similar across stages I–III, whereas absolute differences increased with disease extent. The proportion of patients with stage I–II disease increased from 63.9 to 75.7% (p<0.001), while the proportion with de novo metastatic disease remained unchanged. The adjusted risk of death decreased with each successive diagnosis year in the overall cohort (HR 0.950 per year; p<0.001) and in all subtypes except triple-negative breast cancer; in the metastatic population, a similar trend was observed only in HER2-positive disease (HR 0.946 per year; p=0.016).

Key words: *breast cancer, overall survival, molecular subtype, stage, routine clinical practice, de novo metastatic breast cancer, left trucation.*

Введение

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин в Российской Федерации [1]. Прогноз определяется прежде всего распространенностью процесса на момент выявления и биологическим подтипом опухоли. В настоящее время вклад этих факторов в исходы лечения в повседневной практике специализированного онкологического учреждения изучен еще недостаточно.

Внедрение клинических рекомендаций в практику онкологической службы Российской Федерации стало важным организационным шагом, позволившим упорядочить алгоритмы обследования и лечения больных злокачественными опухолями. Рекомендации в значительной степени основаны на результатах клинических исследований со строгими критериями отбора. В такие исследования нередко не включают больных старческого возраста, пациентов с выраженной сопутствующей патологией и значимыми нарушениями функции внутренних органов, что ограничивает прямую переносимость полученных результатов на всю популяцию больных.

Данные реальной клинической практики дополняют результаты клинических исследований, поскольку отражают лечение более разнородной популяции, включая больных пожилого и старческого возраста, пациентов с сопутствующими заболеваниями и исходно нарушенным функциональным статусом.

Дополнительным основанием для изучения реальной клинической практики служит широкое использование в современных клинических исследованиях, в том числе регистрационных, суррогатных конечных точек – частоты объективного ответа и времени до прогрессирования. Такие показатели позволяют быстрее оценить результат лечения, однако их улучшение не всегда сопровождается увеличением общей выживаемости. Между тем общая выживаемость и качество жизни остаются основными конечными целями лечения больных злокачественными опухолями.

В связи с этим проведен анализ общей выживаемости больных раком молочной железы, получавших лечение в специализированном онкологическом центре в течение девяти лет.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование на основе выгрузки из электронной базы медицинской информационной системы «Инфоклиника», которая ведется в Онкоцентре и содержит сведения с 2017 г. Из 27 274 больных с подтвержденным раком молочной железы молекулярный подтип опухоли был установлен у 22 561 (82,7%); они составили исходную популяцию исследования. Жизненный статус уточняли путем сверки страховых номеров индивидуальных лицевых счетов с Федеральным регистром застрахованных лиц; дата среза – 13 августа 2026 г. Сверку проводили дважды – 15 марта и 13 августа 2026 г., что позволило оценить полноту регистрации смертей: из 3 555 смертей, наступивших к 15 марта 2026 г., при первой сверке не были учтены 98 (2,8%).

Критериями включения были: подтвержденный рак молочной железы; установление диагноза с 01.01.2017 по 31.12.2025; возраст на момент установления диагноза 18 лет и старше; установленная стадия I–IV; установленный молекулярный подтип опухоли; известный жизненный статус.

Критериями исключения были: отсутствие в медицинской документации признаков злокачественного новообразования молочной железы (ошибочное присвоение кода C50); карцинома *in situ* (стадия 0); установление диагноза вне анализируемого периода; невосстановленная стадия; невозможность определить молекулярный подтип из-за неполноты данных о рецепторном статусе; первично-множественная злокачественная опухоль; отсутствие сведений о жизненном статусе; противоречия в датах.

Критериям включения соответствовали 17 317 больных (76,8% исходной популяции). Последовательность формирования аналитической когорты представлена на рисунке 1.

Стадирование проводили по системе TNM (классификация AJCC, 8-й пересмотр) с использованием анатомической группировки стадий. Учитывали стадию, установленную при первичном стадировании до начала противоопухолевого лечения; сведения, полученные после неоадъювантной терапии, для определения исходной стадии не использовали.

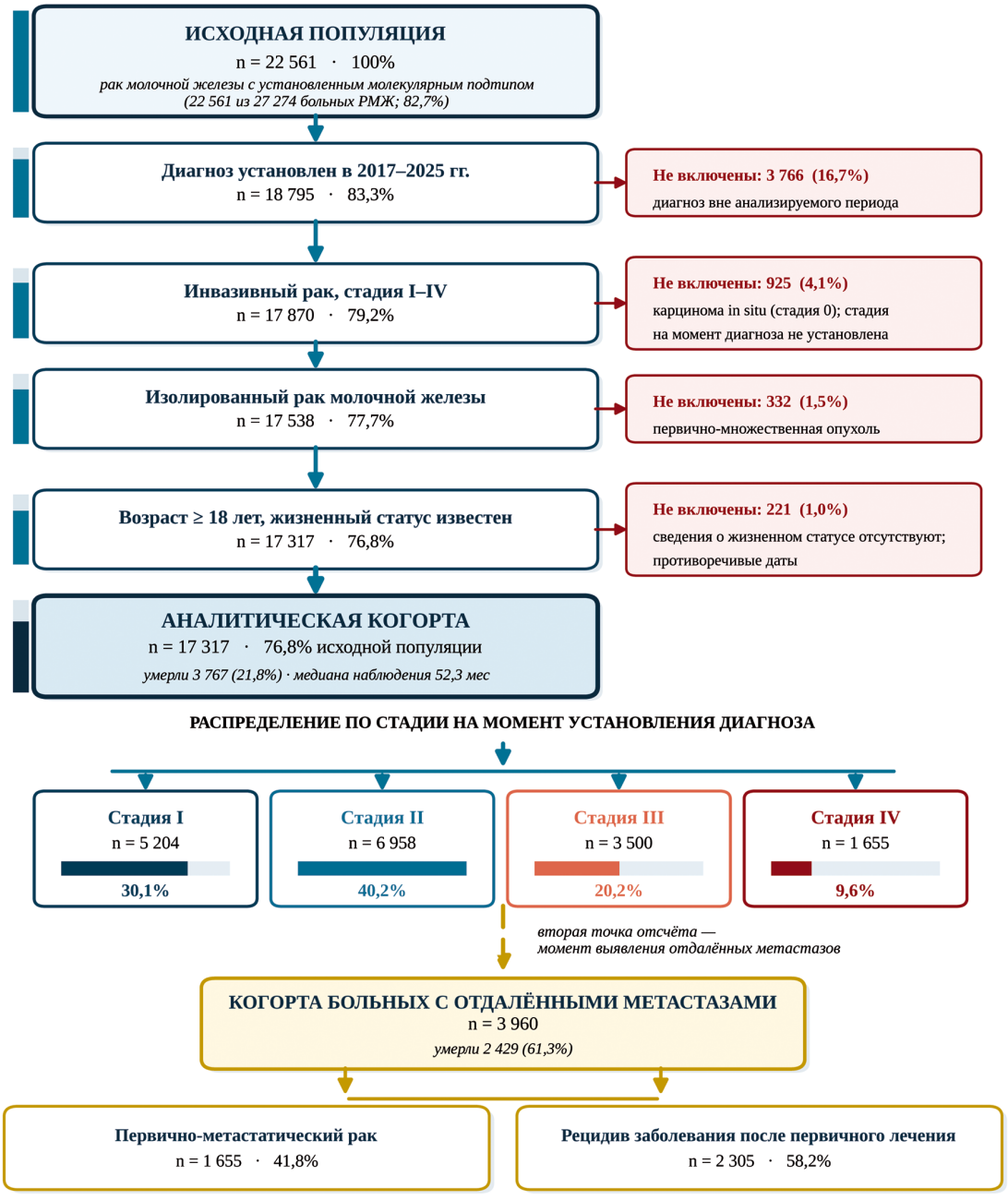


Рис. 1. *Формирование аналитической когорты: последовательное применение критериев включения с указанием доли включенных и не включенных больных. Слева – последовательные шаги отбора с указанием числа больных и доли от исходной популяции; справа – основания невключения. Нижняя ветвь – метастатическая когорта, для которой точкой отсчета служит момент выявления отдаленных метастазов.*

Молекулярный подтип определяли по результатам иммуногистохимического исследования: люминальный A (положительные рецепторы стероидных гормонов, отрицательный HER2, индекс Ki-67 менее 20%), люминальный B HER2-отрицательный (положительные рецепторы, отрицательный HER2, Ki-67 20% и более), люминальный B HER2-положительный (положительные рецепторы и положительный HER2), HER2-положительный нелюминальный (отрицательные рецепторы, положительный HER2) и тройной негативный (отрицательные рецепторы и HER2). HER2-положительным считали результат 3+ либо 2+ при положительной гибридизации *in situ*.

В 2017–2021 гг. лечение проводили в соответствии с Практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). С января 2022 г., после введения обязательного применения клинических рекомендаций, лечение проводили согласно действовавшим в соответствующий период редакциям клинических рекомендаций «Рак молочной железы», размещенным в рубрикаторе Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Общую выживаемость рассчитывали от даты установления диагноза до смерти от любой причины или до даты среза. Для больных метастатическим раком дополнительно использовали вторую точку отсчета – дату выявления отдаленных метастазов, которая у больных первично-метастатическим раком совпадала с датой установления диагноза, а у больных с рецидивом соответствовала дате документированного прогрессирования.

Поскольку сведения о причине смерти были недоступны, анализ ограничили общей выживаемостью.

Статистический анализ

Выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера с учетом левого усечения [4]. Доверительные интервалы рассчитывали по формуле Гринвуда. Медиану длительности наблюдения оценивали обратным методом Каплана – Мейера. Группы сравнивали с помощью лог-рангового критерия.

У 3 093 больных (17,9%) диагноз был установлен до первого обращения в Центр (медиана интервала – 1,7 мес). Для этих больных применяли левое усечение: их включали в группу риска не с нулевой отметки, а с момента поступления под наблюдение. При отсчете от даты выявления отдаленных метастазов левое усечение не применяли, поскольку у всех больных этой группы прогрессирование было зарегистрировано в период наблюдения.

Многофакторный анализ проводили с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса; в модель включали стадию, молекулярный подтип, возраст и период установления диагноза. Взаимодействие «стадия×подтип» проверяли с помощью критерия отношения правдоподобия. Допущение о пропорциональности рисков оценивали по шкалированным остаткам Шенфельда; при его нарушении дополнительно рассчитывали ограниченное среднее время дожития (restricted mean survival time, RMST) с горизонтом 60 мес.

Анализы чувствительности включали расчет без поправки на левое усечение и расчет по данным предыдущей сверки (дата среза – 15.03.2026) для оценки влияния задержки регистрации смертей. Уровень статистической значимости принимали равным 0,05. Расчеты выполняли в программе МЕДСТАТ 2025 (версия 9).

Характеристика когорты

Медиана возраста больных составила 62 года (межквартильный интервал 51–70 лет); доля больных в возрасте 70 лет и старше – 27,7%. Медиана длительности наблюдения достигла 52,3 мес: 99,8 мес в когорте 2017–2019 гг., 58,4 мес в когорте 2020–2022 гг. и 24,4 мес в когорте 2023–2025 гг. Зарегистрировано 3 767 смертей (21,8%).

Общая характеристика когорты представлена в таблице 1.

Доля больных с I стадией при первичном выявлении возросла с 24,5% в 2017 г. до 35,9% в 2025 г., а доля больных с III стадией снизилась с 26,9 до 15,4%. Суммарная доля больных с I–II стадиями статистически значимо изменялась во времени (χ^2=103,2; df=8; p<0,001) и возросла с 63,9% в 2017 г. до 75,7% в 2025 г. Доля первично-метастатического рака существенно не изменилась: 9,2% в 2017 г. против 9,0% в 2025 г. (χ^2=6,1; df=8; p=0,64). Доля больных без поражения регионарных лимфатических узлов (N0) увеличилась с 45,8 до 63,3%, а доля больных с массивным поражением (N2–N3) снизилась с 21,3 до 13,7%. Число больных с впервые установленным диагнозом, включенных в когорту, снизилось с 1 561 в 2019 г. до 1 378 в 2020 г., а затем увеличилось до 2 401 в 2025 г. Распределение по стадиям представлено на рисунке 2.

Анализ общей выживаемости

Выживаемость в зависимости от стадии

Пятилетняя ОВ снижалась от 89,9% при I стадии до 31,3% при IV; различия между стадиями были статистически значимыми (лог-ранговый критерий, χ^2=3 102; p<0,001). При I и II стадиях медиана ОВ не была достигнута, при III стадии она равнялась 97,1 мес, при IV – 35,6 мес (таблица 2, рисунок 3).

Выживаемость в зависимости от молекулярного подтипа

Различия между молекулярными подтипами были статистически значимыми (χ^2=412; p<0,001). Наиболее высокие показатели были получены при люминальном A и люминальном B HER2-положительном раке, наиболее низкие – при тройном негативном. Пятилетняя выживаемость при люминальном B HER2-отрицательном подтипе была ниже, чем при

Таблица 1.

Характеристика когорты (n=17 317)

Показатель	Число больных	Доля, %
ВОЗРАСТ, полных лет		
Медиана (Q1–Q3)	62 (51–70)	–
18–39	1 175	6,8
40–49	2 605	15,0
50–59	3 566	20,6
60–69	5 181	29,9
70 и старше	4 790	27,7
СТАДИЯ НА МОМЕНТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА		
I	5 204	30,1
II	6 958	40,2
III	3 500	20,2
IV	1 655	9,6
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПОДТИП ДЛЯ ВСЕХ СТАДИЙ		
люминальный A	7 020	40,5
люминальный B, HER2-негативный	5 627	32,5
люминальный B, HER2-позитивный	1 604	9,3
HER2-позитивный (нелюминальный)	963	5,6
тройной негативный	2 103	12,1

Таблица 2.

Общая выживаемость в зависимости от стадии на момент установления диагноза

Стадия	n	Смертей	Медиана ОВ, мес	Трехлетняя ОВ,% (95% ДИ)	Пятилетняя ОВ,% (95% ДИ)
I	5 204	444	не достигнута	94,8 (94,1–95,4)	89,9 (88,8–90,9)
II	6 958	1 143	не достигнута	89,8 (89,0–90,6)	81,7 (80,5–82,8)
III	3 500	1 223	97,1	75,5 (74,0–77,0)	61,9 (60,0–63,7)
IV	1 655	957	35,6	49,4 (46,7–52,0)	31,3 (28,5–34,1)
Всего	**17 317**	**3 767**	**не достигнута**	**84,4 (83,8–85,0)**	**74,9 (74,1–75,7)**

Таблица 3.

Общая выживаемость в зависимости от молекулярного подтипа

Подтип	n	Смертей	Трехлетняя ОВ, % (95% ДИ)	Пятилетняя ОВ, % (95% ДИ)
Люминальный A	7 020	1 121	90,1 (89,2–90,8)	81,8 (80,7–82,9)
Люминальный B HER2-отрицательный	5 627	1 427	82,1 (81,0–83,2)	70,6 (69,1–72,1)
Люминальный B HER2-положительный	1 604	292	86,6 (84,6–88,3)	79,9 (77,4–82,1)
HER2-положительный нелюминальный	963	215	83,7 (80,9–86,1)	73,2 (69,7–76,4)
Тройной негативный	2 103	712	70,1 (67,9–72,2)	60,6 (58,1–63,0)

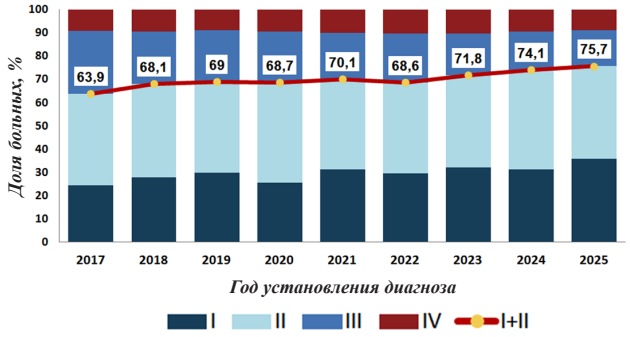
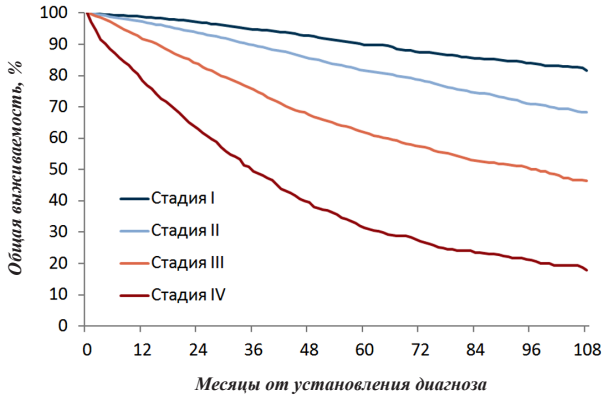


Рис. 2. *Распределение больных по стадиям при выявлении. Линией обозначена суммарная доля больных, выявленных на I–II стадиях; область под линией соответствует I и II стадиям.*

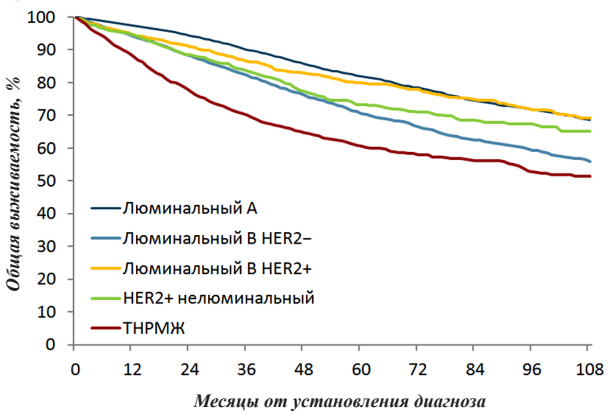


Число больных под риском

Группа	0 мес	24 мес	48 мес	72 мес	96 мес
Стадия I	4359	3871	2490	1407	661
Стадия II	5667	5141	3210	1860	862
Стадия III	2820	2458	1467	807	390
Стадия IV	1378	850	363	144	65

Рис. 3. *Общая выживаемость в зависимости от стадии на момент установления диагноза (метод Каплана – Мейера с левым усечением).*

люминальном А (70,6% против 81,8%) и при обоих HER2-положительных подтипах. Медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе (таблица 3, рисунок 4).



Число больных под риском

Группа	0 мес	24 мес	48 мес	72 мес	96 мес
Люминальный А	5937	5131	3180	1894	828
Люминальный В HER2–	4598	3989	2390	1179	598
Люминальный В HER2+	1244	1203	743	439	220
HER2+ нелюминальный	747	681	429	261	135
ТНРМЖ	1698	1316	788	445	197

Рис. 4. *Общая выживаемость в зависимости от молекулярного подтипа.*

Молекулярный подтип внутри стадии

Общее соотношение показателей между молекулярными подтипами воспроизводилось во всех стадиях: наиболее низкие показатели наблюдались при тройном негативном раке, а люминальный В HER2-отрицательный подтип уступал люминальному А и обоим HER2-положительным подтипам. Различия были статистически значимыми внутри каждой стадии (лог-ранговый критерий: I – χ^2=30,1, p<0,001; II – χ^2=73,0, p<0,001; III – χ^2=111,0, p<0,001; IV – χ^2=61,4, p<0,001) (таблица 4, рисунок 5).

Многофакторный анализ

Индекс конкордантности модели составил 0,767. Независимыми неблагоприятными факторами были стадия, тройной негативный и люминальный В HER2-

Таблица 4.

Пятилетняя общая выживаемость,% (95% ДИ), в зависимости от молекулярного подтипа внутри каждой стадии

Стадия	Люминальный А	Люминальный В HER2–	Люминальный В HER2+	HER2+ нелюминальный	ТНРМЖ
I	92,1 (90,8–93,3)	86,7 (84,2–88,9)	93,5 (89,3–96,1)	85,1 (75,8–91,0)	83,0 (77,9–87,0)
II	84,0 (82,1–85,7)	79,5 (77,3–81,4)	90,1 (86,9–92,6)	83,4 (78,2–87,4)	73,3 (69,5–76,6)
III	67,8 (64,1–71,3)	59,0 (55,7–62,2)	71,8 (66,4–76,5)	71,0 (64,2–76,7)	47,5 (42,8–52,0)
IV	39,3 (33,6–45,0)	29,6 (25,2–34,2)	34,6 (26,4–42,9)	37,4 (27,8–47,0)	13,6 (8,8–19,3)

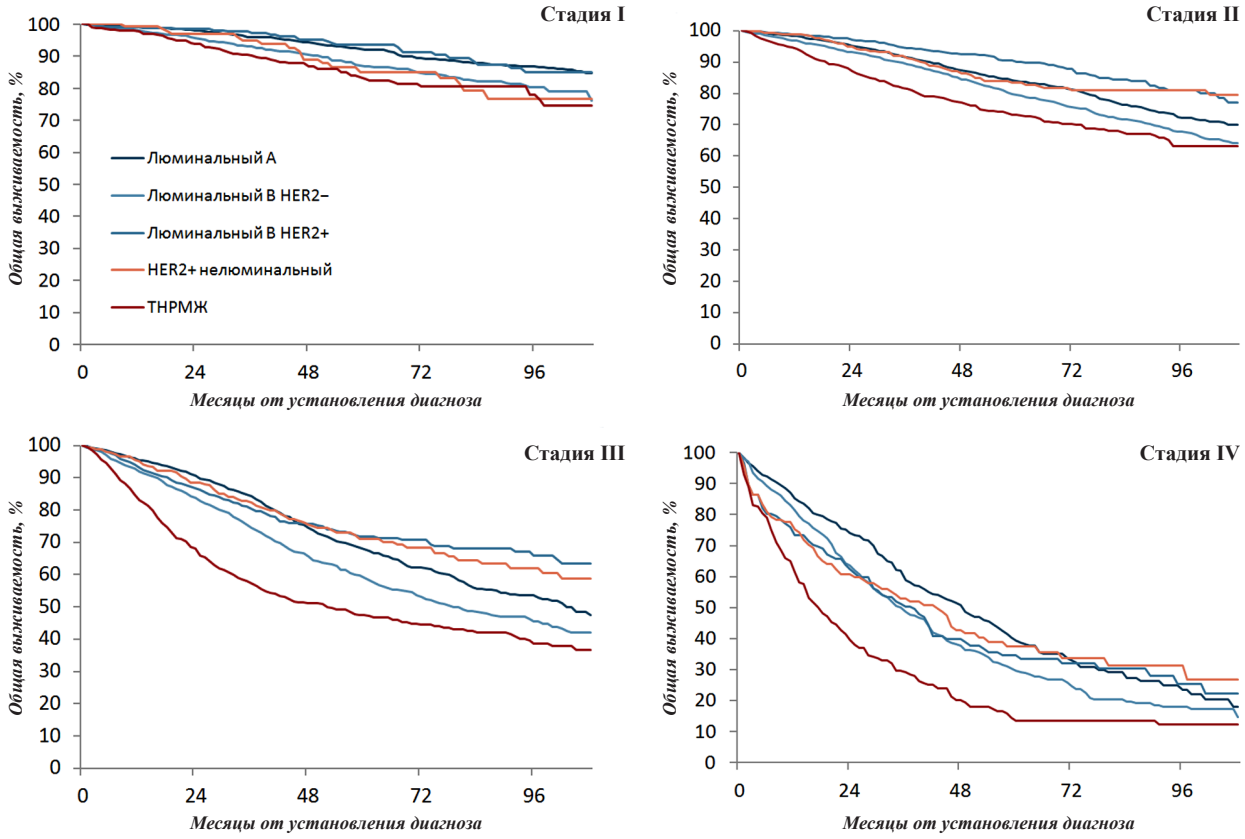


Рис. 5. *Общая выживаемость в зависимости от молекулярного подтипа внутри каждой стадии.*

отрицательный подтипы, а также возраст. Оба HER2-положительных подтипа статистически значимо не отличались от люминального А. Включение в модель членов взаимодействия «стадия×подтип» для III и IV стадий улучшило качество модели (критерий отношения правдоподобия, χ^2=20,8; df=8; p=0,008). Совокупный вклад членов взаимодействия, относящихся к IV стадии, был статистически значимым (χ^2=18,6; df=4; p<0,001), тогда как вклад членов для III стадии – нет (χ^2=2,6; df=4; p=0,64). Значимым оказалось только одно сочетание: при IV стадии преимущество люминального В HER2-положительного подтипа перед люминальным А утрачивалось (ОР члена взаимодействия 1,69; 95% ДИ 1,22–2,33; p=0,001). При I–III стадиях относительный вклад биологического подтипа был сопоставимым (таблица 5).

Таблица 5.

Многофакторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса

Ковариата	ОР	95% ДИ	p
Стадия II (референс – I)	1,90	1,70–2,12	<0,001
Стадия III	4,07	3,65–4,55	<0,001
Стадия IV	10,22	9,12–11,46	<0,001
Люминальный В HER2– (референс – люминальный А)	1,47	1,36–1,60	<0,001
Люминальный В HER2+	1,08	0,95–1,23	0,248
HER2-положительный нелюминальный	1,15	0,99–1,33	0,068
Тройной негативный	2,30	2,09–2,53	<0,001
Возраст (на каждые 10 лет)	1,37	1,33–1,40	<0,001
Период 2020–2022 гг. (референс – 2017–2019)	0,83	0,77–0,89	<0,001
Период 2023–2025 гг.	0,73	0,66–0,80	<0,001

Для оценки динамики выживаемости в модель, включавшую стадию и возраст, вводили календарный год установления диагноза как непрерывную переменную. В когорте в целом скорректированный риск смерти снижался на 5,0% с каждым последующим годом установления диагноза (ОР 0,950; 95% ДИ 0,936–0,965; p<0,001). Внутри подтипов снижение было статистически значимым при люминальном А (ОР 0,935; 95% ДИ 0,908–0,963; p<0,001), люминальном В HER2-положительном (ОР 0,902; 95% ДИ 0,854–0,952; p<0,001), HER2-положительном нелюминальном (ОР 0,920; 95% ДИ 0,865–0,978; p=0,008) и люминальном В HER2-отрицательном раке (ОР 0,964; 95% ДИ 0,942–0,987; p=0,003). При тройном негативном раке статистически значимой динамики не выявлено (ОР 0,973; 95% ДИ 0,942–1,006; p=0,10).

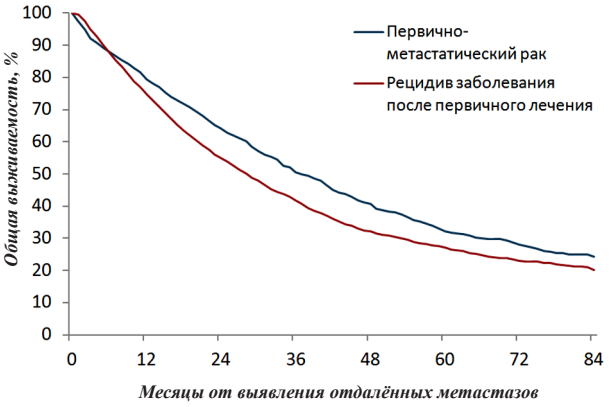
В когорте больных с отдаленными метастазами, в которой отсчет начинали с момента их выявления, статистически значимой динамики в целом не было выявлено (ОР 0,991 на год; 95% ДИ 0,973–1,009; p=0,35). Снижение скорректированного риска смерти было зарегистрировано только при HER2-положительном раке (оба подтипа суммарно: ОР 0,946; 95% ДИ 0,904–0,990; p=0,016). При люминальном А (ОР 0,965; 95% ДИ 0,929–1,004; p=0,07), люминальном В HER2-отрицательном (ОР 1,007; p=0,64) и тройном негативном раке (ОР 1,029; p=0,18) статистически значимой динамики не было отмечено.

К сказанному необходимо добавить следующее примечание. Совокупный вклад членов взаимодействия «стадия×подтип» был статистически значимым (χ^2=20,8; df=8; p=0,008) и определялся IV стадией (χ^2=18,6; df=4; p<0,001). Значимым был только член взаимодействия «IV стадия×люминальный В HER2-положительный» (ОР 1,69; 95% ДИ 1,22–2,33; p=0,001). Представленные в таблице отношения рисков получены в модели без членов взаимодействия.

Для тройного негативного и HER2-положительных подтипов, а также для III–IV стадий допущение о пропорциональности рисков не выполнялось. Поэтому дополнительно рассчитали ограниченное среднее время дожития с горизонтом 60 мес. Дефицит выживаемости при тройном негативном раке увеличивался с 4,7 мес при II стадии до 16,4 мес при стадии IV (таблица 6).

Метастатический рак молочной железы

Медиана ОВ от момента выявления отдаленных метастазов равнялась 37,0 мес при первично-метастатическом раке и 28,2 мес при рецидиве заболевания после первичного лечения (лог-ранговый критерий, p<0,001). После поправки на молекулярный подтип, возраст и календарный год отношение рисков для рецидива после первичного лечения составило 1,25 (95% ДИ 1,15–1,36; p<0,001) (таблица 7, рисунок 6).



Число больных под риском

Группа	0 мес	24 мес	48 мес	72 мес
Первично-метастатический рак	1655	868	369	146
Рецидив заболевания после первичного лечения	2305	1043	413	148

Рис. 6. *Общая выживаемость от момента выявления отдаленных метастазов при первично-метастатическом раке и при рецидиве заболевания после первичного лечения*

При первично-метастатическом раке самая высокая общая выживаемость была зарегистрирована при люминальном А-подтипе: медиана достигла 48,6 мес; при тройном негативном раке она не превышала 18,7 мес. При рецидиве после первичного лечения люминальный А-подтип утрачивал преимущество (медиана ОВ – 35,2 мес), а наиболее высокие показатели отмечены у больных с люминальным В HER2-положительным раком: медиана ОВ достигла 40,0 мес, пятилетняя ОВ – 45,6% (таблица 8, рисунок 7).

Таблица 6.

Разница ограниченного среднего времени дожития (RMST, горизонт 60 мес) по сравнению с люминальным А-подтипом

Стадия	Люминальный В HER2–	Люминальный В HER2+	HER2+ нелюминальный	ТНРМЖ
II	−1,3 мес	+1,7 мес	−0,2 мес	−4,7 мес
III	−4,0 мес	−0,9 мес	−0,2 мес	−11,5 мес
IV	−5,3 мес	−6,1 мес	−5,2 мес	−16,4 мес

Таблица 7.

Общая выживаемость от момента выявления отдаленных метастазов

Группа	n	Смертей	Медиана ОВ, мес	24 мес,% (95% ДИ)	60 мес,% (95% ДИ)
Первично-метастатический рак	1 655	957	37,0	64,2 (61,7–66,5)	32,3 (29,5–35,1)
Рецидив заболевания после первичного лечения	2 305	1 472	28,2	54,9 (52,8–57,0)	27,1 (24,9–29,3)
Обе группы	3 960	2 429	31,6	58,8 (57,2–60,4)	29,3 (27,5–31,0)

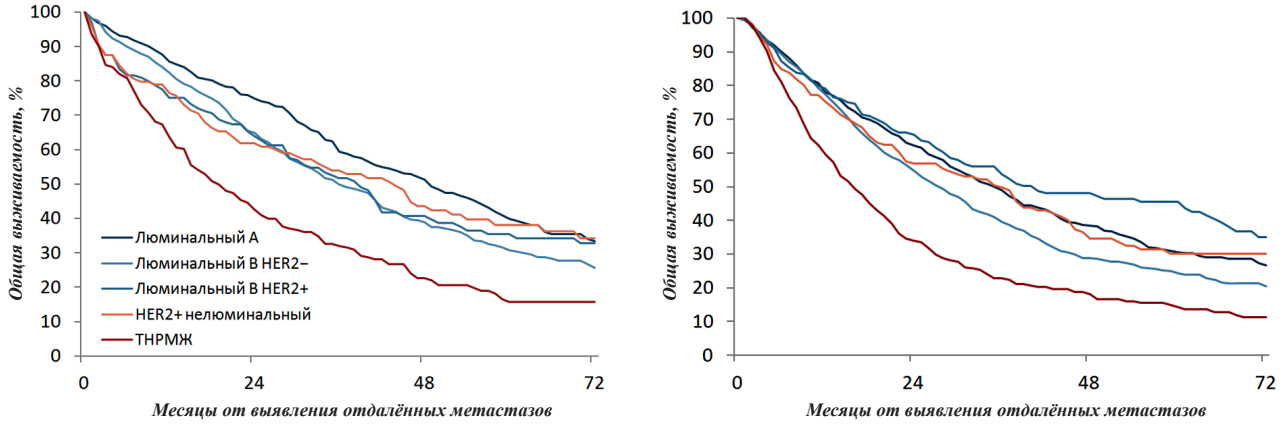


Рис. 7. *Общая выживаемость в когорте больных с отдаленными метастазами (раздельно при первично-метастатическом раке и при рецидиве заболевания после первичного лечения) в зависимости от молекулярного подтипа.*

Таблица 8.

Общая выживаемость от момента выявления отдаленных метастазов в зависимости от молекулярного подтипа

Группа и подтип	n	Медиана ОВ, мес	24 мес,% (95% ДИ)	60 мес,% (95% ДИ)
Первично-метастатический рак				
Люминальный А	475	48,6	74,8 (70,4–78,6)	39,8 (34,1–45,5)
Люминальный В HER2-отрицательный	650	35,6	64,9 (60,9–68,6)	30,7 (26,2–35,3)
Люминальный В HER2-положительный	169	38,3	64,0 (56,0–70,8)	35,4 (27,1–43,9)
HER2-положительный нелюминальный	128	43,1	61,8 (52,6–69,8)	38,1 (28,4–47,7)
Тройной негативный	233	18,7	42,5 (35,9–48,9)	15,6 (10,5–21,8)
Рецидив заболевания после первичного лечения				
Люминальный А	648	35,2	62,3 (58,3–66,0)	30,6 (26,2–35,1)
Люминальный В HER2-отрицательный	930	27,3	54,8 (51,4–58,0)	24,4 (21,1–27,9)
Люминальный В HER2-положительный	211	40,0	65,5 (58,5–71,6)	45,6 (37,9–52,9)
HER2-положительный нелюминальный	166	35,4	56,8 (48,7–64,1)	30,2 (22,2–38,5)
Тройной негативный	350	15,8	33,9 (28,7–39,2)	14,2 (10,0–19,0)

В группе больных с отдаленными метастазами, выявленными после первичного лечения, изучили связь продолжительности безрецидивного периода с выживаемостью после прогрессирования. Поскольку у части больных безрецидивный период был усечен из-за отложенного входа, анализ провели в подгруппе с полностью наблюдавшимся безрецидивным периодом (n=1 379). Связь с продолжительностью безрецидивного периода не была монотонной: при длительности менее 12 и 12–23 мес медиана ОВ была схожей (27,3 и 24,4 мес), при длительности 24–59 мес она возрастала до 33,4 мес, а при длительности 60 мес и более не была достигнута. Двухлетняя выживаемость последовательно возрастала с 53,2 до 70,2% (лог-ранговый критерий, χ^2=16,7; df=3; p<0,001) (таблица 9).

Анализы чувствительности

Оценки оставались устойчивыми при изменении условий расчета. Расчет без поправки на левое усечение завышал пятилетнюю выживаемость в наибольшей степени при III стадии – на 0,1–1,0 процентного пункта. Расчет по данным предыдущей сверки (дата среза – 15.03.2026) изменял показатели на 0,2–0,7 процентного пункта. Ни в одном из сценариев соотношение показателей между стадиями и молекулярными подтипами не менялось.

Обсуждение

Полученные данные позволяют оценить, в какой мере результаты лечения рака молочной железы в специализированном центре соответствуют показателям отечественных и зарубежных когорт, а также уточнить прогностическую роль молекулярного подтипа при разной распространенности процесса и при разном времени выявления отдаленных метастазов.

Соотношение вкладов стадии и молекулярного подтипа заслуживает отдельного комментария. При I–III стадиях относительный вклад подтипа был сопоставимым, тогда как абсолютные различия между подтипами возрастали по мере увеличения стадии: дефицит ограниченного среднего времени дожития при тройном негативном раке по сравнению с люминальным А составлял 4,7 мес при II стадии, 11,5 мес при III и 16,4 мес при IV. Следовательно, неблагоприятный биологический вариант проявляется тем сильнее в абсолютном выражении, чем выше исходная вероятность неблагоприятного исхода, и наибольший выигрыш от раннего выявления приходится именно на такие опухоли.

Отсутствие неблагоприятного прогностического значения HER2-позитивности при сохраненной гормональной зависимости представляет собой главный биологический результат работы. При люминальном В HER2-положительном раке показатели оказались близки к люминальному А, а различие в многофакторной модели не достигло статистической значимости; то же относится и к HER2-положительному нелюминальному подтипу. При этом HER2-отрицательный вариант люминального В, сопоставимый по пролиферативной активности, характеризовался достоверно худшим прогнозом. Наличие мишени для анти-HER2-терапии, таким образом, компенсирует неблагоприятное значение высокой пролиферативной активности.

Полученные показатели согласуются с отечественными популяционными данными. По данным канцер-регистров Северо-Западного федерального округа, пятилетняя относительная выживаемость больных РМЖ увеличилась с 71,0% в 2008–2012 гг. до 79,1% в 2018–2022 гг.; при III и IV стадиях в последнем календарном периоде она равнялась соответственно 60,0 и 22,9% [6]. В изученной госпитальной когорте пятилетняя общая выживаемость достигла 74,9%, в том числе 61,9% при III и 31,3% при IV стадии. Близость показателей при III стадии подтверждает общую закономерность выраженного снижения выживаемости по мере распространения заболевания. Более высокая выживаемость при IV стадии в изученной когорте может быть связана с отбором больных, получавших лечение в специализированном центре. Она также может объясняться различиями возраста и структуры подтипов, или использованием разных показателей выживаемости. Поэтому различие абсолютных значений не следует интерпретировать как преимущество определенной системы оказания помощи.

Наиболее информативно сопоставление с данными Архангельского областного канцер-регистра за 2010–2020 гг. В этой популяционной когорте пятилетняя общая выживаемость при люминальном А, лю-

Таблица 9.

Выживаемость после прогрессирования в зависимости от продолжительности безрецидивного периода (подгруппа с неусеченным безрецидивным периодом, n=1 379)

Безрецидивный период, мес	n	Смертей	Медиана ОВ, мес	24 мес, % (95% ДИ)
Менее 12	410	263	27,3	53,2 (48,1–58,1)
12–23	392	272	24,4	50,6 (45,3–55,6)
24–59	460	263	33,4	59,3 (54,4–63,9)
60 и более	117	38	не достигнута	70,2 (59,8–78,4)

минальном B, люминальном B HER2-положительном, HER2-положительном нелюминальном и тройном негативном подтипах равнялась соответственно 80,2; 69,0; 72,4; 61,6 и 59,4% [7]. В изученной когорте соответствующие показатели равнялись 81,8; 70,6; 79,9; 73,2 и 60,6%. Основной вывод при этом совпадает: авторы цитируемой работы также отмечают преимущество HER2-положительных гормонозависимых опухолей перед люминальным B HER2-отрицательным подтипом, а в их многофакторной модели люминальный B HER2-положительный рак не отличался от люминального A [7].

Аналогичное распределение выживаемости по молекулярным подтипам получено в зарубежных регистрах. В анализе SEER четырехлетняя опухоль-специфическая выживаемость была наиболее высокой при опухолях HR+/HER2– и HR+/HER2+ и наиболее низкой при тройном негативном раке. При IV стадии показатель в группе HR+/HER2+ оказался выше, чем при раке HR+/HER2– – 45,5 против 35,9% [8]. Это согласуется с отсутствием самостоятельного неблагоприятного значения HER2-позитивности в построенной многофакторной модели. Вместе с тем исследование SEER оценивало опухоль-специфическую выживаемость и использовало иную классификацию подтипов, поэтому корректно сопоставлять прежде всего направление различий, а не абсолютные показатели. В популяционной когорте Норвегии, включавшей 24 137 больных, стадия, степень дифференцировки и иммуногистохимический подтип сохраняли независимое прогностическое значение даже в условиях современной терапии [9]. Эти данные соответствуют и полученным здесь результатам: стадия была наиболее сильным прогностическим фактором, однако молекулярный подтип дополнительно стратифицировал прогноз внутри каждой стадии.

Отсутствие неблагоприятного прогностического значения HER2-позитивности согласуется с данными французской когорты ESME, в которой улучшение общей выживаемости в 2008–2017 гг. наиболее отчетливо наблюдалось при HER2-положительном метастатическом РМЖ, тогда как при HR-положительном HER2-отрицательном и тройном негативном раке статистически значимой динамики не было отмечено [2]. В изученной когорте скорректированный риск смерти снижался на 5,0% с каждым последующим годом установления диагноза. Однако среди больных с отдаленными метастазами значимого снижения риска смерти не было зарегистрировано, а положительную динамику зарегистрировали только при HER2-положительном раке. Согласованность этих результатов поддерживает предположение о влиянии изменений системного лечения, но не доказывает его, поскольку терапевтические данные в настоящем исследовании не анализировались. Интерпретация календарной динамики дополнительно ограничена недостаточной длительностью наблюдения за больными, диагноз которых был установлен в 2023–2025 гг.

Важным результатом стало различие прогноза при первично-метастатическом раке и рецидиве после первичного лечения. При отсчете выживаемости от момента выявления отдаленных метастазов медиана общей выживаемости составила соответственно 37,0 и 28,2 мес, а после поправки на возраст, молекулярный подтип и календарный год риск смерти при рецидиве оставался выше на 25%. Эти показатели практически воспроизводят результаты современной американской когорты, в которой медиана общей выживаемости равнялась 36,4 мес при первично-метастатическом и 27,4 мес при рецидивном РМЖ; преимущество первично-метастатического рака сохранялось в многофакторном анализе [10]. Систематический обзор 20 популяционных исследований также показал, что календарное улучшение выживаемости значительно чаще регистрировалось при первично-метастатическом, чем при рецидивном РМЖ [11]. Возможными объяснениями здесь могут быть предшествующее противоопухолевое лечение, селекция устойчивых опухолевых клонов и различия в клинических характеристиках метастатического процесса. Настоящий анализ не позволяет проверить эти механизмы, поэтому выявленное различие следует рассматривать как основание для раздельной прогностической оценки двух групп, но не как доказательство различий в биологии заболевания.

Связь продолжительности безрецидивного периода с выживаемостью после прогрессирования была неоднородной. У больных с безрецидивным периодом менее 12 и 12–23 мес медианы общей выживаемости были сходными, тогда как при интервале 24–59 мес показатели были выше, а при интервале 60 мес и более медиана не была достигнута. Двухлетняя выживаемость возрастала с 53,2 до 70,2%. Полученные результаты подтверждают прогностическое значение длительного безрецидивного периода, однако отсутствие монотонной связи в ранних интервалах и проведение анализа только в подгруппе с полностью наблюдавшимся безрецидивным периодом ограничивают однозначность интерпретации.

За девятилетний период доля больных с I–II стадиями при поступлении в Онкоцентр увеличилась с 63,9 до 75,7%, преимущественно за счет снижения доли III стадии с 26,9 до 15,4%. Доля первично-метастатического рака при этом практически не изменилась и составляла 9,2% в 2017 г. против 9,0% в 2025 г. Направление изменений согласуется с данными Северо-Западного федерального округа, где доля I стадии возросла с 19,8 до 31,0% [6]. Сдвиг сохранялся после исключения больных, получавших неоадъювантную терапию, и сопровождался увеличением доли N0 и уменьшением частоты N2–N3. Это снижает вероятность того, что наблюдаемая динамика полностью объясняется изменением практики стадирования

или регистрацией категории ypN вместо исходной cN. Тем не менее исследование отражает структуру обращений в специализированный центр, а не распределение стадий среди населения. Поэтому полученные данные сами по себе не позволяют оценить эффективность региональных программ раннего выявления.

К сильным сторонам исследования относятся большой объем когорты, единый клинический источник данных, длительный период наблюдения, оценка результатов одновременно по стадии и молекулярному подтипу, учет левого усечения и проведение анализов чувствительности. Последние показали устойчивость основных оценок и сохранение соотношения показателей между группами при изменении условий расчета.

Ограничения

Исследование проведено в одном специализированном онкологическом учреждении, в котором концентрируются больные с распространенными формами заболевания. Поэтому полученные показатели характеризуют госпитальную когорту и не могут быть непосредственно распространены на популяцию. Использованный источник содержал сведения о факте, но не о причине смерти; следовательно, рассчитанный показатель отражает общую, а не опухольспецифическую или относительную выживаемость.

Одним из условий включения было наличие установленного молекулярного подтипа. Из 27 274 больных раком молочной железы подтип был определен у 22 561 (82,7%). Среди 20 040 больных, отвечавших всем остальным критериям включения, подтип отсутствовал у 2 721 (13,6%), поэтому они не вошли в анализ. Неполнота данных о рецепторном статусе не была случайной: она чаще встречалась в ранние годы наблюдения и среди умерших в первые 6 месяцев после установления диагноза, то есть из анализа преимущественно выбывали больные с наиболее неблагоприятным течением. Однако величина смещения была небольшой: при сопоставлении с полной когортой пятилетняя выживаемость различалась не более чем на 0,7 процентного пункта, а отношения рисков по календарным периодам не изменялись. Другие аналитические решения – учет левого усечения у 3 093 больных (17,9%), исключение первично-множественных опухолей и расчет по данным предыдущей сверки, – изменяли оценки не более чем на полтора процентного пункта.

Люминальные опухоли разделяли на подтипы A и B по индексу Ki-67 с пороговым значением 20%. Ограниченная межлабораторная воспроизводимость этого показателя и пересмотр его пороговых значений в течение анализируемого периода делают границу между группами условной. У больных, диагноз которых был установлен в 2023–2025 гг., длительность наблюдения была недостаточной для полной оценки пятилетних исходов. Поэтому пятилетние показатели основаны преимущественно на ранних когортах, а снижение отношений рисков в поздние периоды следует интерпретировать с осторожностью.

Наконец, в настоящей работе выживаемость оценивали только в зависимости от стадии и молекулярного подтипа. Охват противоопухолевым лечением, сроки его начала и соответствие терапии действовавшим клиническим рекомендациям не анализировали: эти проблемы станут предметом отдельного сообщения. Поэтому различия между подтипами и календарными периодами следует рассматривать как описание достигнутых результатов, а не как оценку эффективности отдельных лечебных подходов.

Заключение

В госпитальной когорте 17 317 больных раком молочной железы пятилетняя общая выживаемость достигла 74,9%. Основными независимыми прогностическими факторами были стадия заболевания и молекулярный подтип: пятилетняя выживаемость снижалась с 89,9% при I стадии до 31,3% при IV, а наиболее неблагоприятные показатели были отмечены при тройном негативном и люминальном B HER2-отрицательном раке. В целом скорректированный риск смерти снижался в более поздние годы установления диагноза, однако статистически значимого улучшения не выявлено при тройном негативном раке и у больных с отдаленными метастазами.

При первично-метастатическом раке медиана общей выживаемости равнялась 37,0 мес, при рецидиве после первичного лечения – 28,2 мес; различие сохранялось после поправки на возраст, молекулярный подтип и календарный год. В 2017–2025 гг. доля больных с I–II стадиями при поступлении в Онкоцентр увеличилась с 63,9 до 75,7%, тогда как доля первично-метастатического рака практически не изменилась.

Список сокращений:
ДИ – доверительный интервал.
МКИ – межквартильный интервал.
ОВ – общая выживаемость.
ОР – отношение рисков.
РМЖ – рак молочной железы.
ТНРМЖ – тройной негативный рак молочной железы.
HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека второго типа.
RMST – restricted mean survival time (ограниченное среднее время дожития).

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году: [сборник] / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 262 с.

2. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008–2017 ESME cohort / T. Grinda, A. Antoine, W. Jacot et al. // ESMO Open. – 2021. – Vol. 6, № 3. – Art. 100114.

3. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry / D. Hölzel, R. Eckel, I. Bauerfeind et al. // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 143, № 9. – P. 1701–1712.

4. *Kaplan, E. L.* Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L. Kaplan, P. Meier // Journal of the American Statistical Association. – 1958. – Vol. 53, № 282. – P. 457–481.

5. Distant metastases do not metastasize / D. Hölzel, R. Eckel, R.T. Emeny, J. Engel // Cancer and Metastasis Reviews. – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 737–750.

References

1. *Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., editors.* Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2024 godu. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 2025. 262 p. (In Russ).

2. *Grinda T., Antoine A., Jacot W., et al.* Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. ESMO Open. 2021;6(3):100114. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114.

3. *Hölzel D., Eckel R., Bauerfeind I., et al.* Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143(9):1701-1712. doi: 10.1007/s00432-017-2428-0.

4. *Kaplan E.L., Meier P.* Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53(282):457-481. doi: 10.1080/01621459.1958.10501452.

5. *Hölzel D., Eckel R., Emeny R.T., Engel J.* Distant metastases do not metastasize. Cancer Metastasis Rev. 2010;29(4):737-750. doi: 10.1007/s10555-010-9260-1.

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® Volume 27, №3, 2026

The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD.

CONTENTS

MODERN ASPECTS OF THE ETIOPATHOGENESIS, PRIMARY PREVENTION, AND EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER
F.V. Moiseenko **287**

HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER
I.I. Aliev, D.A. Ivlev, G.A. Sharygin, M.N. Pravosud, M.A. Kolodyazhnyi, L.O. Kovalevskij, A.I. Kazancev **301**

RADIATION THERAPY FOR RECTAL CANCER: MODERN TRENDS AND PROSPECTS
T.M. Sharabura, T.N. Bochkareva **316**

RESECTABLE DISTANT METASTASES IN COLORECTAL CANCER: MANAGEMENT STRATEGIES
A.Yu. Navmatulya, A.I. Kuznetsov, M.V. Grebenkina, F.R. Almukhametova, N.A. Domanskiy, A.S. Lisicyn, V.M. Moiseyenko **331**

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER
D.A. Barsova, F.V. Moiseenko **340**

LIQUID BIOPSY AND CTDNA ANALYSIS IN COLORECTAL CANCER: ROLE IN ASSESSING MINIMAL RESIDUAL DISEASE AND PERSONALIZING THERAPY. A LITERATURE REVIEW
K.V. Ogdanskaya, S.S. Mirakyan, M.Y. Valkov **355**

THE EVOLUTION AND TRANSFORMATION OF CANCER STAGING IN THE ERA OF PRECISION MEDICINE
Sh.Kh. Gantsev **362**

IMPACT OF SURGICAL RADICALITY ON LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS WITH PRIMARY RETROPERITONEAL SARCOMA
M.S. Molchanov, V.V. Egorenkov, K.A. Andreychuk, E.V. Kuleshova, V.M. Moiseyenko **373**

PROGNOSTIC FACTORS ASSOCIATED WITH RECURRENCE-FREE AND OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER: A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY
A.Yu. Navmatulya, V.A. Chubenko, F.V. Moiseenko, M.V. Grebenkina, F.R. Almukhametova, A.I. Kuznetsov, K.V. Shelekhova, E.M. Zykov, A.A. Avanesyan, N.M. Volkov, V.V. Egorenkov, V.M. Moiseyenko **381**

PERCUTANEOUS CRYOABLATION IN MALIGNANT LUNG TUMORS: MECHANISMS, CLINICAL OUTCOMES, AND LIMITATIONS OF THE METHOD. A LITERATURE REVIEW
N.A. Petrov, E.G. Shachinov, O.V. Fedun, A.I. Avramenko, Yu.V. Durandina, V.V. Egorenkov, V.M. Moiseyenko **397**

POTENTIATION OF THE ANTITUMOR EFFECT OF DOXORUBICIN BY CORRECTING EXTRACELLULAR ACIDOSIS WITH SODIUM BICARBONATE *IN VITRO* AND *IN VIVO* IN THE CT26 MURINE COLON ADENOCARCINOMA MODEL
A.A. Bogdanov, An.A. Bogdanov, V.S. Burdakov, N.A. Verlov, V.M. Moiseyenko **412**

OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH BREAST CANCER IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE: DATA FROM THE N.P. NAPALKOV CANCER CENTRE, 2017–2025
N.K. Abduloeva, V.A. Chubenko, A.S. Zhabina, F.V. Moiseenko, K.V. Shelekhova, E.M. Bit-Sava, V.V. Egorenkov, N.M. Volkov, A.A. Bogdanov, N.V. Levchenko, K.N. Kazakova, V.M. Moiseyenko **421**

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief – V.M. Moiseyenko, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
Deputy Chief Editor – S.A. Tjulandin, Doctor of Medicine, Professor (Moscow)
Executive Secretary of the journal – N.K. Abduloeva, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

Members of the Editorial Board:
A.A. Bogdanov, PhD (Saint Petersburg)
V.A. Chubenko, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
Sh.Kh. Gantsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (Ufa)
N.V. Dengina, Candidate of Medicine (Ulyanovsk)
E.N. Imyanitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
S.Ja. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
F.V. Moiseenko, Doctor of Medicine (Saint Petersburg)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
N.M. Volkov, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

The journal was established by «Center TOMM» Ltd, Director D.V. Pehovsky
The journal was founded in 2000. The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website: http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 14.09.2026.
Circulation is 1000 copies.
Volume is 18,5 printer's sheets.
Distributed by subscription.