



ISSN 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 11

№ 1

2024

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

В МЕДИЦИНЕ

Рецензируемый научно-практический журнал **«Исследования и практика в медицине»** – профессиональное медицинское издание, в котором отражаются результаты актуальных исследований в области медицинских и медико-биологических наук.

Цель:

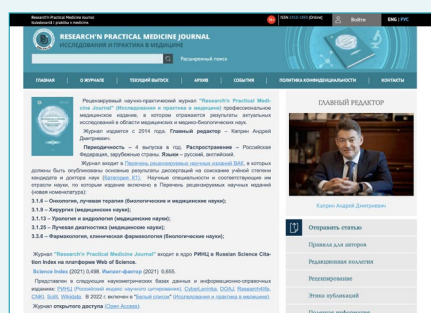
способствовать развитию медицины и внедрению достижений в диагностике и лечении заболеваний онкологического, хирургического и урологического профиля в практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и достижениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода в лечении пациентов, что способствует повышению эффективности их лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание клинических случаев.



Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

www.rpmj.ru



Журнал с открытым доступом под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал «Исследования и практика в медицине» входит в ядро РИНЦ в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science и представлен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

Адрес: 111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, д. 31, стр. 2
E-mail: info@rpmj.ru

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Учредители:

Каприн А. Д.
Костин А. А.
Казьменко Е. В.

Адрес редакции

Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: edition@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели. Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

Опубликовано 04.03.2024



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич,
академик РАН, д.м.н., проф.,
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России;
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России;
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович,
чл.- корр. РАН, д.м.н., проф.,
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»;
ФГБУ «НМИЦ радиологии»,
Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский Алексей Сергеевич,
к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

Кульченко Нина Геннадьевна,
к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов», Москва,
Россия

Нюшко Кирилл Михайлович,
д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович,
к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович,
к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»;
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Богданова Дина Петровна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович,
Типография П-Центр,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный
медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Виксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника,
Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая
онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»,
Москва, Россия

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый
Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гончаров Николай Гаврилович, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт»,
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский университет); ГБУЗ «Городская клиническая больница
им. М. П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Россия

Гудымович Виктор Григорьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская
Марининская больница»; ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный
исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики»
(Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Петрозаводский
государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

Неухаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Райенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение химии I Каролинского Института,
Стокгольм, Швеция

Ромих Виктория Валериевна, НИИ урологии и интервенционной радиологии
им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики
им. Н. И. Вавилова РАН», Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский университет), Москва, Россия

Шарафеев Айдар Зайтунович, д.м.н., доцент, проф., ФГАОУ ВО «Казанский
(Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; «Хадасса Медикал
Москва», Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'N PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The peer-reviewed scientific and practical Journal «**Research'n Practical Medicine Journal**» (Issled. prakt. med.) is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

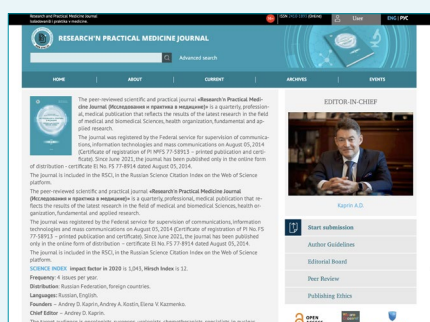
The Purpose of the Journal:

to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases into practice.

Journal Goals:

- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Formation of an interdisciplinary approach in the treatment of patients, which contributes to improving the effectiveness of their management;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: the results of original research, literature reviews, description of clinical cases.



www.rpmj.ru



Open Access Journal
Creative Commons Attribution 4.0 License.

The Journal is included in the list of peer-reviewed scientific Journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following scientific specialties and their corresponding branches of science:

- 3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)
- 3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)
- 3.1.9 – Surgery (Medical sciences)
- 3.1.13 – Urology and andrology (Medical sciences)
- 3.1.25 – Radiation diagnostics (Medical sciences)
- 3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological sciences)

Journal «Research'n Practical Medicine Journal» is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform and is presented in the following databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

Address:
31/2, 1st Vladimirskaya str.,
Moscow 111401, Russia
E-mail: info@rpmj.ru

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.
EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Founders:

Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

Address:
3, 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: edition@rpmj.ru
Phone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru
For correspondence: 125459, Moscow, Post Office Box 27

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

Published 04.03.2024



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation; P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre; Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples' Friendship University of Russia;
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITORS

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship
University of Russia, Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples'
Friendship University of Russia;
P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical
Research Radiological Centre, Moscow,
Russia

PROOFREADER

Dina P. Bogdanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), Peoples Friendship University of Russia
Moscow, Russia

Guzal R. Abuzarova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Russian
Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health
of the Russian Federation; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research
Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital; Saint
Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and
Optics, Saint Petersburg, Russia; Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1
of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), N. N. Blokhin National Medical Research Centre
of Oncology, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Nikolay G. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kurchatov Institute; Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department,
Moscow, Russia

Victor G. Gudymovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Sergei A. Ivanov, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research
Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center
of Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute,
Stockholm, Sweden

Victoria V. Romikh, N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and
Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological
Center, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics
of the Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Aidar Z. Sharafiev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Kazan (Volga Region) Federal
University, Kazan, Russia; "Hadassah Medical Moscow", Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State
Medical University, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade,
Belgrade, Serbia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research
Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical
Research Radiological Center, Moscow, Russia

Оригинальные статьи

- Промежуточные результаты оценки безопасности профилактической внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в комбинированном лечении рака желудка
Н. Я. Муратова, И. В. Колобаев, Д. Д. Кудрявцев, Е. И. Смоленов, А. Б. Рябов, В. М. Хомяков, Л. О. Петров, С. А. Иванов, А. Д. Каприн 8

- Влияние относительной дозоинтенсивности химиолучевого лечения местно-распространенного нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого на эффективность терапии
А. Е. Глухарева, Г. В. Афонин, И. В. Колобаев, Л. Ю. Гривцова, С. А. Иванов, А. Д. Каприн 19

Обмен опытом

- Биобанкирование образцов опухолевых тканей для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии
О. Р. Хабаров, Б. Д. Сеферов, К. А. Алиев, Д. В. Зима, Е. П. Голубинская, Е. Ю. Зяблицкая 29

Обзоры

- Внеклеточные митохондрии – перспективные диагностические агенты
О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина, С. А. Ильченко 40

- Радиомика и радиогеномика при внутripеченочной холангиокарциноме
А. Д. Смирнова, Г. Г. Кармазановский, Е. В. Кондратьев, Н. А. Карельская, В. Н. Галкин, А. Ю. Попов, Б. Н. Гурмиков, Д. В. Калинин 54

Клинические наблюдения

- Органосберегающее лечение больного раком ухахуса в условиях коморбидности
М. Д. Тер-Ованесов, Д. М. Ягудаев, А. А. Грицкевич, А. В. Умярова, В. А. Беженар 70

- Случаи ультразвуковой диагностики удлинненной левой доли печени как анатомического варианта
Н. В. Ищенко, Н. К. Виноградова, Л. А. Титова, Е. М. Толстых, С. И. Маркс 78

Original articles

- Safety assessment of preventive pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in combined treatment of gastric cancer: preliminary results
N. Ya. Muratova, I. V. Kolobaev, D. D. Kudryavtsev, E. I. Smolenov, A. B. Ryabov, V. M. Khomyakov, L. O. Petrov, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin 8
- The effect of the relative dose intensity of chemoradiotherapy on the effectiveness of therapy of locally advanced unresectable non-small cell lung cancer
A. E. Glukhareva, G. V. Afonin, I. V. Kolobaev, L. Yu. Gritsova, S. A. Ivanov, A. D. Kaprin 19

Experience exchange

- Tumor tissue samples collection for scientific research in morphology and molecular oncology
O. R. Khabarov, B. D. Seferov, K. A. Aliev, D. V. Zima, E. P. Golubinskaya, E. Yu. Zyablitskaya 29

Reviews

- Extracellular mitochondria as promising diagnostic agents
O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina, S. A. Ilchenko 40
- Radiomics and radiogenomics in intrahepatic cholangiocarcinoma
A. D. Smirnova, G. G. Karmazanovsky, E. V. Kondratyev, N. A. Karelskaya, V. N. Galkin, A. Yu. Popov, B. N. Gurmikov, D. V. Kalinin 54

Clinical case reports

- The organ sparing management of a patient with urachus cancer in conditions of comorbidity
M. D. Ter-Ovanesov, D. M. Yagudaev, A. A. Gritskevich, A. V. Umyarova, V. A. Bezhenar 70
- Ultrasound cases of an elongated left lobe of the liver as an anatomical variant
N. V. Ischenko, N. K. Vinogradova, L. A. Titova, E. M. Tolstykh, S. I. Marks 78



ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Н. Я. Муратова^{1✉}, И. В. Колобаев¹, Д. Д. Кудрявцев¹, Е. И. Смоленов¹, А. Б. Рябов²,
В. М. Хомяков², Л. О. Петров¹, С. А. Иванов^{1,4}, А. Д. Каприн^{2,3,4}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ muratova.nigina@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценка безопасности профилактической внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) в комбинированном лечении рака желудка (РЖ).

Пациенты и методы. В исследование включены 48 пациентов с морфологически подтвержденным резектабельным РЖ и кардио-эзофагеального перехода (КЭП), имеющие как минимум один критерий, являющийся предиктором развития перитонеального канцероматоза: распространение опухоли на серозный слой ($\geq T4a$), диффузный тип опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, большая протяженность опухоли, молодой возраст (до 45 лет), субтотальное и тотальное поражение желудка, из которых 36 получили лечение по протоколу. Все пациенты получили 4 цикла неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT, радикальное хирургическое лечение в сочетании с сеансом ВАХД, 4 цикла адьювантной химиотерапии по схеме FLOT. Оценка безопасности проводилась согласно классификации хирургических осложнений по Clavien-Dindo и международной шкале токсичности NCI–CTCAE v5.0.

Результаты. Послеоперационные осложнения были диагностированы в 25 %, из них осложнения $> III$ степени по классификации Clavien-Dindo диагностированы в 11 % случаев. Послеоперационная летальность составила 0 %.

Заключение. Профилактическая ВАХД в комбинированном лечении местно-распространенного РЖ и КЭП является воспроизводимым и безопасным методом, который характеризуется отсутствием увеличения числа послеоперационных осложнений и летальности.

Ключевые слова:

внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, рак желудка, комбинированное лечение

Для цитирования: Муратова Н. Я., Колобаев И. В., Кудрявцев Д. Д., Смоленов Е. И., Рябов А. Б., Хомяков В. М., Петров Л. О., Иванов С. А., Каприн А. Д. Промежуточные результаты оценки безопасности профилактической внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в комбинированном лечении рака желудка. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 8–18. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-11> EDN: FRQZKY

Для корреспонденции: Муратова Нигина Ярашевна – аспирант, младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
E-mail: muratova.nigina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6251-7699>, ResearcherID: JMC-6635-2023

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол клинического исследования был одобрен на заседании Этического комитета по клиническим испытаниям МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации) № 674 от 15 февраля 2022 года и на заседании ученого совета МРНЦ им. А. Ф. Цыба № 11 от 16 мая 2022 года. Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 19.12.2023; одобрена после рецензирования 02.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

© Муратова Н. Я., Колобаев И. В., Кудрявцев Д. Д., Смоленов Е. И., Рябов А. Б., Хомяков В. М., Петров Л. О., Иванов С. А., Каприн А. Д., 2024

SAFETY ASSESSMENT OF PREVENTIVE PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY IN COMBINED TREATMENT OF GASTRIC CANCER: PRELIMINARY RESULTS

N. Ya. Muratova^{1✉}, I. V. Kolobaev¹, D. D. Kudryavtsev¹, E. I. Smolenov¹, A. B. Ryabov², V. M. Khomyakov², L. O. Petrov¹, S. A. Ivanov^{1,4}, A. D. Kaprin^{2,3,4}

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ muratova.nigina@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Preventive pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) safety assessment in the combined treatment of gastric cancer (GC).

Patients and methods. The study included 48 patients with morphologically confirmed resectable GC and cardio esophageal transition, having at least one criterion that is a predictor of the development of peritoneal carcinomatosis, e.g. tumor spread to the serous layer ($\geq T4a$), diffuse tumor type, affected regional lymph nodes, large tumor, young age (up to 45 years), subtotally and totally affected stomach. 36 out of those patients received treatment according to the protocol. All patients received 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy according to the FLOT scheme, radical surgical treatment in combination with a PIPAC session, 4 cycles of adjuvant chemotherapy according to the FLOT scheme. The safety assessment was carried out according to the classification of surgical complications according to Clavien-Dindo and the international scale for toxicity scaling NCI–CTCAE v5.0.

Results. Postoperative complications were diagnosed in 25 %, >III grade complications were revealed in 11 % of cases according to the Clavien-Dindo classification. The postoperative mortality rate was 0 %.

Conclusion. Preventive PIPAC of locally advanced GC and CET in combined treatment is a reproducible and safe method, which is characterized by the absence of an increase in the number of postoperative complications and mortality rate.

Keywords:

pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, gastric cancer, combination treatment

For citation: Muratova N. Ya., Kolobaev I. V., Kudryavtsev D. D., Smolenov E. I., Ryabov A. B., Khomyakov V. M., Petrov L. O., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Safety assessment of preventive pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in combined treatment of gastric cancer: preliminary results. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(1): 8–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-1> EDN: FRQZKY

For correspondence: Nigina Ya Muratova – PhD student, Junior Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of thoracic Region Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
Address: 4 Korolev str., Obninsk, 249036, Russian Federation
E-mail: muratova.nigina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6251-7699>, ResearcherID: JMC-6635-2023

Compliance with ethical standards: the work followed the ethical principles set forth in World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The protocol of the clinical trial was approved at the meeting of the Ethical Committee for Clinical Trials of the A. F. Tsyba NMRRC, branch of the National Medical Research Center for Radiology, Russian Federation Ministry, No. 674 dated February 15, 2022, and at the meeting of the Scientific Council of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre No. 11 dated May 16, 2022. All patients signed an informed consent forms to participate in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 19.12.2023; approved after reviewing 02.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2020 г. в мире было диагностировано более 1 млн новых случаев рака желудка (РЖ) по данным статистики Global Cancer Observatory [1]. Данное заболевание занимает 5-е место (5,6 %) по распространенности среди всех случаев злокачественных новообразований. В Российской Федерации РЖ также занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. В 2022 г. заболеваемость РЖ составила 4,8 % (26 947) [2].

На сегодняшний день общепризнанным стандартом лечения местно-распространенного РЖ является комбинированный метод, включающий в себя радикальное хирургическое вмешательство с периперитонеальной полихимиотерапией (ПХТ) по схеме FLOT [3].

Чаще всего прогрессирование заболевания диагностируется в первый год после комбинированного радикального лечения РЖ [4]. Перитонеальная диссеминация является наиболее частой и ранней формой прогрессирования РЖ. По данным различных исследований, частота развития диссеминации по брюшине после комбинированного лечения составляет до 70 % случаев. Средняя продолжительность жизни после диагностирования прогрессирования в виде канцероматоза составляет менее 12 мес. [5–7].

Предикторами развития перитонеальной диссеминации при РЖ является распространение опухоли на субсерозный и серозный слои, лимфоваскулярная инвазия, диффузный гистологический подтип, поражение серозного слоя более 2 см² [8, 9]. Учитывая механизм развития перитонеальной диссеминации и малую чувствительность к системной химиотерапии за счет гематоперитонеального барьера, создаются методы локального воздействия на брюшину, такие как внутрибрюшная химиотерапия. По мнению авторов, внутрибрюшная химиотерапия воздействует как на микроскопические имплантационные метастазы, так и на свободные опухолевые клетки, диссеминирующие интраоперационно с поверхности опухоли и в процессе лимфодиссекции [10].

Новейшим способом доставки химиопрепаратов в виде аэрозольной взвеси непосредственно в брюшную полость является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД). По данным ряда исследований, данная методика показала свою безопасность и эффективность при лечении перитонеальных метастазов [11, 12].

В связи с вышесказанным в Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации был инициирован протокол клинического исследования 2-й фазы по

изучению безопасности профилактического использования ВАХД в сочетании с радикальной операцией и периперитонеальной ПХТ по схеме FLOT у больных РЖ с высоким риском развития перитонеального метастазирования.

Цель настоящего исследования: оценка безопасности ВАХД в комбинированном лечении РЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 пациентов с морфологически подтвержденным резектабельным РЖ и кардиоэзофагеального перехода (аденокарцинома), которые имели один или несколько критериев, являющихся предикторами развития перитонеального канцероматоза, такие как распространение опухоли на серозный слой ($\geq T4a$), диффузный тип опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, большая протяженность опухоли (тотальное/субтотальное поражение), субтотальное и тотальное поражение желудка. На этапе скрининга все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения и исключения стандартизированы. Исключались пациенты, у которых была выявлена диссеминация или наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости по результатам цитологического и иммуноцитохимического исследований при диагностической лапароскопии, а также при прогрессировании после неоадьювантного курса лечения.

До начала лечения проводилось обследование с целью верификации и оценки распространенности заболевания: лабораторная диагностика; спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки, брюшной полости с контрастированием; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза; эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией; рентгеноскопия пищевода и желудка (при локализации опухоли в кардиальном отделе или кардиоэзофагеальном переходе); гистологическое исследование; лапароскопия с исследованием лаважа брюшной полости, цитологических отпечатков с серозной оболочки.

В отделении лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А. Ф. Цыба с 2022 г. 36 больным местно-распространенным РЖ, после выполнения диагностической лапароскопии, проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT, выполнена профилактическая ВАХД. Всем пациентам выполняли контрольное обследование после неоадьювантного этапа лечения с последующим радикальным хирургическим лечением, дополненным профилактической ВАХД при отсутствии признаков прогрессирования.

Хирургический этап лечения выполнялся посредством лапаротомии по стандартной методике с выполнением лимфодиссекции в объеме D2. После завершения реконструктивно-пластического этапа и постановки дренажей в параумбиликальной области и левом боковом квадранте устанавливалось 2 троакара 10 мм и 12 мм, производилось ушивание апоневроза передней стенки, на дренаж накладывался зажим. Производилось внутрибрюшное нагнетание углекислого газа до давления 12 мм рт. ст. Проверялась герметичность брюшной полости. В 10 мм троакар устанавливался лапароскоп, в 12 мм троакар – механическая форсунка (ООО «Отдел инноваций», Российская Федерация), подключенная к инжектору высокого давления модели Mark V ProVis (Medrad, США) при помощи инфузионной магистрали. Начиналась последовательная подача химиопрепаратов: цисплатин в дозе 10,5 мг/м², разведенный раствором 0,9 % NaCl до общего объема 150 мл; доксорубицин в дозе 2,1 мг/м², разведенный 0,9 % NaCl до общего объема 50 мл. Препараты вводились последовательно со скоростью 30 мл/мин. под давлением 200 psi. Экспозиция препаратов в брюшной полости составляла 30 мин. в условиях нормотермии.

По окончании экспозиции аэрозоль эвакуировался через систему сброса медицинских газов. Ушивалась лапаротомная рана и места стояния троакаров. Дренаж оставался перекрытым до конца суток (рис. 1).

Послеоперационный период не отличался от такового при стандартной гастрэктомии. Далее всем пациентам проводилась адъювантная химиотерапия в объеме 4 циклов по схеме FLOT в стандартные сроки. После завершения курса радикального лечения все больные оставлены для динамического наблюдения каждые 3 мес. в течение первого года, далее каждые 6 мес. (рис. 2).

Безопасность данной методики оценивалась согласно классификации хирургических осложнений по Clavien-Dindo и международной шкале токсичности NCI-CTCAE v5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 9 (18,75 %) пациентов в процессе диагностической лапароскопии была выявлена диссеминация по брюшине или свободные опухолевые клетки в брюшной полости (cyt+), что явилось критерием исключения из исследования. У 1 пациента (2 %) развилось

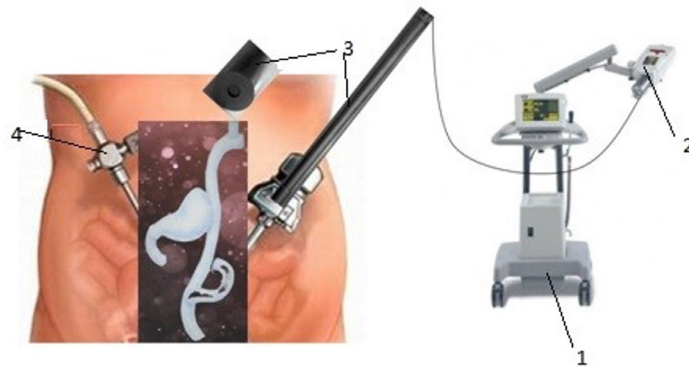


Рис. 1. Процедура ВАХД [13]. 1 – инжектор со шприцом-колбой для введения химиопрепаратов; 2 – соединительная линия к шприцам для инжекторов автоматических; 3 – форсунка для внутрибрюшного введения лекарственных средств в виде аэрозоля; 4 – видеоэндоскоп.

Fig. 1. PIPAC procedure [13]. 1 – injector with bulb syringe for chemotherapy administration; 2 – connecting line to the syringes for automatic injectors; 3 – nozzle for intraperitoneal injection of drugs coming in the form of aerosols; 4 – video endoscope.



Рис. 2. Дизайн исследования

Fig. 2. Study design

желудочное кровотечение после первого цикла неоадьювантной химиотерапии, ему было выполнено хирургическое лечение по жизненным показаниям без профилактической ВАХД. Два пациента (4 %) были исключены из исследования при контрольной диагностической лапароскопии после 4 циклов неоадьювантной химиотерапии по причине прогрессирования в виде перитонеальной диссеминации в малом сальнике.

На момент анализа профилактическая ВАХД была проведена 36 больным, большинство из которых мужчины (66,6 %). Средний возраст пациентов составил 59,9 лет. Большинство больных были в удовлетворительном состоянии, оцененном по шкале ECOG как 0 баллов. Диффузный морфологический тип опухоли по классификации P. Lauren оказался преобладающим и составил 61,1 % случаев ($n = 22$). Опухоли желудка локализовались преимущественно в антральном отделе (61,1 % случаев). Классификация по стадии заболевания представлена в таблице 1.

Все пациенты, включенные в протокол клинического исследования, получили неоадьювантную полихимиотерапию по схеме FLOT. Наиболее часто определялась токсичность I и II степени по NCI–CTCAE v5.0 – у 15 из 36 больных (41,6 % случаев) в виде тошноты и периферической нейропатии. Токсич-

ность III степени отмечена у 4 больных (11,1 %), IV степени – у 3 больных (8,3 %). Один больной (2,8 %) завершил ПХТ после третьего цикла в связи с гематологической токсичностью IV степени, и ему было выполнено хирургическое лечение согласно протоколу. Двум пациентам (5,6 %) по причине гематологической токсичности IV степени выполнена редукция доз химиопрепаратов на 25 % после первого и третьего циклов ПХТ соответственно. В остальных случаях токсические реакции не потребовали отмены или редукции доз химиопрепаратов, и купировались стандартной сопроводительной терапией.

Гастрэктомия была выполнена 20 пациентам (55,6 %), дистальная субтотальная резекция желудка – 15 пациентам (41,6 %) и проксимальная резекция желудка с double-tract реконструкцией в одном случае (2,8 %). Трём (8,3 %) пациентам было выполнено комбинированное хирургическое вмешательство: в первом случае корпокаудальная резекция поджелудочной железы (T4b), во втором – холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни. Медиана длительности хирургического этапа лечения в сочетании с ВАХД составила 273 мин. Средний объем кровопотери составил 197 мл. Послеоперационные осложнения были диагностированы у 9 пациентов (25 %), из них у 4 (11,1 %) отмечены осложнения I степени по

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patients' characteristics

Параметр / Characteristics		Число (доля %) / Quantity (percentage %)
Количество пациентов / Number of patients		36
Пол / Sex	мужчины / males	24 (66,6 %)
	женщины / females	12 (33,4 %)
Возраст, лет / Age, years old	медиана / median	59,9
	диапазон / range	36–76
Клиническая стадия / Clinical stage	IIA	5 (13,9 %)
	IIB	14 (38,9 %)
	III	17 (47,2 %)
Морфологический тип / Morphological type	диффузный / diffuse	22 (61,1 %)
	кишечный / intestinal	6 (16,7 %)
	смешанный / mixed	8 (22,2 %)
Локализация / Localization	антральный / pyloric antrum	22 (61,1 %)
	кардиальный / cardia	7 (19,4 %)
	тело / corpus	1 (2,8 %)
	субтотальное поражение / subtotal	6 (16,7 %)

классификации Clavien-Dindo, ведущим являлась анемия смешанного генеза (не требующая переливания компонентов крови), в одном случае (2,8 %) анемия, потребовавшая гемотрансфузии (II степени). Осложнение IIIa диагностировано у 2 пациентов (5,6 %) в виде острого постоперационного панкреатита и наличия гематом в брюшной полости, потребовавших дополнительного дренирования, а также плеврита, по поводу которого были выполнены плевральные пункции. Осложнения IIIb степени отмечены у 2 пациентов (5,6 %). В одном случае (2,8 %) развилась стрессовая язва культи желудка, потребовавшая экстренного хирургического вмешательства. В одном случае (2,8 %) развилась микронесостоятельность эзофагоюноанастомоза, по причине которой была установлена VAC система. Средний койко-день составил 12 дней (табл. 2). Данные показатели сопоставимы со стандартным хирургическим лечением местно-распространенного РЖ в плане периоперационной химиотерапии. Так, среди 47 пациентов МРНЦ им. А. Ф. Цыба, получивших периоперационную химиотерапию FLOT с радикальным хирургическим лечением, количество осложнений составило 36,2 % (n = 17), из них осложнения I степени (анемия, умеренная боль) по Clavien-Dindo развились у 6 больных (12,7 %), II степени (гемотрансфузии) – у 4 (8,5 %),

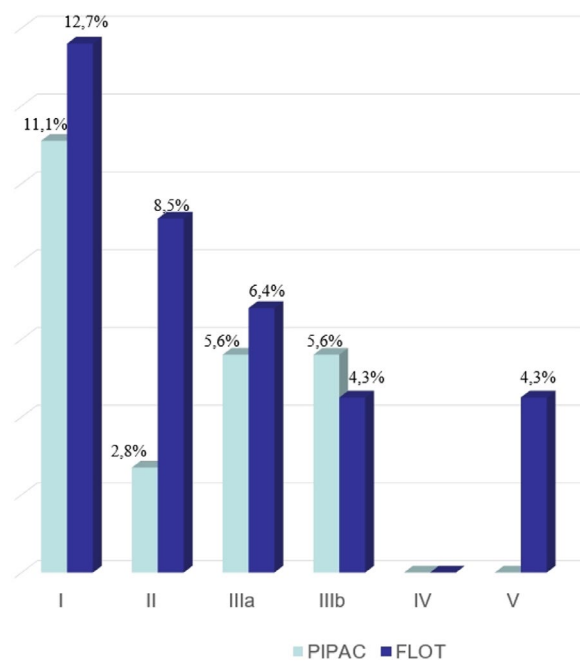


Рис. 3. Сравнение количества осложнений в обеих группах у пациентов с местно-распространенным РЖ

Fig. 3. Comparison of the complications in both groups in patients with locally advanced gastric cancer

Таблица 2. Характеристика хирургического этапа лечения
Table 2. Characteristics of the surgical treatment stage

Объем операции / Volume of the operation	гастрэктомия / gastrectomy	20 (55,6 %)
	дистальная субтотальная резекция желудка / subtotal gastrectomy	15 (41,6 %)
	проксимальная резекция желудка с double-tract реконструкцией / proximal gastrectomy with double-tract reconstruction	1 (2,8 %)
Длительность, мин. / Duration, min	медиана / median	273
	диапазон / range	180–390
Кровопотеря, мл / Blood loss, ml	медиана / median	197
	диапазон / range	100–1300
Осложнения (Clavien-Dindo) / Complications (Clavien-Dindo)	I степень / grade I	4 (11,1 %)
	II степень / grade II	1 (2,7 %)
	IIIa степень / grade IIIa	2 (5,6 %)
	IIIb степень / grade IIIb	2 (5,6 %)
	всего / total	9 (25 %)
Койко-день / Bed-day	медиана / median	12
	диапазон / range	7–56

IIIa (плеврит) – у 3 (6,4 %), IIIb (абсцесс, несостоятельность анастомоза) – у 2 (4,3 %). Процент послеоперационной летальности (по причине несостоятельности эзофагоэюноанастомоза) составил 4,3 % ($n = 2$) у данной группы пациентов (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным мировой практики хирургического лечения РЖ с лимфодиссекцией D2 выделим следующие показатели послеоперационного периода: послеоперационная летальность 0–7 %, количество послеоперационных осложнений до 51 % (в том числе несостоятельность эзофагоэюноанастомоза – 2–10 %, острый послеоперационный панкреатит – 18–21 %, абсцессы брюшной полости – 2,6–9,2 %, внутрибрюшное кровотечение до 2 %, кишечная непроходимость до 8 %, релапаротомии до 5 %) [14, 15]. Полученные нами результаты в проведенном исследовании (летальность 0 %, послеоперационные осложнения 25 %) сопоставимы с общемировыми.

Из имеющихся в литературе данных можно сделать вывод, что больные РЖ с распространением на субсерозный и/или серозный слои ($\geq T3$), диффузным гистологическим подтипом и лимфоваскулярной инвазией имеют повышенный риск развития карциноматоза [16]. Поиск возможностей предупреждения перитонеального метастазирования является перспективным методом, направленным на увеличение безрецидивной и общей выживаемости.

Одним из способов профилактики развития перитонеального канцероматоза было предложено проведение обширного лаважа брюшной полости физиологическим раствором после радикальной операции. Но данная методика не оказала положительного влияния на выживаемость по сравнению со стандартной хирургической методикой. По результатам многоцентрового рандомизированного исследования EXPEL, трехлетняя выживаемость исследуемой группы составила 76,7 % против 77 % у группы контроля [17].

Другим способом профилактики карциноматоза является гипертермическая интраоперационная химиотерапия (ГИВХ). Однако ряд исследований, в том числе отечественное исследование, проведенное в МНИОИ им. П. А. Герцена, показал низкую эффективность ГИВХ в качестве лечебного метода при диссеминированных формах РЖ и умеренную эффективность в качестве профилактики при комбинированном лечении больных с местно-распространенным раком

желудка [9]. В мета-анализе по изучению результатов профилактической ГИВХ отсутствуют убедительные доказательства о пользе данного метода по сравнению со стандартным хирургическим. Однако существуют активные рандомизированные исследования, изучающие роль профилактической ГИВХ в дополнение к комбинированному лечению резектабельного РЖ [18]. Вместе с тем, данный метод является дорогостоящим и требует специального медицинского оборудования, доступного не во всех клиниках.

Опубликованы первые результаты исследования безопасности профилактической ВАХД в двух клиниках Дании и Швеции [19]. Из 20 включенных в исследование больных у 2 (10 %) развились серьезные нежелательные явления (IIIa степень и выше по классификации Clavien-Dindo), потенциально связанные с процедурой ВАХД. Среди них в одном случае зафиксирована несостоятельность анастомоза, в другом – диагностировано формирование абсцесса в брюшной полости. В обоих случаях потребовалось хирургическое вмешательство под общей анестезией (IIIb степень осложнений) [20]. Данные показатели не превышают частоту осложнений после стандартных операций на желудке без дополнительного воздействия противоопухолевых препаратов.

Имеются данные о начале проведения подобных исследований в Санкт-Петербурге, Китае, Австралии, набор пациентов продолжается, результаты еще не опубликованы [21–23]. Таким образом, важной задачей проводимых во всем мире исследований является разработка оптимального метода, направленного на профилактику развития диссеминации РЖ на брюшину, не увеличивая частоту послеоперационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непосредственные результаты анализа послеоперационных осложнений при применении ВАХД в комбинированном лечении больных местнораспространенным РЖ с периоперационной ПХТ по схеме FLOT в нашем центре показывают, что методика является воспроизводимым и безопасным методом лечения, который не оказывает негативного влияния на течение раннего послеоперационного периода. Дальнейшее изучение позволит оценить влияние профилактической ВАХД на развитие перитонеального канцероматоза, что требует дополнительных исследований.

Список источников

1. Global Cancer Observatory. Stomach (GCO, 2020) [Internet]. Доступно по: <https://gco.iarc.fr/>. Дата обращения 06.12.2023.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf Дата обращения 06.12.2023.
3. Бесова Н. С., Калинин А. Е., Неред С. Н., Трякин А. А., Гамаюнов С. В., Козлов Н. А., и др. Рак желудка. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»; Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». М., 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/07/kr_rzh_aor_13.07.21.pdf Дата обращения 06.12.2023.
4. Скоропад В. Ю. Рациональная тактика лечения местно распространенного рака желудка: место лучевой терапии. Практическая онкология. 2009;10(1):28–35.
5. Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, Rhode P, Mehdorn M, Niebisch S et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PI-PAC) in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis (PM): Results of a Single-Center Experience and Register Study. J Gastric Cancer. 2018 Dec;18(4):379–391. <https://doi.org/10.5230/jgc.2018.18.e37>
6. Dineen SP, Pimiento JM. The landmark series: cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) for treatment of gastric cancer metastatic to peritoneum. Ann Surg Oncol. 2021;28(8):4130–4137. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09927-7>
7. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, Gasser M, Maeder U, Kunzmann V, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin--a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. BMC Cancer. 2015 Feb 19;15:73. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1081-8>
8. Лукин В. А., Филоненко Е. В., Вашакмадзе Л. А. Флюоресцентная лапароскопия у больных раком желудка. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013;2(4):7–12.
9. Каприн А. Д., Хомяков В. М., Соболев Д. Д., Болотина Л. В., Рябов А. Б., Хороненко В. Э., и др. Опыт комбинированного лечения больных местно-распространенным и диссеминированным раком желудка с использованием методики гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. Исследования и практика в медицине. 2015;2(4):17–27. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-17-27>
10. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. World J Gastrointest Oncol. 2010 Feb 15;2(2):85–97. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.85>
11. Alberto M, Brandl A, Garg P, Gul-Klein S, Dahlmann M, Stein U, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy and its effect on gastric-cancer-derived peritoneal metastases: an overview. Clin Exp Metastasis. 2019 Feb;36(1):1–14. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-09955-4>
12. Хомяков В. М., Рябов А. Б., Колобаев И. В., Болотина Л. В., Уткина А. Б., Соболев Д. Д., и др. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией – новый подход в лечении больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):49–58. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58>
13. Патент на изобретение № 2803380. Кудрявцев Д.Д., Муратова Н.Я., Колобаев И.В., Скоропад В.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д. Способ органосохранного комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка с применением внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением. Роспатент. Зарегистрировано 12.09.2023.
14. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Ногтев П. В. Осложнения гастрэктомии. М.: Практическая медицина; 2017, 136 с.
15. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1)
16. Puhlmann M, Fink U, Siewert JR. Bedeutung des Tumorbulkings bei gastrointestinalen Tumoren [Value of tumor debulking in gastrointestinal tumors]. Chirurg. 1999 Dec;70(12):1408–1414. German. <https://doi.org/10.1007/pl00002576>
17. Yang HK, Ji J, Han SU, Terashima M, Li G, Kim HH, et al; EXPEL study group. Extensive peritoneal lavage with saline after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPEL): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Feb;6(2):120–127. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30315-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30315-0)
18. Kunte AR, Parry AM, Bhandare MS, Solanki SL. Role of prophylactic HIPEC in non-metastatic, serosa-invasive gastric cancer: a literature review. Pleura Peritoneum. 2022 Jul 4;7(3):103–115. <https://doi.org/10.1515/pp-2022-0104>

19. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04047004, Ad-juvant PIPAC in Gastric Cancer Patients (PIPAC-OPC4); [last updated 2022 Oct 6]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047004>.
20. Graversen M, Rouvelas I, Ainsworth AP, Bjarnesen AP, Detlefsen S, Ellebaek SB, et al. Feasibility and Safety of Laparoscopic D2 Gastrectomy in Combination with Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients with Gastric Cancer at High Risk of Recurrence-The PIPAC-OPC4 Study. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul;30(7):4433–4441. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13278-w>
21. Захаренко А. А., Беляев М. А., Вервекин И. В., Палтышев И. А. Методы профилактической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении рака желудка с высокими рисками перитонеального канцероматоза (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2023;69(2):195–202. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202>
22. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04410887, Neoadjuvant Chemotherapy with PISOXO for Locally-invaded-gastric Cancer (LIGC); [last updated 2020 June 1]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410887>.
23. Reid JL, Kanhere HA, Hewett PJ, et al. Can pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-O+) be added to standard treatment for resectable high-risk gastric cancer patients? A study protocol. *Pleura Peritoneum*. 2021;6(4):151–154. <https://doi.org/10.1515/pp-2021-0132>

References

1. Global Cancer Observatory. Stomach (GCO, 2020) [Internet]. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed 06.12.2023.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 252 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf Accessed 06.12.2023.
3. Besova NS, Kalinin AE, Nered SN, Tryakin AA, Gamayunov SV, Kozlov NA, et al. Gastric cancer. Clinical recommendations. The All-Russian National Union «Association of Russian oncologists»; the All-Russian Social Action Organization «Russian Community of Clinical Oncology». Moscow, 2020. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/07/kr_rzh_aor_13.07.21.pdf Accessed: 06.12.2023.
4. Skoropad VYu. Rational tactics for the treatment of locally advanced gastric cancer: place of radiation therapy. *Practical Oncology*. 2009;10(1):28–35. (In Russ.).
5. Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, Rhode P, Mehdorn M, Niebisch S, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis (PM): Results of a Single-Center Experience and Register Study. *J Gastric Cancer*. 2018 Dec;18(4):379–391. <https://doi.org/10.5230/jgc.2018.18.e37>
6. Dineen SP, Pimiento JM. The landmark series: cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) for treatment of gastric cancer metastatic to peritoneum. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(8):4130–4137. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09927-7>
7. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, Gasser M, Maeder U, Kunzmann V, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin—a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer*. 2015 Feb 19;15:73. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1081-8>
8. Lukin VA, Filonenko EV, Vashakmadze LA. Fluorescence laparoscopy in patients with gastric cancer. *Photodynamic Therapy and Photodyagnosis*. 2013;2(4):7–12. (In Russ.).
9. Kaprin AD, Khomyakov VM, Sobolev DD, Bolotina LV, Ryabov AB, Khoronenko VE, et al. Our experience of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(4):17–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-17-27>
10. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Feb 15;2(2):85–97. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.85>
11. Alberto M, Brandl A, Garg P, Gul-Klein S, Dahlmann M, Stein U, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy and its effect on gastric-cancer-derived peritoneal metastases: an overview. *Clin Exp Metastasis*. 2019 Feb;36(1):1–14. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-09955-4>
12. Khomyakov VM, Ryabov AB, Kolobaev IV, Bolotina LV, Utkina AB, Sobolev DD, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy combined with system chemotherapy – a new approach to treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(4):49–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58>
13. Ruspatent. Kudryavtsev DD, Muratova NYa, Kolobaev IV, Skoropad VYu, Ivanov SA, Kaprin AD. Method for organ-saving combined treatment of local advanced gastric cancer using intra-abdominal aerosol chemotherapy under the pressure. Registered on 12.09.2023. Patent for invention № 2803380. (In Russ.).

14. Chernousov AF, Khorobrykh TV, Nogtev PV. Complications of gastrectomy. Moscow: Practical Medicine Publ., 2017, 136 p. (In Russ.).
15. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32557-1)
16. Puhlmann M, Fink U, Siewert JR. Bedeutung des Tumordebunkings bei gastrointestinalen Tumoren [Value of tumor debulking in gastrointestinal tumors]. *Chirurg*. 1999 Dec;70(12):1408–1414. German. <https://doi.org/10.1007/pl00002576>
17. Yang HK, Ji J, Han SU, Terashima M, Li G, Kim HH, et al; EXPEL study group. Extensive peritoneal lavage with saline after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPEL): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;6(2):120–127. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30315-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30315-0)
18. Kunte AR, Parry AM, Bhandare MS, Solanki SL. Role of prophylactic HIPEC in non-metastatic, serosa-invasive gastric cancer: a literature review. *Pleura Peritoneum*. 2022 Jul 4;7(3):103–115. <https://doi.org/10.1515/pp-2022-0104>
19. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04047004, Ad-juvant PIPAC in Gastric Cancer Patients (PIPAC-OPC4); [last updated 2022 Oct 6]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047004>.
20. Graversen M, Rouvelas I, Ainsworth AP, Bjarnesen AP, Detlefsen S, Ellebaek SB, et al. Feasibility and Safety of Laparoscopic D2 Gastrectomy in Combination with Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients with Gastric Cancer at High Risk of Recurrence-The PIPAC-OPC4 Study. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul;30(7):4433–4441. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13278-w>
21. Zakharenko AA, Belyaev MA, Vervekin IV, Paltyshev IA. Preventive intraperitoneal chemotherapy in treating gastric cancer with high-risk peritoneal carcinomatosis (literature review) *Problems in Oncology*. 2023;69(2):195–202. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202>
22. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04410887, Neoadjuvant Chemotherapy with PISOXO for Locally-invaded-gastric Cancer (LIGC); [last updated 2020 June 1]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410887>.
23. Reid JL, Kanhere HA, Hewett PJ, et al. Can pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-O+) be added to standard treatment for resectable high-risk gastric cancer patients? A study protocol. *Pleura Peritoneum*. 2021;6(4):151–154. <https://doi.org/10.1515/pp-2021-0132>

Информация об авторах:

Муратова Нигина Ярашевна ✉ – аспирант, младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6251-7699>, ResearcherID: JMC-6635-2023

Колобаев Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091, Scopus Author ID: 34872557800

Кудрявцев Дмитрий Дмитриевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>, SPIN: 1680-5735, AuthorID: 969421, Scopus Author ID: 57202291709, ResearcherID: C-8505-2018

Смоленов Евгений Игоревич – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954, Scopus Author ID: 57202278816

Рябов Андрей Борисович – д.м.н., заведующий отделом торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>, SPIN: 9810-5315, Author ID: 710147, Scopus Author ID: 56879929500, ResearcherID: E-8515-2018

Хомяков Владимир Михайлович – к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, SPIN: 4081-7701, AuthorID: 657885, Scopus Author ID: 56740937000

Петров Леонид Олегович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Nigina Ya Muratova ✉ – PhD student, Junior Researcher at the Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Region Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6251-7699>, ResearcherID: JMC-6635-2023

Ilya V. Kolobaev – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Region Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091, Scopus Author ID: 34872557800

Dmitriy D. Kudryavtsev – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Region Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0406-0046>, SPIN: 1680-5735, AuthorID: 969421, Scopus Author ID: 57202291709, ResearcherID: C-8505-2018

Evgeny I. Smolenov – Cand. Sci. (Medicine), Research at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Region Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954, Scopus Author ID: 57202278816

Andrey B. Ryabov – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>, SPIN: 9810-5315, Author ID: 710147, Scopus Author ID: 56879929500, ResearcherID: E-8515-2018

Vladimir M. Khomyakov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Thoracoabdominal Department of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, SPIN: 4081-7701, AuthorID: 657885, Scopus Author ID: 56740937000

Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Муратова Н. Я. – разработка концепции и дизайна, написание текста, сбор данных и обработка материала, интерпретация данных, подготовка статьи; Колобаев И. В. – научное руководство, анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы; критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Кудрявцев Д. Д. – анализ научной работы, доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Смоленов Е. И. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, доработка текста;

Рябов А. Б. – доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Хомяков В. М. – доработка текста, итоговые выводы, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Петров Л. О. – научное редактирование;

Иванов С. А. – научное редактирование;

Каприн А. Д. – научное редактирование.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Muratova N. Ya. – concept and design development, text writing, data collection and material processing, interpretation of data, study preparation;

Kolobaev I. V. – scientific guidance, scientific work analysis, revision of the text, final conclusions; critical revision of the article for important intellectual content;

Kudryavtsev D. D. – analysis of scientific work, revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;

Smolenov E.I. – material collection and processing, data analysis and interpretation, revision of the text;

Ryabov A. B. – revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;

Khomyakov V. M. – revision of the text, final conclusions, critical revision of the article for important intellectual content;

Petrov L. O. – scientific editing;

Ivanov S. A. – scientific editing;

Kaprin A. D. – scientific editing.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ДОЗОИНТЕНСИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

А. Е. Глухарева¹✉, Г. В. Афонин¹, И. В. Колобаев¹, Л. Ю. Гривцова¹,
С. А. Иванов^{1,3}, А. Д. Каприн^{2,3,4}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ Gluharevaa78@gmail.com

Аннотация

Цель исследования. Оценить количество пациентов с сохранением относительной дозоинтенсивности (ОДИ) $\geq 80\%$ противоопухолевой терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и сопоставить эффективность терапии в группах с оптимальной и меньшей ОДИ.

Пациенты и методы. В исследование были включены 30 пациентов (25 мужчин и 5 женщин) с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ. Средний возраст составил 57 лет. Главным критерием включения в исследование был морфологически верифицированный НМРЛ, IIIB–IIIC стадия заболевания. Всем пациентам проводилась одновременная химиолучевая терапия. По гистогенезу опухолевого процесса преобладали пациенты, имеющие плоскоклеточный вариант.

Результаты. Полученные данные 22 (73,3 %) пациентов, сохранивших относительную дозоинтенсивность ОДИ $> 80\%$, продемонстрировали, что подобная дозоинтенсивность является достаточной для достижения стойкого противоопухолевого эффекта. В 8 (26,7 %) случаях ОДИ составила менее 80 %, что отразилось на эффективности проведенного лечения. Медиана наблюдения общей выживаемости (ОВ) составила 29,2 мес., выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 15,1 мес. и локальный контроль – 21,9 мес. у всех включенных в анализ пациентов. Показатели ОВ за второй год имели преимущество в группе пациентов с ОДИ $< 80\%$ и составили 73,3 % в сравнении с 60,5 % у пациентов с ОДИ $> 80\%$. ВБП была выше в группе пациентов с высоким уровнем дозоинтенсивности, за первый год наблюдения она составила 75,6 % в сравнении с группой пациентов с ОДИ $< 80\%$ (62,5 %), за второй год наблюдения ВБП составила 27,2 % и 20,8 % соответственно. Локальный контроль составил 90,2 % за первый год в группе пациентов с ОДИ $> 80\%$ и 62,5 % в группе пациентов с ОДИ $< 80\%$. Второй год наблюдения продемонстрировал преимущество группы пациентов с ОДИ $> 80\%$ по показателю локального контроля и составил 48,1 % против 34,7 % соответственно.

Заключение. Полученные результаты показывают, что сохранение ОДИ на высоком уровне положительно сказывается на показателях выживаемости и локального контроля пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ. Однако есть когорта пациентов, не получивших запланированный объем лечения в виду высокой токсичности одновременной химиолучевой терапии. Необходима разработка новых подходов сопроводительной терапии, направленных на снижение токсичности проводимого комбинированного лечения и достижение максимального противоопухолевого эффекта, за счет завершенности запланированного курса лечения.

Ключевые слова:

относительная дозоинтенсивность, немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия

Для цитирования: Глухарева А. Е., Афонин Г. В., Колобаев И. В., Гривцова Л. Ю., Иванов С. А., Каприн А. Д. Влияние относительной дозоинтенсивности химиолучевого лечения местно-распространенного нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого на эффективность терапии. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 19-28. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-2> EDN: QCUPAD

Для корреспонденции: Глухарева Анастасия Евгеньевна – аспирант отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
Адрес: 249031, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10
E-mail: Gluharevaa78@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол клинического исследования был одобрен на заседании этического комитета по клиническим испытаниям МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации) № 674 от 15 февраля 2022 года и на заседании ученого совета МРНЦ им. А. Ф. Цыба № 11 от 16 мая 2022 года. Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 16.01.2024; одобрена после рецензирования 16.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

THE EFFECT OF THE RELATIVE DOSE INTENSITY OF CHEMORADIO THERAPY ON THE EFFECTIVENESS OF THERAPY OF LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A. E. Glukhareva^{1✉}, G. V. Afonin¹, I. V. Kolobaev¹, L. Yu. Grivtsova¹, S. A. Ivanov^{1,3}, A. D. Kaprin^{2,3,4}

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ Glukharevaa78@gmail.com

Abstract

The purpose of the study. To estimate the number of patients with the preservation of relative dose intensity (RDI) $\geq 80\%$ of first-line antitumor therapy in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC), and to compare the effectiveness of therapy in groups with optimal and lower RDI.

Patients and methods. The study included 30 patients (25 men and 5 women) with locally advanced unresectable NSCLC. The median age was 57 years. The main criterion for inclusion in the study was morphologically verified NSCLC with stage IIIB-IIIC of the disease. All patients underwent simultaneous chemoradiotherapy. According to the histogenesis of the tumor process, patients with a squamous cell variant prevailed.

Results. The data obtained from 22 (73.3 %) patients who retained a relative dose intensity of RDI $> 80\%$ demonstrated that given dose intensity is sufficient to achieve a stable antitumor effect. In 8 (26.7 %) cases, however, the RDI was less than 80 %, which affected the effectiveness of the treatment. The median follow-up for overall survival (OS) was 29.2 months, progression-free survival (PFS) was 15.1 months, and local control was 21.9 months. in all patients included in the analysis. The indicators of OS in the second year had an advantage in the group of patients with RDI $< 80\%$ and amounted to 73.3 % compared with 60.5 % in patients with RDI $> 80\%$. PFS was higher in the group of patients with high dose intensity, in the first year of follow-up it was 75.6 % compared with the group of patients with RDI $< 80\%$ (62.5 %), in the second year of follow-up, PFS was 27.2 % and 20.8 %, respectively. Local control was 90.2 % in the first year in the group of patients with RDI $> 80\%$ and 62.5 % in the group of patients with RDI $< 80\%$. The second year of follow-up demonstrated the advantage of the group of patients with RDI $> 80\%$ in terms of local control and amounted to 48.1 % versus 34.7 %, respectively.

Conclusion. The results obtained show that maintaining relative dose intensity at a high level has a positive effect on survival rates and local control of patients with locally advanced unresectable NSCLC. However, there is a cohort of patients who did not receive the planned amount of treatment, due to the high toxicity of simultaneous chemoradiotherapy. It is necessary to develop new approaches to concomitant therapy aimed at reducing the toxicity of the combined treatment and achieving maximum antitumor effect.

Keywords:

relative dose intensity, non-small cell lung cancer, chemoradiotherapy

For citation: Glukhareva A. E., Afonin G. V., Kolobaev I. V., Grivtsova L. Yu., Ivanov S. A., Kaprin A. D. The effect of the relative dose intensity of chemoradiotherapy on the effectiveness of therapy of locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(1): 19-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-2> EDN: QCUPAD

For correspondence: Anastasia E. Glukhareva – PhD student at the Radiation and Surgical Treatment Department of thoracic region diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

Address: 10 Marshal Zhukov str., Obninsk, 249031

E-mail: Glukharevaa78@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Compliance with ethical standards: The work followed the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The protocol of the clinical trial was approved at the meeting of the Ethical Committee for Clinical Trials of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, No. 674 dated February 15, 2022 and at the meeting of the Scientific Council of the A.F. Tsyba MRSC No. 11 dated May 16, 2022. All patients signed an informed consent form to participate in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 16.01.2024; approved after reviewing 16.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого является проблемой национального масштаба. Распространенность рака легкого неуклонно растет и к 2022 г. составляет 96,3 % пациентов на 100 000 населения [1]. В 2022 г. годовичная летальность от данной патологии составила 44,8 % [1].

Несмотря на развитие современных методов диагностики рака легкого, к сожалению, в большинстве случаев (70 %) заболевание диагностируется на распространенной нерезектабельной стадии (III–IV стадия) [1]. Оптимальной тактикой лечения пациентов с местно-распространенным (нерезектабельным) немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) является проведение одновременной химиолучевой терапии, которая, безусловно, дает преимущество в общей выживаемости (ОВ) пациентов, но и является более токсичной по сравнению с последовательной химиолучевой терапией [2–4]. В связи с этим завершить полный курс (сохранение относительной дозоинтенсивности (ОДИ)) лечения без прерывания лучевой терапии и снижения дозы химиопрепаратов удастся не всем пациентам.

В мировой литературе имеются данные о том, что ОВ пациентов снижается в зависимости от количества дней пролонгирования курса лучевой терапии [5]. Проведен многокогортный метаанализ, включивший 22 исследования. В анализ включены результаты лечения рака поджелудочной железы, рака яичников, колоректального рака, рака желудка, рака молочной железы, рака пищевода, рака предстательной железы и рака легкого. Авторы делают вывод о том, что сохранение ОДИ на уровне ≥ 80 % или ≥ 85 % обеспечивает высокий уровень ОВ [6]. На репрезентативной когорте пациентов с распространенным НМРЛ также было продемонстрировано, что сохранение ОДИ ≥ 85 % достоверно взаимосвязано со снижением общей смертности [7]. Данные подтверждены и в когорте пожилых пациентов с распространенным НМРЛ, где адекватная интенсивность дозы положительно влияет на ОВ и частоту ответа [8].

В настоящее время для профилактики осложнений, возникающих при проведении химиолучевой терапии и после ее завершения, например, для предупреждения развития лучевого эзофагита, применяются анестетики, гастропротекторы и ингибиторы протонной помпы [9].

В связи с высокой токсичностью комбинированного лечения больных местно-распространенным НМРЛ существует необходимость разработки сопроводительной терапии, которая позволит избежать перерывов в лучевой терапии и сохранить запланированную дозу химиотерапии. Это позволит пациентам

завершать полный курс химиолучевой терапии, что непосредственно отразится на результатах лечения.

Анализ возможного влияния прерывания курсов химиолучевой терапии или снижения ОДИ на эффективность терапии при НМРЛ в нашей стране до настоящего момента не проводился. Установление минимального уровня от запланированной дозы, при котором сохраняется на достаточно высоком уровне суммарный противоопухолевый эффект комбинированной терапии, является актуальной задачей современной онкологии.

Цель исследования: оценить количество пациентов с сохранением ОДИ ≥ 80 % противоопухолевой терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным НМРЛ и сопоставить эффективность терапии в группах с оптимальной и меньшей ОДИ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование включало анализ данных 30 пациентов с местно-распространенным НМРЛ IIIB–IIIC стадии, получивших лечение на базе отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Среди всех пациентов, включенных в исследование, преобладали больные с плоскоклеточным раком легкого. Медиана возраста составила 57 лет. В исследование включены 25 (84 %) пациентов мужского пола и 5 (16 %) женского. Из 30 пациентов не курили 10 человек. Стаж курения в среднем составил 29,4 лет. У 2 пациентов увеличение длительности химиолучевой терапии было связано с заболеваемостью COVID-19. В структуре сопутствующей патологии у 20 (66,6 %) пациентов была диагностирована гипертоническая болезнь, 6 (20 %) пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа и 4 (13,3 %) имели иную клинически незначимую сопутствующую патологию. Морфологический тип был представлен у 26 человек (86,7 %) плоскоклеточным вариантом опухоли, у 4 (13,3 %) пациентов – аденокарциномой легкого.

Всем пациентам проводилась комбинированная химиолучевая терапия, включающая 2 цикла трехнедельной химиотерапии на основе препаратов платины, после проведенного контрольного обследования, включающего в себя компьютерную томографию с внутривенным контрастированием и оценкой динамики заболевания, назначался радикальный курс одновременной химиолучевой терапии, включающий в себя еще 2 цикла химиотерапии по той же схеме. При верифицированной аденокарциноме

легкого пациенты получили полихимиотерапию по схеме пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день; цикл 21 день; при плоскоклеточном раке – паклитаксел 175–225 мг/м² в 1-й день +

карбоплатин АUC 5–7 в 1-й день; цикл 21 день. Конформная дистанционная лучевая терапия проводилась в конвенциональном режиме до суммарной очаговой дозы 60 Гр.

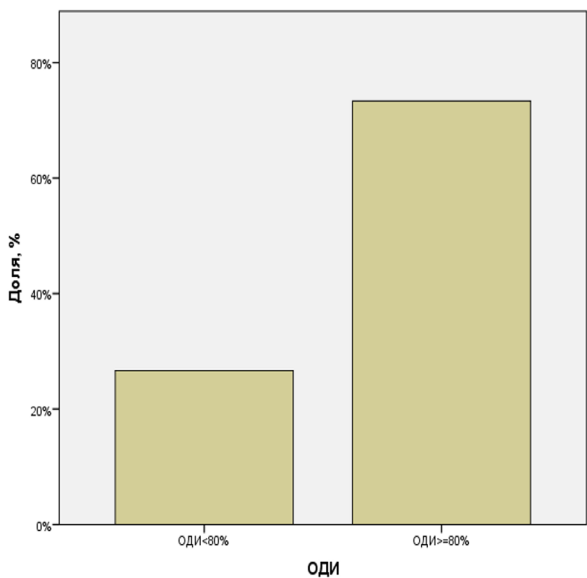


Рис. 1. Показатели ОДИ у пациентов, получавших радикальный курс химиолучевой терапии

Fig. 1. Relative RDI in patients receiving a radical course of chemoradiotherapy

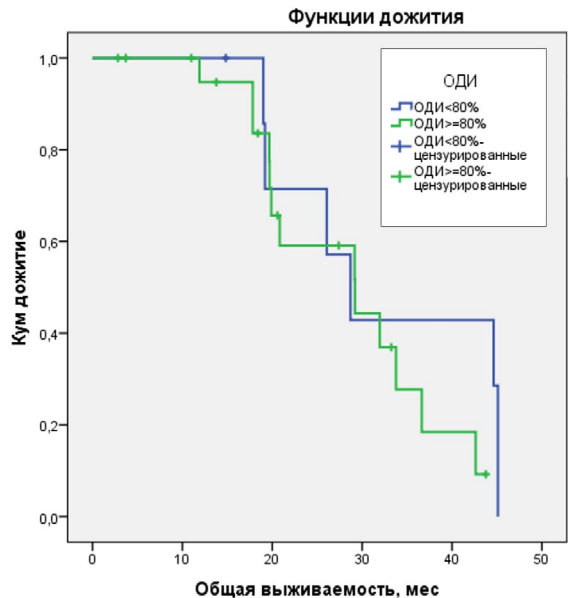


Рис. 2. График ОВ для групп пациентов, сохранивших ОДИ ≥ 80 %, и пациентов с ОДИ < 80 %

Fig. 2. Overall survival graph for the group of patients who maintained RDI ≥ 80 % and patients with RDI < 80 %

Таблица 1. Общая выживаемость Table 1. Overall survival								
Средние и медианы времени дожития / Survival time average and median values								
ОДИ /RDI	Среднее*/Average*				Медиана /Median			
	Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval		Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval	
			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit
ОДИ < 80 %	32,543	4,577	23,573	41,513	28,700	3,448	21,942	35,458
ОДИ ≥ 80 %	28,678	2,430	23,915	33,441	29,200	7,232	15,025	43,375
*Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным. *Evaluation is limited to the longest survival time if it is censored.								
Общие сравнения / General comparisons								
		Хи- квадрат / Chi-square	Ст.Св. / DF	Знач. / Value				
Log Rank (Mantel- Cox)		0,887	1	0,346				

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней ОДИ.
Checking the equality of survival distributions for different levels of RDI.

ОДИ химиотерапии рассчитывалась как отношение, выраженное в процентах, актуальной дозоинтенсивности к планируемой дозоинтенсивности. Актуальная и планируемая дозоинтенсивность (доза препарата, получаемого в единицу времени) основана на отношении стандартизованной кумулятивной дозы и длительности терапии. При получении нескольких препаратов ОДИ оценивалась с помощью усреднения индивидуальных ОДИ для получаемых пациентом препаратов. В случае прерывания терапии по причинам, отличным от прогрессирования или смерти, оставшиеся курсы были учтены с планируемой длительностью и нулевой дозой. Актуальная длительность курсов химиотерапии была рассчитана в неделях как разность в днях между датой последнего введения препарата химиотерапии и датой первого введения плюс планируемая длительность курса в днях плюс 1 день, деленная на 7. Планируемая длительность курсов химиотерапии была рассчитана на основе числа курсов, умноженного на планируемую длительность курса (в неделях). Актуальная кумулятивная доза была рассчитана как сумма реально полученных пациентом доз препарата за изучаемый период терапии.

Вся информация о пациентах, проведенном лечении, динамическом наблюдении после его окончания была сформирована для дальнейшего анализа в таблицах офисного редактора Microsoft Excel 2020.

Далее таблицы были импортированы в программное обеспечение SPSS версия 26.0, где проводились расчеты показателей выживаемости, подгрупповой анализ.

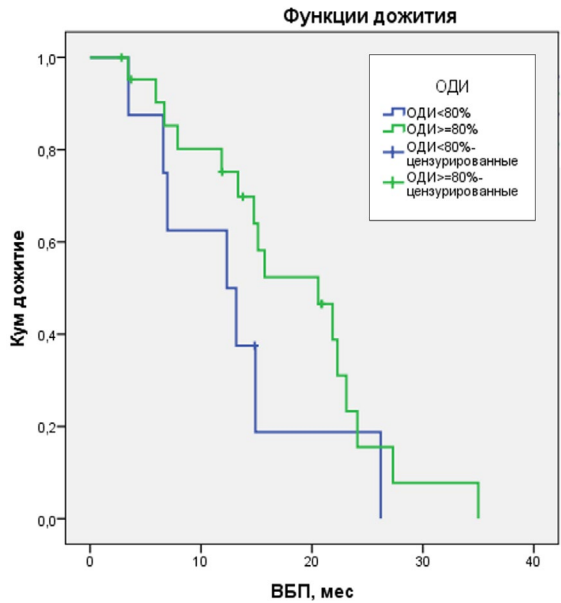


Рис. 3. График ВВП для групп пациентов, сохранивших ОДИ ≥ 80 %, и пациентов с ОДИ < 80 %

Fig. 3. Progression-free survival (PFS) graph for the group of patients who maintained RDI ≥ 80 % and patients with RDI < 80%

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования Table 2. Progression-free survival								
Средние и медианы времени дожития / Survival time average and median values								
ОДИ /RDI	Среднее*/Average*				Медиана /Median			
	Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval		Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval	
			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit
ОДИ < 80 %	13,023	2,968	7,205	18,841	12,333	4,384	3,741	20,926
ОДИ ≥ 80 %	18,276	2,037	14,284	22,268	20,567	4,075	12,580	28,553

*Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.
 *Evaluation is limited to the longest survival time if it is censored.

Общие сравнения / General comparisons			
	Хи- квадрат / Chi-square	Ст.Св. / DF	Знач. / Value
Log Rank (Mantel- Cox)	1,871	1	0,171

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней ОДИ.
 Checking the equality of survival distributions for different levels of RDI.

Для графического представления результатов анализа выживаемости использовались кривые Каплана–Мейера.

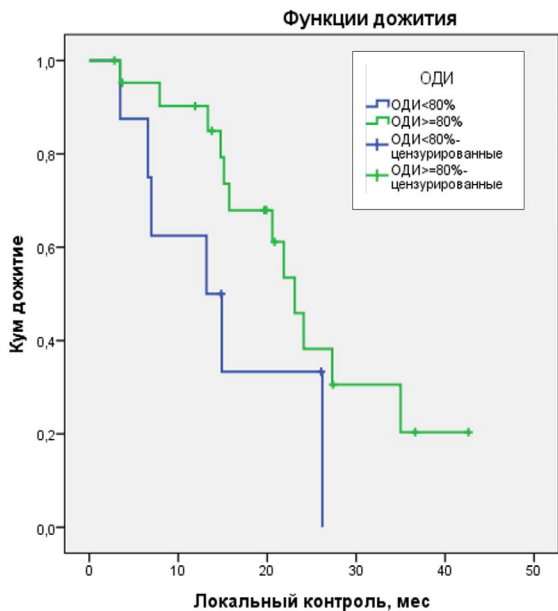


Рис. 4. График локального контроля для групп пациентов, сохранивших ОДИ ≥ 80 %, и пациентов с ОДИ < 80 %
Fig. 4. Local control graph for the group of patients who maintained RDI ≥ 80 % and patients with RDI < 80 %

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных данных продемонстрировал, что 22 человека из 30 (73,3 %) имели ОДИ > 80 % от запланированного лечения. Интерпретируя полученные результаты и сопоставляя их с данными мировой литературы, можно сделать вывод о том, что подобная дозоинтенсивность является достаточной для достижения стойкого противоопухолевого эффекта [7]. Вместе с тем в 26,7 % случаев (8 пациентов из 30) ОДИ составила < 80 % (рис. 1)

Расчет эффективности терапии в группе пациентов с ОДИ > 80 % в сравнении с группой пациентов с ОДИ < 80 % продемонстрировал, что показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и локального контроля имели преимущество в группе пациентов, сохранивших ОДИ > 80 %, ОВ была выше в группе пациентов с ОДИ < 80 %. Медиана ОВ не имела статистически значимых различий. Медианы ВБП и локального контроля имели различия в пользу группы пациентов с ОДИ > 80 %.

ОВ в первый год в когорте пациентов с ОДИ < 80 % составила 100 %, ОВ в группе пациентов сохранивших ОДИ > 80 % за первый год, составил 95,1 % (рис. 2). ОВ за второй год имела преимущество у пациентов с ОДИ < 80 % и составила 73,3 %, по сравнению с группой пациентов с высоким уровнем ОДИ 60,5 % (табл. 1) (рис. 2).

Таблица 3. Локальный контроль
Table 3. Local control

Средние и медианы времени дожития / Survival time average and median values								
ОДИ /RDI	Среднее*/Average*				Медиана /Median			
	Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval		Оценка / Estimated value	Ст. ошибка / St. error	95% доверительный интервал / 95% confidence interval	
			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit			Нижняя граница / lower limit	Верхняя граница / upper limit
ОДИ < 80 %	14,992	3,474	8,182	21,802	13,167	4,808	3,742	22,591
ОДИ ≥ 80 %	24,868	2,908	19,169	30,567	23,100	1,979	19,221	26,979

*Оценивание ограничивается наибольшим временем дожития, если оно является цензурированным.
*Evaluation is limited to the longest survival time if it is censored.

Общие сравнения / General comparisons

	Хи- квадрат / Chi-square	Ст.Св. / DF	Знач. / Value
Log Rank (Mantel- Cox)	2,693	1	0,101

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней ОДИ.
Checking the equality of survival distributions for different levels of RDI.

Показатель ВБП за первый год в группе пациентов, сохранивших высокую дозоинтенсивность ОДИ > 80 %, составил 75,6 % и был выше в сравнении с группой пациентов с ОДИ < 80 % (62,5 %) (рис. 3). За второй год наблюдения ВБП составила 27,2 % и 20,8 % соответственно (табл. 2) (рис. 3).

Локальный контроль был на уровне 62,5 % в группе пациентов с ОДИ < 80 %, в то время как в группе пациентов с ОДИ ≥ 80 % показатель локального контроля за первый год составил 90,2 % (рис. 4). Второй год наблюдения продемонстрировал преимущество группы пациентов с высоким уровнем дозоинтенсивности по показателю локального контроля и составил 48,1 % против 34,7 % соответственно (табл. 3) (рис. 4).

Преимущество показателей ОВ в группе пациентов с ОДИ < 80 % связано с малой выборкой пациентов, наличием летальных исходов, не обусловленных прогрессированием онкологического процесса. Анализ опухоль-специфической выживаемости будет проведен при большей выборке пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с НМРЛ требуют мультидисциплинарного, а зачастую индивидуального подхода в выборе тактики лечения. Непрерывно вводится поиск новых методик сопроводительной терапии для снижения токсичности комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ. Доказано, что перерывы в лучевой терапии и снижение дозоинтенсивности химиотерапии приводят к снижению ОВ данной категории пациентов [5, 6]. В исследовании американских коллег на репрезентативном материале (3866 клинических наблюдений) было проанализировано влияние интенсивности дозы химиотерапии на выживаемость пациентов с распространенным НМРЛ. Среди всех пациентов с распространенным НМРЛ у 32,4 % наблюдалась задержка дозы ≥ 7 дней, у 50,1 % наблюдалось снижение дозы ≥ 15 %, у 40,4 % – ОДИ < 85 %. Снижение ОДИ было распространенным независимо от исходного уровня ECOG и морфологического подтипа опухоли. Полученные данные свидетельствовали о том, что отсрочка введения дозы химиопрепаратов, снижение дозы и снижение ОДИ были обычными явлениями, а задержки введения дозы ≥ 7 дней и высокий ОДИ были значимо связаны со снижением смертности. Полученные результаты могут помочь выявить потенциальные

факторы риска и охарактеризовать влияние стратегии изменения дозы химиотерапии на смертность [7]. Результаты исследований, в которых анализировалась ОВ с заранее заданным порогом ОДИ, подтверждают, что поддержание ОДИ ≥ 80 % оказывает благоприятное влияние на выживаемость пациентов вне зависимости от локализации опухолевого процесса [10].

Полученные данные нашего исследования продемонстрировали, что 22 (73,3 %) пациента получили ОДИ ≥ 80 %, это позволило достичь необходимого противоопухолевого эффекта. Однако 8 (26,7 %) пациентов получили ОДИ < 80 %, что негативно сказывается на локальном контроле и ВБП. Полученные результаты по показателям выживаемости не противоречат данным мировой литературы. Дальнейший углубленный анализ на большем клиническом материале позволит сформулировать уточненные рекомендации по лечению (выбор схем, последовательности и интервала введения химиопрепаратов) и применению сопроводительной терапии данной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного анализа более 26,7 % пациентов не завершили запланированный курс лечения в полном объеме, что однозначно скажется на онкологических результатах. Выраженная токсичность проводимого лечения диктует необходимость поиска новых методов улучшения эффективности проведения комбинированной химиолучевой терапии пациентам с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ за счет применения новых подходов в сопроводительной терапии. Выбор оптимальной схемы лекарственной терапии в составе химиолучевого лечения, определение последовательности и режима дозирования должно осуществляться индивидуально с учетом соматического статуса пациента, выраженности сопутствующей патологии, распространенности опухолевого процесса и гистогенеза опухоли.

Одним из возможных путей решения проблемы может явиться дополнение схем комбинированной терапии сопроводительной терапией био- и иммунотропными препаратами, позволяющими снизить проявления различных видов токсичности химиолучевого лечения. Данный вопрос требует более детального анализа на большей выборке пациентов.

Список источников

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М., 2023. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. Дата обращения: 19.02.2024.

2. Клинические рекомендации Министерство здравоохранения Российской Федерации «Злокачественное новообразование бронхов и легкого». М., 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>. Дата обращения: 19.02.2024.
3. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radio-chemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.2543>
4. Деньгина Н. В. Оптимальные схемы химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии. *Поволжский онкологический вестник*. 2015;2:74–79.
5. McMillan MT, Ojerholm E, Verma V, Higgins KA, Singhal S, Predina JD, et al. Radiation Treatment Time and Overall Survival in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Aug 1;98(5):1142–1152. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.004>
6. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1609–e1618. <https://doi.org/10.1002/onco.13822>
7. Crawford J, Denduluri N, Patt D, Jiao X, Morrow PK, Garcia J, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2020 Feb;28(2):925–932. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04875-1>
8. Luciani A, Bertuzzi C, Ascione G, Di Gennaro E, Bozzoni S, Zonato S, Ferrari D, Foa P. Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Oct;66(1):94–96. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.12.019>
9. Деньгина Н. В., Митин Т. В., Черных М. В. Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого: наиболее частые осложнения лечения и методы борьбы с ними. *Медицинский алфавит*. 2019;2(17):43–48. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17\(392\)-43-48](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-43-48)
10. Havrilesky LJ, Reiner M, Morrow PK, Watson H, Crawford J. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Mar;93(3):203–210. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.10.006>

References

1. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow, 2023. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. Accessed: 19.02.2024.
2. Clinical recommendations Ministry of Health of the Russian Federation “Malignant neoplasm of the bronchi and lung”. (In Russ.). Moscow, 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>. Accessed: 19.02.2024.
3. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radio-chemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.2543>
4. Dengina NV. The optimal schemes of conservative treatment of unresectable stage III non-small-cell lung cancer (review). *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2015;2:74–79. (In Russ.).
5. McMillan MT, Ojerholm E, Verma V, Higgins KA, Singhal S, Predina JD, et al. Radiation Treatment Time and Overall Survival in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Aug 1;98(5):1142–1152. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.004>
6. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1609–e1618. <https://doi.org/10.1002/onco.13822>
7. Crawford J, Denduluri N, Patt D, Jiao X, Morrow PK, Garcia J, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2020 Feb;28(2):925–932. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04875-1>
8. Luciani A, Bertuzzi C, Ascione G, Di Gennaro E, Bozzoni S, Zonato S, Ferrari D, Foa P. Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Oct;66(1):94–96. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.12.019>
9. Dengina NV, Mitin TV, Chernykh MV. Chemotherapy of non-small cell lung cancer: most frequent complications of treatment and methods of dealing with them. *Medical Alphabet*. 2019;2(17):43–48. (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17\(392\)-43-48](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-17(392)-43-48)
10. Havrilesky LJ, Reiner M, Morrow PK, Watson H, Crawford J. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Mar;93(3):203–210. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.10.006>

Информация об авторах:

Глухарева Анастасия Евгеньевна ✉ – аспирант отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Афонин Григорий Владиславович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, ResearcherID: O-3150-2017

Колобаев Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091, Scopus Author ID: 34872557800

Гривцова Людмила Юрьевна – д.б.н., заведующая отделением клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>, SPIN: 4423-6844, AuthorID: 583894, Scopus Author ID: 23992437800

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Information about authors:

Anastasia E. Glukhareva ✉ – PhD student at the Radiation and Surgical Treatment Department of thoracic region diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>, SPIN: 6093-0578, AuthorID: 1069449

Grigory V. Afonin – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow at the Radiation and Surgical Treatment Department of Thoracic Region diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>, SPIN: 9039-6110, AuthorID: 896307, Scopus Author ID: 57204696417, ResearcherID: O-3150-2017

Ilya V. Kolobaev – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Radiation and Surgical Treatment Department of thoracic region diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091, Scopus Author ID: 34872557800

Lyudmila Yu. Gritsova – Dr. Sci. (Biology), Head of the Department of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>, SPIN: 4423-6844, AuthorID: 583894, Scopus Author ID: 23992437800

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V. P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute. V.P. Kharchenko Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, ResearcherID: K-1445-2014

Участие авторов:

Глухарева А. Е. – разработка концепции и дизайна статьи; сбор, анализ и интерпретация данных; написание и подготовка статьи к публикации;
Афонин Г. В. – научное редактирование, оформление библиографии;
Колобаев И. В. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Гривцова Л. Ю. – разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование;
Иванов С. А. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Каприн А. Д. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Glukhareva A. E. – development of the concept and design of the article. Collection, analysis and interpretation of data. Writing and preparation of an article for publication;
Afonin G. V. – scientific editing, bibliography preparation;
Kolobaev I. V. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
Grivtsova L. Yu. – development of the concept and design of the article, scientific editing;
Ivanov S. A. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
Kaprin A. D. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



БИОБАНКИРОВАНИЕ ОБРАЗЦОВ ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МОРФОЛОГИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

О. Р. Хабаров, Б. Д. Сеферов, К. А. Алиев, Д. В. Зима, Е. П. Голубинская, Е. Ю. Зяблицкая✉

Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, г. Симферополь, Российская Федерация

✉ evgu79@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Представить опыт по созданию коллекции биологических образцов опухолевых тканей и биоматериалов, являющихся контрольными образцами, для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии.

Материалы и методы. Исследованы молекулярные маркеры регуляции клеточного цикла, апоптоза, онкогенеза и ангиогенеза, экспрессии белков-регуляторов воспаления и клеток опухолевого инфильтрата в биоколлекциях верифицированных опухолей распространенных локализаций: рак щитовидной железы, колоректальный рак, рак молочной железы, аденокарцинома предстательной железы, эндометриоидная аденокарцинома. Также в качестве контрольных образцов или групп сравнения использованы фрагменты тканей с нормальной структурой или неопухолевой патологией (аутоиммунный тиреоидит, аденоматозный и тиреотоксический зоб, доброкачественные образования толстой кишки, фиброзно-кистозная болезнь молочных желез, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперплазия эндометрия). Общее количество тканевых образцов $n = 7000$.

Результаты. Сбор коллекции целесообразно проводить в патоморфологической лаборатории по профилю обслуживаемых медицинских учреждений, имеющей достаточный объем поступающего целевого материала и узких специалистов-морфологов для верификации опухолей данной локализации. Необходим учет региональной и этнической специфики населения, определяющей выборку и мутационную нагрузку. При заключении договоров с юридическими и физическими лицами и при обслуживании пациентов внутри учреждения лаборатории необходимо инициировать дополнение в информированном согласии пациентов о возможности проведения морфологических и молекулярно-генетических исследований с научной целью и публикации их результатов в деперсонифицированном виде для развития новых разработок. При работе с биоколлекциями иметь реестры тканевых биоматериалов целевых нозологических групп основных локализаций с выгрузкой по годам из доступной информационной системы, учитывать внешние факторы, влияющие на базу данных (изменения клинических рекомендаций и классификаций, контингента обслуживаемых пациентов, пандемии и другие значимые события). Важен стандарт преаналитического этапа, сбора данных, отработки протоколов аналитических молекулярно-генетических исследований и их оценки, использование возможностей работы с реагентами для научных задач и моделирования экспериментов на лабораторных животных.

Заключение. Сформированная биокolleкция дала возможность выполнить ряд инициативных и финансируемых отечественных и международных научных проектов по запросу клиницистов и фундаментальных исследователей, а также улучшить стандарты качества морфологической и молекулярно-генетической онкодиагностики. Биобанкирование делает патоморфологический архив более доступным для пересмотра и использования, значительно расширяя его научный и практический потенциал. Научные и медицинские исследования не вступают в противоречие и могут быть использованы в пределах одной лаборатории.

Ключевые слова:

биобанк, онкология, морфология, персонализированная медицина, научные исследования

Для цитирования: Хабаров О. Р., Сеферов Б. Д., Алиев К. А., Зима Д. В., Голубинская Е. П., Зяблицкая Е. Ю. Биобанкирование образцов опухолевых тканей для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 29-39. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-3> EDN: OAWAUU

Для корреспонденции: Зяблицкая Евгения Юрьевна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

Адрес: 295051, Российская Федерация, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

E-mail: evgu79@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Соблюдение этических стандартов: при работе с биоматериалом пациентов соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (протокол № 4 от 12 апреля 2022 года).

Финансирование: работа проводится при финансовой поддержке государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», № 123030700011-4 от 07.03.2023, по соглашению Минобрнауки России и ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарность: авторы выражают признательность за содействие в научных исследованиях Е. С. Крутикову, директору Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, и С. Н. Еременко, главному врачу Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»; а также А. В. Кубышкину, проректору по научной деятельности ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», и А. В. Филипову, главному врачу ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В. М. Ефетова» за организационную и методическую помощь и всестороннюю поддержку во время выполнения работ.

Статья поступила в редакцию 10.01.2024; одобрена после рецензирования 12.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

TUMOR TISSUE SAMPLES COLLECTION FOR SCIENTIFIC RESEARCH IN MORPHOLOGY AND MOLECULAR ONCOLOGY

O. R. Khabarov, B. D. Seferov, K. A. Aliev, D. V. Zima, E. P. Golubinskaya, E. Yu. Zyablitskaya✉

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

✉ evgu79@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Is to describe the experience of creating a collection of biological images of tumor tissues and biomaterials, which are control samples, for scientific research in morphology and molecular oncology.

Materials and methods. We studied the molecular markers of cell cycle regulation, apoptosis, oncogenesis and angiogenesis, the expression of proteins that regulate inflammation and tumor infiltrate cells in biocollections of verified tumors of common localizations: e.g. thyroid cancer, colorectal cancer, breast cancer, prostate adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma. Also, tissue fragments with normal structure or non-tumor pathology (autoimmune thyroiditis, adenomatous and thyrotoxic goiter, benign formations of the colon, fibrocystic disease of the mammary glands, benign prostatic hyperplasia, endometrial hyperplasia) were used as control samples or comparison groups. The total number of tissue samples is $n = 7000$.

Results. It is reasonable to gather the collection in a pathomorphological laboratory according to the profile of the medical institutions, which has a sufficient volume of incoming target material and specialized morphologists to verify tumors of a given localization. It is necessary to consider the regional and ethnic specifics of the population, which determines the sampling and mutational load. The laboratory must initiate an addition to the informed consent of patients about the possibility of conducting morphological and molecular genetic studies for scientific purposes and publishing their results in a depersonalized form for the development of new elaborations, when signing the contracts with legal entities and individuals and when serving patients within an institution. When working with biocollections, it has to consider having registers of tissue biomaterials of target disorder groups of main localizations with downloading by year from an accessible information system, consider external factors affecting the database (changes in clinical recommendations and classifications, the population of patients served, pandemics and other significant events). The standard of the preanalytical stage, data collection, development of protocols for analytical molecular genetic studies and their evaluation, the utilization of the capabilities of working with reagents for scientific tasks and modeling experiments on laboratory animals are crucial.

Conclusion. The formed biocollection made it possible to carry out a number of initiative and funded domestic and international scientific projects at the request of clinicians and fundamental researchers, as well as to improve the quality standards of morphological and molecular genetic oncology diagnostics. Biobanking makes the pathological archive more accessible for review and use, significantly expanding its scientific and practical potential. Scientific and medical research do not conflict and can be used within the same laboratory.

Keywords:

biobank, oncology, morphology, personalized medicine, scientific research

For citation: Khabarov O. R., Seferov B. D., Aliev K. A., Zima D. V., Golubinskaya E. P., Zyablitskaya E. Yu. Tumor tissue samples collection for scientific research in morphology and molecular oncology. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(1): 29–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-3> EDN: OAWAUV

For correspondence: Evgeniya Yu. Zyablitskaya – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, a Leading Researcher at the Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
Address: 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russian Federation
E-mail: evgu79@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, SPIN: 2267–3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890–2017

Compliance with ethical standards: the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, are observed while working with patients' biomaterials. Informed consent was obtained from all participants in the study. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Protocol No. 4 dated April 12, 2022).

Funding: the study is carried out with the financial support of the state assignment FZEG–2023–0009 "Study of heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy", No. 123030700011–4 dated 03/07/2023, by agreement of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and the V. I. Vernadsky Crimean Federal University No. 075–01400–23–00 dated 12/29/22.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Acknowledgement: the authors express their gratitude for the assistance in scientific research to E. S. Krutikov, Director of the Order of the Red Banner of Labor of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky and to S. N. Eremenko, the Chief Physician of the Clinical Medical Multidisciplinary Center of St. Luke (structural V. I. Vernadsky Crimean Federal University; as well as to A. V. Kubyshev, the Vice-rector for scientific activities of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University and A. V. Filipov, Chief Physician "CROCD named after V. M. Efetov, the State Medical Institution of the Republic of Crimea for organizational and methodological assistance and comprehensive support during the work.

The article was submitted 10.01.2024; approved after reviewing 12.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные фундаментальные и клинические направления науки, способствующие развитию успехов практической онкологии: морфология, молекулярная биология, лабораторная онкогенетика, экспериментальная медицина, а также достижения медицинской техники и персонализированных медицинских технологий требуют использования биобанков тканевых и клеточных коллекций биоматериалов опухолей [1–6]. Биобанки – это биохранилища, которые собирают, обрабатывают, хранят, каталогизируют и обеспечивают регламентированный доступ к биологическим образцам, а также к соответствующим аннотированным клиническим данным, которые могут быть использованы в прикладных или клинических исследованиях. Роль и сфера деятельности этих стратегических инфраструктур для развития персонализированной медицины постоянно расширяются [1, 2].

В России наибольшие возможности для создания и использования биобанков имеют региональные, республиканские или медицинские лаборатории федерального уровня, совмещающие морфологические и молекулярно-генетические исследования тканей пациентов онкологического профиля, организованные при образовательных учреждениях (университетские клиники) или научно-медицинских исследовательских центрах федерального уровня [7–13]. На протяжении пяти лет работы Центральная научно-исследовательская лаборатория как научно-диагностическое подразделение Медицинского института при Крымском федеральном университете совмещает выполнение научных исследований, а также морфологической и молекулярно-генетической онкодиагностики в Крыму. Однако данная работа сложилась в обратной логике, когда созданный научный центр в ответ на запрос практического здравоохранения региона (выполнять диагностику для онкологии и онкогематологии) получил лицензию на медицинскую деятельность и сформировал клинический отдел с подразделениями морфологии и молекулярной онкологии; клинической лабораторной диагностики с лабораторной генетикой и цитогенетикой. Поступление определенного типа материала от региональных хирургических онкологических учреждений создало предпосылки для оперативного сбора биокolleкций и значительно расширило сферу научных исследований, а главное обеспечило их практическую ориентированность. В статье представлен наш опыт совмещения практической деятельности в морфологической и лабораторной онкодиагностике с научными разработками.

Цель исследования: представить опыт по созданию коллекции биологических образцов опухолевых тканей и биоматериалов, являющихся контрольными образцами, для научных исследований в морфологии и молекулярной онкологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа включала сбор образцов верифицированных опухолей следующих локализаций: рак щитовидной железы (преимущественно папиллярный рак), колоректальный рак, рак молочной железы, аденокарцинома предстательной железы, эндометриодная аденокарцинома. В качестве контрольных образцов или групп сравнения собраны биоматериалы нормальной ткани (от здоровых лиц или не пораженные опухолью участки органа онкологического пациента), ткани с неопухоловой патологией (аутоиммунный тиреоидит, аденоматозный и тиреотоксический зоб, доброкачественные образования толстой кишки, фиброзно-кистозная болезнь молочных желез, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперплазия эндометрия). Общее количество исследуемых образцов тканей $n = 7000$, среди которых 2000 – образцы щитовидной железы, 1700 – предстательной железы, 1600 – эндометрия, 1100 – молочной железы, 600 – толстой кишки. Образцы поступали из соответствующих профильных хирургических и онкологических отделений для морфологической верификации диагноза, на основании информированного согласия пациента, фрагменты ткани использовали для биокolleкции, исследования молекулярных маркеров.

Ткани после 18–36-часовой фиксации забуференным нейтральным формалином, обезжизивания и стандартной проводки, заливали в парафиновые блоки согласно инструкциям производителей рекомендованного гистологического оборудования [14]. Использован морфологический комплекс приборов преимущественно фирмы Leica (Германия), включающий вырезную станцию LEEC Ltd, гистопроцессор LOGOS, заливочный комплекс Leica EG 1150, микротом Leica RM 2255, микроскоп Leica DM2000 и сканер гистопрепаратов Aperio CS2. Блоки каталогизировали по локализации и типам опухолей, собирая максимально возможные аннотированные клинические данные.

Для нормальной ткани щитовидной железы и папиллярного рака предприняты попытки вырастить чистую клеточную культуру по классической методике, в настоящее время идет подбор факторов роста для оптимального состава питательной среды. Цель – изучить эффекты воздействия оксидативного стресса на нормальные и трансформированные тироциты.

После деперсонализации составляли обобщенные каталоги с использованием разработанных Excel форм таблиц. Обновление каталога проводили ежегодно в декабре или по требованию с внесением новых данных, пересмотром номенклатуры и классификации. Для этого при деперсонализации создавали таблицу соответствия номера в каталоге номеру истории болезни, доступную одному ответственному исполнителю, гарантирующему неразглашение. Это позволило создать актуальные коллекции с большим перечнем клинических и анкетных данных.

При заключении договоров с юридическими и физическими лицами и при обслуживании пациентов внутри учреждения, лаборатория инициировала дополнение в тексте информированного согласия пациентов о возможности проведения дополнительных иммуноморфологических и молекулярно-генетических исследований с исследовательской целью и публикации их результатов в деперсонифицированном виде для развития научных разработок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор коллекции целесообразно проводить в патоморфологической лаборатории по профилю обслуживаемых медицинских учреждений, имеющих достаточный объем поступающего целевого материала и узких специалистов верификации опухолей данной локализации. Патоморфологическое заключение может иметь специфические черты в зависимости от принятых в лаборатории подходов к вырезке материала, способа его описания патологом, а также формулирования диагноза согласно действующим классификациям и клиническим рекомендациям, что необходимо учитывать. При достаточном объеме материала определенного типа, как правило, его вырезает и оценивает врач, который для качественной работы проходит профильную стажировку у признанных специалистов в данной области и обучает этому своих дублеров и коллег. Так, работа с материалом отделения эндокринной хирургии республиканского уровня инициировала стажировку в Национальном центре клинической морфологической диагностики (Санкт-Петербург). Подробное описание макроскопической и микроскопической картины опухолей щитовидной железы дало возможность оценить не только динамику изменения структуры заболеваемости и качества хирургической помощи в сравнении за 5 лет, но и характер опухолевого роста, экстрапериоидного распространения и разных путей метастазирования, оценить уровень злокачественности и риск рецидива по рекомендациям American Thyroid Association, применив калькулятор оценки риска для щитовидной железы. Было установлено

влияние пандемии COVID-19 в крымской популяции на снижение ангиогенного и усиление лимфогенного метастазирования рака щитовидной железы (на 13,3 % и 6 % соответственно), увеличения частоты встречаемости папиллярного рака (на 10,3 %), особенно микрокарцином (в 2,7 раза). Подробная каталогизация и аннотирование образцов позволили связать эти изменения с предикторами и прошедшей пандемией (в ключе изменения подхода к плановым оперативным вмешательствам и специфического воздействия вируса SARS-Cov-2 на щитовидную железу). Наличие биокolleкции позволило выявить наличие единичных мутаций в гене BRAFV600E у лиц возраста до 45 лет, заболевших папиллярным раком щитовидной железы.

Наше исследование особенностей течения и прогноза аденокарциномы молочной железы у пациенток разных этнических групп выявило ряд закономерностей, характерных для Крымского региона. В Республике Крым заболеваемость данной патологией в славянской популяции преобладает (92,4 ‰) над крымско-татарской (80,4 ‰), при этом преобладают такие иммунофенотипы, как эстроген-негативный (39,3 %) и тройной негативный рак (33,2 %), а в крымско-татарской популяционной группе преобладает молекулярно-биологический фенотип с позитивными результатами исследования рецепторов эстрогенов (80 %). В данных популяционных группах при наследственных формах рака молочной железы встречаются разные варианты полиморфизмов генов BRCA1 и BRCA2. Исследуемые мутации генов BRCA1 (185delAG, 4153delA, 5382insC) и BRCA2 (6174delT) были выявлены исключительно в славянской подгруппе. В крымско-татарской популяционной группе мутации исследуемых генов выявлены не были. Установлены наследственные предикторы полного патоморфологического ответа на неоадьювантную химиотерапию (трижды негативный биологический тип рака молочной железы и носительство мутации 5382insC гена BRCA1).

При работе с операционным материалом часто есть возможность взятия дополнительного парафинового блока без ущерба для диагностики пациента. Мы рекомендуем для научных исследований брать такой образец, поскольку биоматериал онкологических пациентов часто передается в другие учреждения согласно маршрутизации их лечения на различных этапах. При работе с биокolleкциями целесообразно иметь реестры патологии основных локализаций с выгрузкой по годам из доступной лабораторной информационной системы (ЛИС) или медицинской информационной системы (МИС). Важно учитывать и внешние факторы, влияющие на базу данных (изменения клинических рекомендаций

и классификаций, появление новых стандартов и методов диагностики, изменение стандартных операционных процедур, смена контингента обслуживаемых пациентов, пандемии и другие значимые события). Важен стандарт преаналитического этапа, сбора данных, отработки протоколов аналитических молекулярно-генетических исследований и их оценки, использование возможностей работы с реагентами для научных задач и моделирования экспериментов на лабораторных животных.

Для обеспечения оптимального качества на всех этапах биобанкирования необходимы специальные протоколы, которые должны быть разработаны в соответствии с обновленными руководствами, рекомендациями, правилами. Эта модель предполагает участие всех клинических отделений и исследовательских групп для поддержки двойной миссии академических онкологических центров, то есть предоставления высококачественной помощи и высококачественных исследований.

Мы внедрили опыт проведения мини-симпозиумов лечащих врачей и специалистов лаборатории (врачи-патоморфологи, лабораторные генетики и биологи) для обсуждения вопросов диагностики и научных исследований. Так были разработаны опросники для пациентов, внедренные в программу обследования в отделении, а их результаты закреплены за биообразцами. Это актуально для исследования анамнестически выявляемых предикторов рака щитовидной железы (нам удалось подтвердить роль острого и хронического монофакторного и комбинированного стресса в патогенезе опухолевой трансформации тироцитов [15]); рака предстательной железы, имеющего связь с анамнестическими данными употребления алкоголя; для колоректального рака, зависящего от диеты, пищевых привычек и других сведений, включенных в такой опросник. Он представляет из себя анкету с вопросами, позволяющими определить данные анамнеза пациента, которые исследователь считает значимыми для развития исследуемой патологии (онкологического процесса определенной локализации).

При выборе контрольных образцов оптимальным является наличие нескольких групп сравнения, представленных среди таких вариантов: 1) интактные ткани лиц того же пола и возраста (ткани трупа без признаков онкологической патологии); 2) участки ткани того же пациента, не пораженные опухолью (с учетом наличия мутаций, формирования опухолевой ниши и рекрутирования стромальных элементов опухолевым очагом, расположенным рядом); 3) ткани с доброкачественной гиперплазией, доброкачественными новообразованиями или неопухоловой патологией схожей локализации; 4) ткань исследуемой опухоли на другом этапе

лечения в процессе своей эволюции или регресса; 5) экспериментальные модели ткани опухоли, трансплантированной на бедро безиммунной мыши, или клеточный органоид с первичной культурой клеток данной опухоли. Следует отметить доступность трансплантационных моделей (в условиях SPF-вивария), в отличие от клеточных органоидов (ограниченных и малодоступных в настоящее время технологий).

При исследовании влияния опухолевого микроокружения на резистентность к терапии коллекции парафиновых блоков позволяют проводить комплексный динамический мониторинг пациентов с верифицированным, впервые выявленным онкологическим заболеванием карциномы в процессе получения противоопухолевой терапии (химио-, иммунная, таргетная) с целью определения закономерностей трансформации опухолевого микроокружения в результате лечения и его роли в формировании первичной и вторичной резистентности.

Можно исследовать фрагменты тканей первичного и метастатических очагов опухоли, полученные на разных этапах клинко-диагностического и терапевтического мониторинга: биопсийный материал первичной опухоли, операционный материал первичной опухоли и метастатических очагов без неoadьювантной и/или лучевой терапии, после неoadьювантной терапии с оценкой лечебного регресса опухоли, биопсийный и операционный материал метастатических или рецидивных очагов при прогрессировании опухолевого роста, цитологический материал (асцитическая и плевральная жидкость, пунктаты лимфатических узлов) при прогрессировании опухолевого роста.

Всегда ценно изучение прогрессирования онкологического заболевания на фоне проводимой терапии путем сопоставления динамики изменений КТ-картины (увеличение первичного очага, появление метастатических очагов как лимфогенных, так и гематогенных), а также морфологической верификации и молекулярно-генетического исследования вновь выявленных очагов метастатического поражения или рецидива опухолевого роста в операционном поле.

Схематически процесс биобанкирования отражен на авторской иллюстрации (рис. 1), выполненной в приложении Biorender (<https://app.biorender.com>). Он демонстрирует пример потенциала биобанка для прецизионной медицины в онкологии. Проиллюстрирован путь процессинга материала опухоли, показан возможный вклад биобанка в алгоритм ведения пациента как на ранней, так и на поздней стадии заболевания. При условии подписания пациентом информированного согласия можно брать различные биологические образцы. На предоперационном этапе образцы можно получить с помощью тонко-

программного обеспечения и доступности решений для хранения изменили клиническую практику патологии. Цифровая патология стала важным элементом работы не только для удаленной консультации сложных случаев, второго мнения профильного специалиста, но и для учебного процесса студентов программ специалитета, подготовки ординаторов и дополнительного постдипломного обучения врачей, а также для решения задач науки. Нами созданы хранилища цифровой информации сканированных гистологических препаратов биообразцов, используемые в качестве облачных атласов на кафедрах гистологии, эмбриологии и патологической анатомии с биопсийно-секционным курсом. Широкое использование оцифрованных изображений опухолевых очагов дает ключ к решению задач приложениями искусственного интеллекта, сосредоточенного в РФ в лаборатории UNIM, резидента Сколково в Москве, использующей ресурс региональных исследователей для сбора больших данных через платформу Digital Pathology, объединяя подобные центры. В этом сценарии используются подходы, основанные на машинном обучении, для трансформации цифровых гистологических биобанков из хранилищ коллекций биообразцов в ресурсные коллекции аналитических данных.

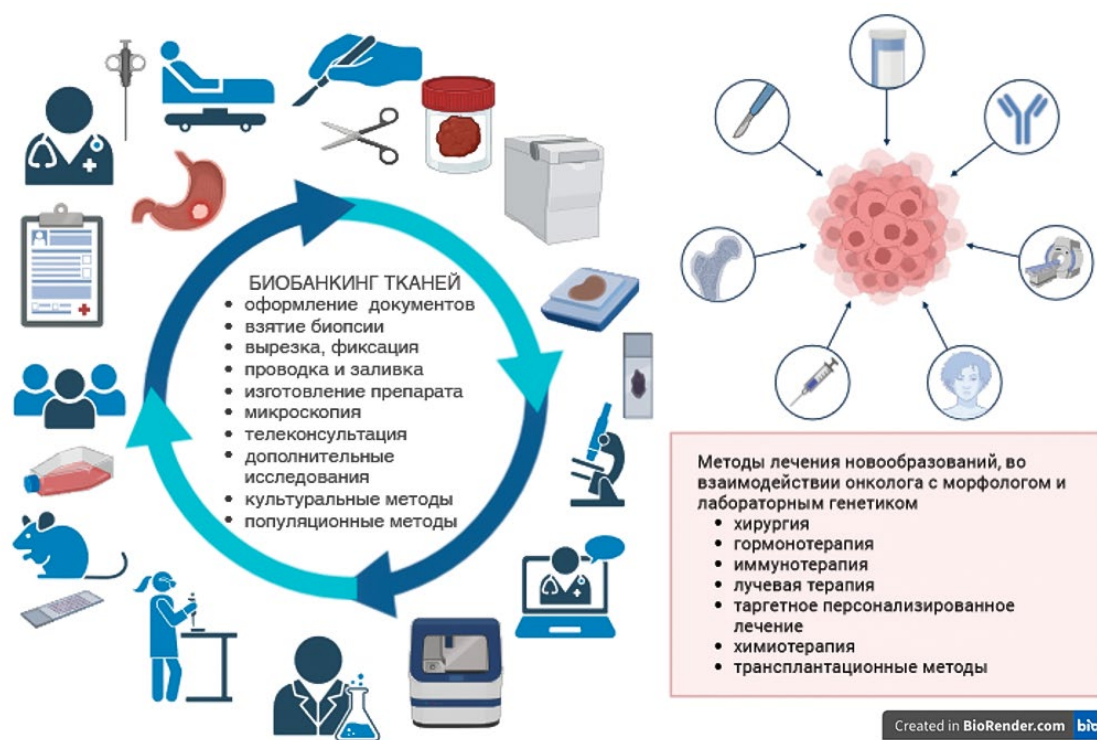


Fig. 1. The role of the biobank in personalized cancer care chain

ОБСУЖДЕНИЕ

Лучшие достижения мировой практики заключаются в том, что биобанки, как правило, являются централизованными коммерческими учреждениями, что способствует консолидации большого объема качественного материала, представляющего ценность для исследователей [16–19]. Исследованиям заболеваемости раком с ранним началом способствуют биобанки, дающие возможность проспективных когортных исследований с использованием технологий биобанкирования и сбора данных ряда онкологических детерминант. К ним относятся изменения в диете, образе жизни, окружающей среде и микробиоме во взаимодействии с генетической предрасположенностью. Верное понимание гетерогенности рака, его временной эволюции и результатов управляемого лечения в первую очередь зависит от точного сбора данных в контексте рутинной клинической практики. Обработка материалов биокolleкций постоянно продолжается за счет повторных оценок, веб-опросников, мультимодальной визуализации и преобразования сохраненных биологических образцов в геномные и другие «омные» данные, оценкой качества жизни. Цифровизация и использование методов искусственного интеллекта, добавляя новые горизонты к собранным данным, играет решающее значение в расширении возможностей биобанка [20–22].

Также в мировой практике приоритет представляют клеточные технологии в *in vitro* и *in vivo* моделях. В науке лидируют органоидные технологии, которые изменили подходы к фундаментальным биомедицинским исследованиям и способствовали открытиям последнего десятилетия в области возникновения и прогрессирования опухолей. По данным литературы, благодаря включению клеточных компонентов микроокружения опухоли, органоиды являются максимально релевантной моделью в иммуноонкологии и разработке средств таргетной терапии рака [23]. Огромное преимущество этой технологии заключается в сохранении клеточной гетерогенности, в отличие от клеточных культур, где клетки теряют важные характеристики, включая консенсусные молекулярные подтипы. Огромный потенциал для доклинических испытаний представляют биобанки совместного культивирования органоидной стромы и опухолей, полученных от пациентов, где стволовые раковые клетки управляют фибробластами и другими элементами микроокружения [24]. Контекстно-специфическое фенотипирование показало, что в совместной культуре они обеспечивают подтип-специфическую экспрессию генов, функциональное профилирование, терапевтическую стромальную

резистентность, то есть необходимы для точного представления молекулярных подтипов и ответов на терапию. Органоиды признаны *in vitro* (точнее *ex vivo*) суррогатами пациентов с высоким сходством в геномике, гистопатологии и фармакологии, свидетельствующими о биологической эквивалентности для исследований. Ряд существующих биобанков насчитывают от 30 до 550 подобранных органоидов для различных видов рака [23, 24].

Модели *in vivo* представляют новые трансляционные модели в прецизионной онкологии, это ксенотрансплантаты опухоли у иммунодефицитных мышей, они также используются в качестве суррогатных моделей для представления конкретных типов рака, выполняя функцию так называемых «мышинных аватаров» [25]. Они позволяют проводить тестирование лекарств для конкретного пациента в режиме реального времени (параллельно с его лечением). Данные разработки ассимилируют в себе решение вопросов об отношениях между моделью животного и пациентом-человеком, а также о способности таких гибридных или межвидовых моделей закрыть существующие пробелы в логистике трансляционной медицины. Их потенциал заключается не только в репрезентативном соответствии модели и цели, но и во временном соответствии разработанной модели и потенциале ее практического использования. Концепция «мышинного аватара» опирается на возможность совмещения временных горизонтов клиники и лаборатории. Мы проводим работу формирования культуры нормальных тироцитов и клеток папиллярного рака щитовидной железы от пациента с целью фундаментальных исследований биологических свойств трансформированных клеток, однако об их результатах говорить еще рано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным для создания коллекций биоматериалов является соблюдение требований стандартизации и сбора данных, которые необходимо предусмотреть на этапе планирования. Необходим учет региональной и национальной специфики населения, определяющей выборку и мутационную нагрузку. Научные и медицинские исследования при онкодиагностике не вступают в противоречие и могут быть использованы в пределах одной лаборатории. Специфика сбора онкологического тканевого и клеточного материала в исходной гетерогенности и эволюционной изменчивости опухоли, в динамическом развитии молекулярной диагностики, частой потребности пересмотра и выполнения дополнительных исследований, что дает дополнительные преимущества при назначении лечения. Сформированная био-

коллекция дала возможность выполнить ряд научных проектов (FZEG-2020–0060 Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий; АААА-А19–119042690100–1 от 26/04/2019 Молекулярно-генетические маркеры и этиологические факторы социально-значимых заболеваний, их региональная специфика в Республике Крым; FZEG-2023–0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к тера-

пии») по запросу клиницистов и фундаментальных исследователей, а также улучшить стандарты качества морфологической и молекулярно-генетической онкодиагностики. Биобанкирование делает стандартный патоморфологический архив гораздо более доступным для пересмотра и использования, значительно расширяя его научный и практический потенциал. Дальнейшие направления наших исследований нацелены на изучение иммунобиологических свойств микроокружения резистентных форм опухолей толстой кишки, молочной железы и яичника.

Список источников

1. Bonizzi G, Zattoni L, Capra M, Cassi C, Taliento G, Ivanova M, et al. Standard operating procedures for biobank in oncology. *Front Mol Biosci*. 2022 Aug 26;9:967310. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.967310>
2. Policiuc L, Nutu A, Zanoaga O, Mehterov N, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments. *Med Pharm Rep*. 2023 Jul;96(3):235–245. <https://doi.org/10.15386/mpr-2647>
3. Кособокова Е. Н., Калинина Н. А., Барышникова М. А., Покровский В. С., Солопова О. Н., Богущ Т. А., Косоруков В. С. Биоресурсные коллекции: алгоритмы формирования и функционирования, фундаментальная и прикладная значимость. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(11):26–36. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3654>
4. Борисова А. Л., Копылова О. В., Покровская М. С., Ефимова И. А., Пустеленин А. В., Ершова А. И., Драпкина О. М. Биобанкирование в стационаре многопрофильного научного медицинского центра как потенциал для широкого спектра научных исследований. Часть I. Организационно-методические аспекты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(11):57–63. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3749>
5. Копылова О. В., Ершова А. И., Борисова А. Л., Метельская В. А., Драпкина О. М. Особенности формирования клинической аннотации биообразцов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(11):89–98. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3855>
6. Анисимов С. В., Гранстрем О. К., Сазанов А. А., Пруцкий В. Ю. Биобанкинг как отрасль биотехнологий. Исследования и практика в медицине. 2015;2(S1):43.
7. Каприн А. Д., Иванов С. А., Петров В. А., Духова Н. Н., Двинских Н. Ю., Фалалеева Н. А., Гривцова Л. Ю. Биобанки в онкологии: мировой опыт и российская действительность. Современная онкология. 2020;22(2):82–88. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200103>
8. Духова Н. Н., Самборский С. М., Гривцова Л. Ю., Иванов С. А., Каприн А. Д. Онкологический биобанк НМИЦ радиологии. Евразийское научное объединение. 2020;8-3(66):143–144.
9. Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н., Метельская В. А., Шаталова А. М., Драпкина О. М. Стандарт по биобанкированию ISO 20387. Анализ требований и опыт внедрения. Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65(9):587–592. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-9-587-592>
10. Калинин Р. С., Голева О. В., Илларионов Р. А., Цай В. В., Мукомолова А. Л., Константинова Ю. Е. и др. Формирование биобанка в структуре научных и лечебно-диагностических учреждений и перспективы межрегиональной интеграции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):13–24. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3401>
11. Анисимов С. В., Ахмеров Т. М., Балановский О. П., и др. Биобанкирование. Национальное руководство. М.: ООО «Издательство Триумф»; 2022, 308 с.
12. Тирас Х. П. Биобанки в контексте науки, технологии и образования. В кн.: Генетические технологии и медицина: доктрина, законодательство, практика. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; Московский государственный юридический университет имени О. Е. Кутафина (МГЮА). М., 2021, с. 122–137.
13. Тимофеева С. В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Гненная Н. В., Межевова И. В., Шамова Т. В. и др. Биоресурсная коллекция клеточных линий и первичных опухолей ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):44–50. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397>
14. Мальков П. Г., Франк Г. А., Сидорова В. П. Рациональный выбор технологий и оборудования при материально-техническом оснащении патоморфологической лаборатории. Архив патологии. 2010;72(1):45–50.
15. Zima DV, Khabarov OR, Bezrukov OF, Zyablitskaya EYu. Stress in pathogenesis of development of tumor pathology of the thyroid gland. *Cardiometry*. 2023;29:37–38. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2023.29.conf.29>

16. Кит О. И., Тимофеева С. В., Ситковская А. О., Новикова И. А., Колесников Е. Н. Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонализированной медицины. Современная онкология. 2022;24(1):6–11. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201384>
17. Farin HF, Mosa MH, Ndreshkjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, et al. Colorectal Cancer Organoid-Stroma Biobank Allows Subtype-Specific Assessment of Individualized Therapy Responses. *Cancer Discov.* 2023 Oct 5;13(10):2192–2211. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0050>
18. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E, et al.; Alleanza Contro il Cancro (ACC) Pathology and Biobanking Working Group. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch.* 2021 Aug;479(2):233–246. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03151-0>
19. Conroy MC, Lacey B, Bešević J, Omiyale W, Feng Q, Effingham M, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research. *Br J Cancer.* 2023 Feb;128(4):519–527. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02053-5>
20. Bonizzi G, Zattoni L, Fusco N. Biobanking in the digital pathology era. *Oncol Res.* 2022 Aug 31;29(4):229–233. <https://doi.org/10.32604/or.2022.024892>
21. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi RM et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Oct;19(10):656–673. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00672-8>
22. Sidorenkov G, Nagel J, Meijer C, Duker JJ, Groen HJM, Halmos GB, et al. The OncoLifeS data-biobank for oncology: a comprehensive repository of clinical data, biological samples, and the patient's perspective. *J Transl Med.* 2019 Nov 14;17(1):374. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2122-x>
23. Kretschmar K. Cancer research using organoid technology. *J Mol Med (Berl).* 2021 Apr;99(4):501–515. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01990-z>
24. Farin HF, Mosa MH, Ndreshkjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, et al. Colorectal Cancer Organoid-Stroma Biobank Allows Subtype-Specific Assessment of Individualized Therapy Responses. *Cancer Discov.* 2023 Oct 5;13(10):2192–2211. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0050>
25. Xu X, Kumari R, Zhou J, Chen J, Mao B, Wang J, et al. A living biobank of matched pairs of patient-derived xenografts and organoids for cancer pharmacology. *PLoS One.* 2023 Jan 5;18(1):e0279821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279821>

References

1. Bonizzi G, Zattoni L, Capra M, Cassi C, Taliento G, Ivanova M, et al. Standard operating procedures for biobank in oncology. *Front Mol Biosci.* 2022 Aug 26;9:967310. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.967310>
2. Policiuc L, Nutu A, Zanoaga O, Mehterov N, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments. *Med Pharm Rep.* 2023 Jul;96(3):235–245. <https://doi.org/10.15386/mpr-2647>
3. Kosobokova EN, Kalinina NA, Baryshnikova MA, Pokrovsky VS, Solopova ON, Bogush TA, Kosorukov VS. Bioresource collections: algorithms for development and functioning; basic and applied significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(11):26–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3654>
4. Borisova AL, Kopylova OV, Pokrovskaya MS, Efimova IA, Pustelenin AV, Ershova AI, Drapkina OM. Biobanking in the hospital of a multidisciplinary research medical center as a potential for a wide research range. Part I. Organizational and methodological aspects. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(11):57–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3749>
5. Kopylova OV, Ershova AI, Borisova AL, Metelskaya VA, Drapkina OM. Specifics of creating clinical abstract of biospecimens. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(11):89–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3855>
6. Anisimov SV, Granstrem OK, Sazanov AA, Prutski VYu. Biobanking as a biotechnological resource. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2015;2(S1):43. (In Russ.).
7. Kaprin AD, Ivanov SA, Petrov VA, Dukhova NN, Dvinskikh NIu, Falaleeva NA, Grivtsova LIu. Biobanks in oncology: global experience and Russian reality. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(2):82–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200103>
8. Dukhova NN, Samborsky SM, Grivtsova LYu, Ivanov SA, Kaprin AD. Oncological biobank of the National Medical Research Center of Radiology. *Eurasian Scientific Association.* 2020;8-3(66):143–144. (In Russ.).
9. Borisova AL, Pokrovskaya MS, Meshkov AN, Metelskaya VA, Shatalova AM, Drapkina OM. ISO 20387 biobanking standard. Analysis of requirements and experience of implementation. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2020;65(9):587–592. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-9-587-592>
10. Kalinin RS, Goleva OV, Illarionov RA, Tsai VV, Mukomolova AL, Konstantinova YuE, et al. Development of a biobank in the structure of scientific and diagnostic and treatment institutions and prospects for interregional integration. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(11):13–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3401>
11. Anisimov SV, Akhmerov TM, Balanovsky OP, et al. Biobanking. Moscow: "Triumph" Publ.; 2022, 308 p. (In Russ.).

12. Tiras HP. Biobanks in the context of science, technology and education. In: Genetic technologies and medicine: doctrine, legislation, practice. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Moscow State Law University named after Kutafin OE. Moscow, 2021, pp. 122–137. (In Russ.).
13. Timofeeva SV, Filippova SYu, Sitkovskaya AO, Gnennaya NV, Mezhevova IV, Shamova TV, et al. Bioresource collection of cell lines and primary tumors of the national medical research center of oncology of the ministry of health of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):44–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3397>
14. Malkov PG, Frank GA, Sidorova VP. Rational choice of technologies and equipment for the material and technical equipment of the pathology laboratory. *Archive of Pathology*. 2010;72(1):45–50. (In Russ.).
15. Zima DV, Khabarov OR, Bezrukov OF, Zyablitskaya EYu. Stress in pathogenesis of development of tumor pathology of the thyroid gland. *Cardiometry*. 2023;29:37–38. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2023.29.conf.29>
16. Kit OI, Timofeeva SV, Sitkovskaya AO, Novikova IA, Kolesnikov EN. The biobank of the National Medical Research Centre for Oncology as a resource for research in the field of personalized medicine: a review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201384>
17. Farin HF, Mosa MH, Ndreshkjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, et al. Colorectal Cancer Organoid-Stroma Biobank Allows Subtype-Specific Assessment of Individualized Therapy Responses. *Cancer Discov*. 2023 Oct 5;13(10):2192–2211. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0050>
18. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E, et al.; Alleanza Contro il Cancro (ACC) Pathology and Biobanking Working Group. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch*. 2021 Aug;479(2):233–246. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03151-0>
19. Conroy MC, Lacey B, Bešević J, Omiyale W, Feng Q, Effingham M, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research. *Br J Cancer*. 2023 Feb;128(4):519–527. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02053-5>
20. Bonizzi G, Zattoni L, Fusco N. Biobanking in the digital pathology era. *Oncol Res*. 2022 Aug 31;29(4):229–233. <https://doi.org/10.32604/or.2022.024892>
21. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi RM et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Oct;19(10):656–673. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00672-8>
22. Sidorenkov G, Nagel J, Meijer C, Duker JJ, Groen HJM, Halmos GB, et al. The OncoLifeS data-biobank for oncology: a comprehensive repository of clinical data, biological samples, and the patient's perspective. *J Transl Med*. 2019 Nov 14;17(1):374. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2122-x>
23. Kretschmar K. Cancer research using organoid technology. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Apr;99(4):501–515. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01990-z>
24. Farin HF, Mosa MH, Ndreshkjana B, Grebbin BM, Ritter B, Menche C, et al. Colorectal Cancer Organoid-Stroma Biobank Allows Subtype-Specific Assessment of Individualized Therapy Responses. *Cancer Discov*. 2023 Oct 5;13(10):2192–2211. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0050>
25. Xu X, Kumari R, Zhou J, Chen J, Mao B, Wang J, et al. A living biobank of matched pairs of patient-derived xenografts and organoids for cancer pharmacology. *PLoS One*. 2023 Jan 5;18(1):e0279821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279821>

Информация об авторах:

Хабаров Олег Робертович – ассистент кафедры многопрофильной клинической подготовки Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-5882>, SPIN: 8873-7706, AuthorID: 1220987

Сеферов Бекир Джелялович – к.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-7665>, SPIN: 1722-2780, AuthorID: 778262

Алиев Казим Алиевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>, SPIN: 5975-5240, AuthorID: 778513, Scopus Author ID: 23974505600, ResearcherID: A-1042-2019

Зима Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач-хирург Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-0311>, SPIN: 6817-1090, AuthorID: 1169223, Scopus Author ID: 57211315756

Голубинская Елена Петровна – д.м.н., доцент, врач-патоморфолог, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>, SPIN: 8896-7481, AuthorID: 827600, Scopus Author ID: 57205321749, ResearcherID: P-5040-2016

Зяблицкая Евгения Юрьевна ✉ – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Information about authors:

Oleg R. Khabarov – Assistant of the Department of Multidisciplinary Clinical Training of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7795-5882>, SPIN: 8873-7706, AuthorID: 1220987

Bekir D. Seferov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, a Leading Researcher at the Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-7665>, SPIN: 1722-2780, AuthorID: 778262

Kazim A. Aliev – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Oncology Department, Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>, SPIN: 5975-5240, AuthorID: 778513, Scopus Author ID: 23974505600, ResearcherID: A-1042-2019

Dmitry V. Zima – Cand. Sci. (Medicine), MD, Surgeon at St. Luke's Clinical Medical Multidisciplinary Center (structural unit), V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-0311>, SPIN: 6817-1090, AuthorID: 1169223, Scopus Author ID: 57211315756

Elena P. Golubinskaya – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Pathologist, a Leading Researcher at the Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>, SPIN: 8896-7481, AuthorID: 827600, Scopus Author ID: 57205321749, ResearcherID: P-5040-2016

Evgeniya Yu. Zablitskaya ✉ – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, a Leading Researcher at the Central Research Laboratory of the Order of the Red Banner of Labor, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>, SPIN: 2267-3643, AuthorID: 766290, Scopus Author ID: 57220137811, ResearcherID: Q-2890-2017

Участие авторов:

Хабаров О. Р. – выполнение исследований биоматериалов щитовидной железы, написание исходного текста, создание иллюстраций;
Сеферов Б. Д. – выполнение исследований биоматериалов колоректального рака, написание исходного текста;
Алиев К. А. – выполнение исследований биоматериалов рака молочной железы, написание исходного текста;
Зима Д. В. – выполнение исследований биоматериалов щитовидной железы, написание исходного текста;
Голубинская Е. П. – выполнение исследований биоматериалов рака предстательной железы, гиперплазии эндометрия, написание исходного текста;
Зяблицкая Е. Ю. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; доработка текста; итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Khabarov O. R. – investigation of thyroid biomaterials, writing source text, creating illustrations;
Seferov B. D. – investigation of biomaterials of colorectal cancer, writing the source text;
Aliev K. A. – investigation of biomaterials of breast cancer, writing the source text;
Zima D. V. – investigation of biomaterials of thyroid gland, writing the source text;
Golubinskaya E. P. – investigation of biomaterials of prostate cancer, endometrial hyperplasia, writing the source text;
Zablitskaya E. Yu – scientific guidance; research concept; development of methodology; revision of the text; final conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ МИТОХОНДРИИ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина✉, С. А. Ильченко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

Аннотация

На сегодняшний день существует новая концепция, согласно которой митохондрии естественным образом циркулируют в крови, и это характерно как для человека, так и для животных. Считается, что из-за своего небольшого размера (50–400 нм) циркулирующие митохондрии могут легко проходить через тканевые барьеры. Феномен межклеточного переноса митохондрий, который является двунаправленным, наблюдался *in vitro* и *in vivo*, как в физиологических, так и в патофизиологических условиях, а также среди различных клеток, включая клетки злокачественных опухолей. Предполагается, что циркулирующие бесклеточные интактные митохондрии играют активную биологическую и физиологическую роль, поскольку митохондрии уже известны как системные посредники в межклеточной коммуникации, передающие наследственные и ненаследственные биологические компоненты. Во внеклеточном пространстве были обнаружены компоненты митохондрий клеточного происхождения, включая митохондриальную ДНК (мтДНК). В плазме крови здоровых людей примерно в 50 000 раз больше копий митохондриального генома, чем ядерного генома, исследователи подтвердили, что бесклеточная ДНК митохондрий (McfDNA) достаточно стабильна для обнаружения и количественного определения, подразумевая наличие стабильных структур, защищающих эти молекулы ДНК. Циркулирующий митохондриальный геном, который высвобождается в виде бесклеточной мтДНК, признан новым биомаркером митохондриального стресса и передачи сигналов. McfDNA стала привлекательным циркулирующим биомаркером из-за ее потенциального использования в диагностических программах при различных заболеваниях: диабет, острый инфаркт миокарда, рак. Несомненно, обнаружение циркулирующих митохондрий и их ДНК в биологических жидкостях организма открывает новое перспективное научное направление в биологии и медицине.

В обзоре проведен анализ современных научных данных, посвященных доказательству существования внеклеточных митохондрий, их функций вне клетки и диагностической ценности.

Ключевые слова:

митохондрии, митохондриальная ДНК, внеклеточные митохондрии, злокачественные новообразования

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Ильченко С. А. Внеклеточные митохондрии – перспективные диагностические агенты. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 40–53. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-4>
EDN: VOUACN

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 12.01.2024; одобрена после рецензирования 06.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., Ильченко С. А., 2024

EXTRACELLULAR MITOCHONDRIA AS PROMISING DIAGNOSTIC AGENTS

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina✉, S. A. Ilchenko

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

Abstract

Nowadays, there is a new concept that says that mitochondria naturally circulate in the blood and this is characteristic of both human and animal bodies. It is believed that circulating mitochondria can easily pass through tissue barriers due to their small size (50–400 nm). The phenomenon of mitochondrial intercellular transfer, which is bidirectional, has been observed *in vitro* and *in vivo*, under both physiological and pathophysiological conditions, and among a variety of cells, including malignant tumor cells. Circulating cell-free intact mitochondria are thought to play an active biological and physiological role, as mitochondria are already known to be systemic mediators of intercellular communication, transmitting hereditary and non-hereditary biological components, including MtDN A. Mitochondrial components of cellular origin, including mitochondrial DNA, were detected in the extracellular space. There are about 50,000 times more copies of the mitochondrial genome than the nuclear genome in the blood plasma of healthy people. The researchers confirmed that mitochondrial cell-free DNA (McfDNA) is stable enough for detection and quantification, implying that there are stable structures protecting these DNA molecules. The circulating mitochondrial genome, which is released as a cell-free mitochondrial DNA, is recognized as a new biomarker of mitochondrial stress and signal transduction. McfDNA has become an attractive circulating biomarker because of its potential use in diagnostic programs for various diseases, e.g., diabetes, acute myocardial infarction, and cancer. There is no doubt that detection of circulating mitochondria and their DNA in body fluids opens up a new promising scientific direction in biology and medicine. The article analyzes modern scientific data devoted to proving the existence of extracellular mitochondria, their functions outside the cell and diagnostic value.

Keywords:

mitochondria, mitochondrial DNA, extracellular mitochondria, malignant neoplasms

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V., Ilchenko S. A. Extracellular mitochondria as promising diagnostic agents. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(1): 40-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-4> EDN: VOUACN

For correspondence: Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation
E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 12.01.2024; approved after reviewing 06.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Существование митохондрий в многоклеточных организмах происходит от древнего симбиоза между примитивными эукариотическими клетками и свободноживущими аэробными прокариотами. Митохондрии являются важнейшими органеллами для центральных клеточных функций, а также основной органеллой клетки, поглощающей питательные вещества и производящей энергию; они также принимают участие в передаче кальция, продукции активных форм кислорода (АФК), гибели клеток и различных клеточных сигнальных событиях. Митохондрии сохранили многие из своих наследственных бактериальных особенностей, включая длину, протеом, двойную мембрану и кольцевой геном [1].

Обнаружение не только внеклеточной митохондриальной ДНК (мтДНК), но и структурно неповрежденных бесклеточных митохондрий в кровотоке у людей и животных открыло новые перспективы в области диагностической, а также в прогностической, профилактической и персонализированной медицины [2]. Согласно имеющимся данным на один миллилитр плазмы приходится от 200 000 до 3,7 млн бесклеточных неповрежденных митохондрий. Авторы полагают, что циркулирующие бесклеточные митохондрии играют решающую биологическую и физиологическую роль, поскольку митохондрии известны как системные посредники в межклеточной коммуникации путем передачи наследственных и ненаследственных компонентов. Потенциал этого источника биологической информации привлекает внимание исследователей и врачей во многих областях медицины, особенно в области изучения рака, а также диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, трансплантации органов и др. [2].

Недавно стало известно о таком явлении, как горизонтальный перенос митохондрий между соседними клетками посредством образования туннельных нанотрубок (ТНТ), слияния клеток, GJC-соединений (каналы щелевых соединений) и микровезикул [3]. Феномен межклеточного переноса митохондрий, который является двунаправленным, наблюдался *in vitro* и *in vivo* как в физиологических, так и в патофизиологических условиях, а также среди различных клеток, включая клетки злокачественных опухолей [4–7]. В патологических условиях свободные или ассоциированные с микровезикулами митохондрии могут высвобождаться активированными моноцитами, клетками органов с патологией и мезенхимальными стволовыми клетками, подвергшимися окислительному стрессу [8]. В дополнение к внутриклеточной передаче сигналов митохондрии также передают «информацию» за пределы клеточной

мембраны – системно путем производства и высвобождения различных небольших молекул, таких как митохондриальные эндогенные молекулярные паттерны, иммунологически активные белки, включая CD270 и лиганд программируемой гибели клеток 1 (PD-L1) [8, 9].

Рядом ученых было высказано предположение, что межклеточный перенос митохондрий и их продуктов также может происходить через каналы щелевых соединений [3]. Кроме того, в поврежденной клетке поступающие извне митохондрии могут поставлять генетическую информацию существующим митохондриям или занимать их место в выполнении процессов, связанных с энергией и восстановлением [10, 11].

Существование свободных и экзосомальных метаболически компетентных митохондрий, митохондриальных белков и фрагментов протеолипидов было обнаружено в спинномозговой жидкости человека и мыши после травм, ишемического инсульта или кровоизлиянии [11]. Важно отметить, что Joshi A. U. и соавт. (2019) продемонстрировали стимулированное высвобождение функциональных, дисфункциональных и фрагментированных митохондрий во внеклеточную нейрональную среду, вызванное чрезмерным количеством dynamin-родственного белка 1 (Dnp1), тем самым подчеркивая биологическую важность их специфического соотношения при патологических состояниях [12]. Эти наблюдаемые явления подтверждают гипотезу о том, что митохондрии могут «выживать» и функционировать независимо от их «клеточного хозяина» [13, 14].

Ранее было показано, что интактная и фрагментированная мтДНК и химические компоненты митохондрий способны стимулировать врожденные иммунные реакции посредством избирательной активации клеточной сигнализации, в результате инициируется запуск cGAS-STING–TBK1-зависимого противовирусного ответа [15]. Интересно, что высвобождение из клетки мтДНК и связанных с ней продуктов (PARP9) повреждения вызывает положительный избирательный сигнальный ответ, который способствует репарации мтДНК в пораженных клетках, тем самым предполагается, что мтДНК является ключевым «защитником» от генотоксического стресса [16, 17]. Это помогает клетке устранять химические стрессоры, которые могут повредить ДНК или внутренние структуры клетки. В этом смысле митохондрии действуют как «часовые» во внутриклеточной среде иммунных клеток, обеспечивая сигнал раннего предупреждения для обнаружения внутриклеточных нарушений, которые влияют на снабжение клетки энергией. Более того, если этот сигнал «бедствия» имеет достаточную силу, то ответная иммунная реакция клеток увеличи-

вается до такой степени, что распространяется и на соседние клетки. Сигнал «бедствия» в упомянутой защитной петле обратной связи, вероятно, инициируется производимыми митохондриями АФК, такими как перекись водорода [17–19].

Цель исследования: анализ современных источников литературы, посвященных изучению внеклеточных митохондрий, включая мтДНК, и использование их в качестве возможных диагностических маркеров различного состояния организма.

Митохондриальные структуры в биологических жидкостях организма, что известно?

Al Amir Dache Z. и соавт. (2020) продемонстрировали препарат крови с покоящимися тромбоцитами, содержащими целые функциональные митохондрии в нормальном физиологическом состоянии. Авторы сообщили о факте существования в крови неповрежденной бесклеточной полноразмерной мтДНК в виде плотных и биологически стабильных структур диаметром более 0,22 мкм и что эти структуры имеют специфические митохондриальные белки, двойные мембраны и морфологию, напоминающую митохондриальную. Далее авторы указали, что эти структурно неповрежденные бесклеточные митохондрии в кровотоке являются респираторно-компетентными, на один миллилитр плазмы содержится от 200 000 до $3,7 \times 10^6$ бесклеточных интактных митохондрий, исходя из количества копий мтДНК [1]. В то же время в других исследованиях сообщалось о свойствах внеклеточных митохондрий или митохондрией, инкапсулированных в микровезикулы, способных в определенных условиях приводить к активации тромбоцитов. Примечательно, что присутствие неповрежденных бесклеточных митохондрий было отмечено в нормальном физиологическом состоянии [20, 21]. Авторы полагают, что это может быть объяснено высоким разведением митохондрий в плазме и среде для культивирования клеток. Неповрежденные митохондриальные геномы также наблюдались во фракции бесклеточной ДНК как здоровых людей, так и пациентов с митохондриальным заболеванием (группа генетических нарушений обмена веществ, которые вызваны мутациями ядерной ДНК (ядДНК) или мтДНК, к ним относятся: митохондриальная энцефалопатия с лактатацидозом, наследственная оптическая нейропатия Лебера, наследственный диабет и глухота по материнской линии и т.д.). Предполагалось, что циклическая природа мтДНК задерживает ее деградацию циркулирующими нуклеазами, поэтому наличие неповрежденных митохондрий не подразумевалось, и структурные характеристики, связанные с мтДНК, не исследовались [22].

Все бесклеточные митохондрии в надосадочной жидкости плазмы человека или среды для культи-

вирования клеток, наблюдаемые с помощью электронной микроскопии, не были окружены двух- или многослойной фосфолипидной мембраной. Исследования показали, что мтДНК может быть инкапсулирована во внеклеточные пузырьки, такие как экзосомы и микровезикулы, которые могут действовать как эффективные посредники во многих биологических системах [21]. Можно предположить, что ранее описанный биологический эффект бесклеточных микрочастиц, обогащенных мтДНК, также может быть осуществлен и бесклеточными интактными митохондриями, поскольку об их присутствии в крови не было известно до исследования Puhm F. и соавт. (2019) [23].

Считается, что циркулирующие бесклеточные интактные митохондрии играют активную биологическую и физиологическую роль, поскольку митохондрии уже известны как системные посредники в межклеточной коммуникации, передающие наследственные и ненаследственные компоненты. Предположительно, митохондрии могут разрушаться в плазме, и их содержимое выделяется в кровоток. При этом было показано, что данные органеллы содержат множество молекулярных структур, связанных с повреждением (DAMPs), включая ДНК, липиды и метаболиты, которые способны активировать иммунные клетки и индуцировать воспалительный ответ [24, 25].

Циркулирующий митохондриальный геном, который высвобождается в виде бесклеточной митохондриальной ДНК (cf-mtDNA), признан новым биомаркером митохондриального стресса и передачи сигналов [26, 27]. В крови измерение cf-mtDNA (существует всего единственный набор по определению cf-mtDNA) показало, что повышенные уровни cf-mtDNA связаны с инфекционным процессом [28], аутоиммунными заболеваниями [29], раком [30]. В отсутствие динамических данных о временном диапазоне установленного явления эти результаты позволили предположить, что cf-mtDNA является относительно стабильным маркером заболевания. Но последующие исследования показали, что cf-mtDNA крови быстро индуцируется в течение 5–30 мин. после психологического стресса [31] и что физиологические уровни cf-mtDNA у человека могут меняться в несколько раз от недели к неделе или от месяца к месяцу [26]. В связи с такой динамикой cf-mtDNA ставится под сомнение представление о том, что cf-mtDNA является биомаркером стабильного состояния, и предлагается изучение динамики cf-mtDNA в различные моменты времени. Более того, cf-mtDNA была обнаружена не только в крови, но и в других биожидкостях, включая мочу [32] и спинномозговую жидкость [33], что указывает на факт повсеместного присутствия cf-mtDNA во множестве биожидкостей.

Все больше обсуждается роль cf-mtDNA в качестве диагностического критерия нормы и патологии. Вариабельность cf-mtDNA в крови у каждого человека, а также ее существование в различных биологических жидкостях привели Trumpff S. и соавт. (2022) к гипотезе о том, что cf-mtDNA может обладать некоторыми общими динамическими свойствами с другими нейроэндокринными факторами, такими как кортизол, в связи с чем возникла необходимость ее обнаружения в слюне [26]. Проведя исследование, авторы сообщили о существовании и динамическом поведении внеклеточной cf-mtDNA в слюне человека. Результаты показали, что количество cf-mtDNA в слюне варьирует в зависимости от времени суток. Оценка высокочастотных ежедневных повторных измерений в течение нескольких недель продемонстрировала высокие ежедневные вариации в слюне cf-mtDNA, а также относительно большие стабильные межиндивидуальные различия, что соотносилось с динамикой cf-mtDNA в крови. Эти данные открывают возможность для использования внеклеточной мтДНК слюны в качестве масштабируемой, минимально инвазивной меры, для фиксации как межиндивидуальных различий, так и динамических внутрииндивидуальных вариаций в некоторых аспектах митохондриальной биологии и передачи сигналов для оценки состояния здоровья.

Диагностическая перспектива использования мтДНК

Митохондрии содержат свой собственный геном, из которого синтезируются небольшие пептиды, кодируемые мтДНК, и высвобождаются в системный кровоток в ответ на сигналы, направленные на метаболическую регуляцию [33, 34]. Следовательно, сигнальные молекулы митохондриального происхождения, или митокины, вероятно, играют важную роль в физиологии человека и его адаптации [35].

На сегодняшний день существует новая концепция, согласно которой митохондрии естественным образом циркулируют в крови, и это характерно как для человека, так и для многих других животных. Считается, что из-за своего небольшого размера (50–400 нм) циркулирующие митохондрии могут легко проходить через тканевые барьеры (например, гематоэнцефалический барьер) посредством хемотаксиса, способствуя регенерации состарившихся или поврежденных тканей путем перепрограммирования клеток [8]. Во внеклеточном пространстве были обнаружены компоненты митохондрий клеточного происхождения, включая мтДНК [36]. Фрагменты ДНК также были обнаружены в физиологических циркулирующих жидкостях здоровых людей и пациентов с различными заболеваниями. В последнее время бесклеточная мтДНК стала при-

влекательным циркулирующим биомаркером из-за ее потенциального использования в диагностических программах при различных заболеваниях: диабет, острый инфаркт миокарда, рак [37–40] и при физиопатологических состояниях, например, при травме [41]. Несмотря на многообещающее будущее мтДНК в клинических диагностических программах, знаний о ее происхождении, составе и функции по-прежнему не хватает. Кроме того, структура мтДНК в настоящее время не до конца изучена, тогда как напротив структура циркулирующей ДНК ядерного происхождения охарактеризована [29], а моно- и динуклеосомы и, в меньшей степени, факторы транскрипции обнаруживаются в виде структур, ассоциированных со стабилизированной бесклеточной ДНК (cfDNA) в кровотоке [42, 43]. Существуют различия в конфигурации ядерной и митохондриальной циркулирующей ДНК. мтДНК представляет собой небольшой кольцевой геном без защитных гистонов и, следовательно, более чувствительна к деградации в системе кровообращения. Однако, недавно обнаружив, что в плазме крови здоровых людей примерно в 50 000 раз больше копий митохондриального генома, чем ядерного генома, исследователи подтвердили, что мтДНК достаточно стабильна для обнаружения и количественного ее определения, подразумевая наличие стабильных структур, защищающих эти молекулы ДНК [29].

Митохондрии и мтДНК в крови, перспективы диагностики и лечения

До настоящего времени маркеры нуклеиновых кислот в крови имели ограниченное применение в клинических условиях, хотя они могут быть информативны для раннего выявления, мониторинга и лечения в силу их специфичности к заболеванию и минимальной инвазивности, связанной со взятием венозной крови [44–46]. В последние годы жидкостная биопсия (также известная как жидкостное профилирование), которая относится к анализу различных биомаркеров, присутствующих в жидкостях организма человека, собранных с помощью минимально инвазивных процедур, стала перспективным диагностическим, прогностическим и тераностическим тестом, сочетающим в себе диагностику, таргетную терапию и мониторинг эффективности лечения [46]. Наиболее часто характеризующие жидкие биопсийные маркеры в области онкологии включают общую бесклеточную ДНК (cfDNA), циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA), микроРНК, циркулирующие опухолевые клетки (CTCs) и нуклеиновые кислоты, связанные с везикулами [44, 45, 47–50]. На сегодняшний день характеристика бесклеточной яДНК (cf-nDNA) привлекла наибольшее внимание и привела к разработке нескольких одобренных управлением по

контролю за продуктами и лекарствами USA (FDA) анализов, которые в настоящее время используются в обычной клинической практике [51]. Хотя в настоящее время не существует одобренных FDA анализов, основанных на обнаружении мтДНК, растущий объем фактических данных указывает на потенциальную клиническую полезность мтДНК [52]. В жидкостях организма мтДНК может быть выделена из циркулирующих клеток. Она способна существовать в связанной форме с фрагментами мембраны, в виде свободно плавающих фрагментов, присутствовать в митохондриях или инкапсулированной в микровезикулы [1, 21].

В то время как основная часть нашей генетической информации локализована в ядре, митохондрии содержат свой собственный геном в пределах своего матрикса [53]. мтДНК представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу, состоящую из 16 569 пар оснований, кодирующую 37 генов, которые отвечают за белки дыхательной цепи, тРНК и рРНК [54]. Каждая митохондрия содержит от 2 до 10 копий собственной мтДНК, в то время как количество митохондрий на клетку различается в зависимости от типа ткани, обычно отражая особые энергетические потребности ткани. Это означает, что в клетке присутствует гораздо больше копий специфической мтДНК по сравнению с копиями яДНК. Следовательно, при попадании в кровь изменения в мтДНК могут быть легче обнаружены [53].

Не только количество копий, но и фрагментация cf-mtDNA также может представлять потенциальный биомаркер. Поскольку ДНК внутри митохондрий защищена от расщепления нуклеазой, она остается относительно неповрежденной при выходе из клетки. Следовательно, короткие фрагменты cf-mtDNA с большей вероятностью высвобождаются опухолевыми клетками, поскольку они в основном подвергаются некрозу, в то время как апоптоз чаще встречается в нормальных клетках. Эта гипотеза подтверждается исследованием An Q. и соавт. (2019), которые показали, что размер фрагментов cf-mtDNA в крови имеет обратную корреляцию с опухолевой нагрузкой у онкологических пациентов [55]. Помимо фрагментов мтДНК, сообщалось о существовании полноразмерной мтДНК в очищенной от клеток плазме крови человека. Интересно отметить, что микровезикулы могут содержать полный митохондриальный геном, который может быть перенесен в клетки с метаболическими дисфункциями, восстанавливая их метаболическую активность. С другой стороны, было показано, что такой горизонтальный перенос мтДНК микровезикулами, вероятно, активирует дремлющие опухолевые клетки, что индуцирует устойчивость к химиотерапевтическим агентам. Так-

же было продемонстрировано, что как нормальные клетки, так и культивируемые опухолевые клетки способны секретировать свои неповрежденные, компетентные митохондрии [55]. В нескольких исследованиях была показана взаимосвязь между изменением числа копий cf-mtDNA и возникновением различных заболеваний человека, включая рак [56].

Было показано, что содержание и изменения мтДНК связаны с широким спектром заболеваний, включая развитие и прогрессирование рака, сердечно-сосудистые заболевания, которые связаны с ишемическими или гипоксическими состояниями [53, 57, 58]. Как упоминалось выше, митохондрии жизненно важны для производства клеточной энергии. Опухолевая ткань имеет измененное поглощение энергии, что приводит к предположению, что любые патогенные мутации в мтДНК или вариации числа копий и дальнейшие изменения в производстве энергии могут выступать в качестве потенциального биомаркера для нескольких типов рака. Это является следствием изменений в клеточном метаболизме, ингибирования дыхательной цепи и потенциального увеличения АФК, которые могут инициировать рост опухоли, химиорезистентность и поддерживать пластичность злокачественных клеток [43, 59]. Сообщалось, что количество копий мтДНК различается в клетках злокачественных и нормальных тканей. Было продемонстрировано, что количество копий мтДНК (mtDNA_{cn}) в ткани из резектабельного рака поджелудочной железы ниже по сравнению с прилегающей нормальной тканью поджелудочной железы, mtDNA_{cn} и более высокий риск прогрессирования заболевания показали обратную корреляцию [60]. Одной из причин возникновения рака поджелудочной железы является накопление гетерогенных, генетических и эпигенетических изменений, но есть также доказательства того, что мутации в мтДНК могут быть связаны со злокачественной трансформацией [61]. Однако из-за ограниченного числа исследований результаты показывают различные связи между количеством копий мтДНК и канцерогенезом, а также отсутствие конкретных доказательств того, что снижение mtDNA_{cn} оказывает влияние на общую выживаемость при резектабельном раке поджелудочной железы [61].

Randeu H. и соавт. (2022) указали на то, что цельная кровь содержит значительно более высокие уровни мтДНК, чем плазма, в то время как соотношения мтДНК / яДНК в плазме, как правило, выше, чем в цельной крови, что может быть связано с меньшим количеством яДНК в плазме или недооценкой уровней яДНК из-за неэффективного извлечения яДНК наборами, предназначенными для извлечения

мтДНК, а также на то, что в крови пациентов с раком поджелудочной железы содержится больше внеклеточной мтДНК, чем у здоровых людей [62].

Была проверена возможность использования анализа бесклеточной ДНК (cfDNA) в образцах плазмы для диагностики опухолей щитовидной железы. Bernal-Tirapo J. и соавт. (2023) исследовали метаболические перестройки при раке щитовидной железы и их корреляцию с биомаркерами как системной, так и связанной с опухолью метаболической дисфункции в образцах крови. В процессе поиска метаболических критериев, характеризующих рак щитовидной железы, ученым удалось идентифицировать биомаркеры, имеющие диагностическую ценность. Авторы обнаружили, что у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы наблюдается измененная сигнатура окислительного стресса митохондрий, обнаруживаемая в ткани и в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC), что влияет на присутствие фрагментов мтДНК, наблюдаемых в образцах плазмы крови. Эти характеристики могут быть использованы для отличия доброкачественной гиперплазии щитовидной железы от карциномы с помощью минимально инвазивных процедур [63].

Stefano G. B. и соавт. (2023) предполагают, что внеклеточные митохондрии могут представлять собой «здоровое депо» готовых к интеграции симбионтов, которые способны проникать в дисфункциональные клетки и заменять поврежденные митохондрии. Если данный факт подтвердится, то это будет иметь серьезные последствия для переосмысления нашего понимания основ клеточной биологии, а также ряда заболеваний, таких как диабет, нейродегенеративные заболевания, психические проблемы, эпилепсия и рак, которые, как было установлено ранее, связаны с митохондриальной дисфункцией [64].

В недавних обширных обзорах были представлены обнадеживающие данные, связанные с множеством лекарственных химических веществ-кандидатов для лечения большинства видов злокачественных опухолей [65] и целого ряда метаболических нарушений [66] путем прямого воздействия на митохондрии. Например, Singh A. и соавт (2021) сосредоточились на митохондриальных ингибиторах и нарушенных биоэнергетических процессах в раковых стволовых клет-

ках для ингибирования прогрессирования широкого спектра злокачественных заболеваний человека [65].

Саму митохондрию можно рассматривать как высокоспециализированную «наночастицу», достигающую верхнего предела в 1000-2000 нанометров в диаметре. Они могут содержать сотни молекул кольцевой мтДНК, мРНК, кодирующих соответствующие митохондриальные белки, и уникальные тРНК [67]. Естественно, новые восстановительные технологии, включающие трансплантацию митохондрий, должны быть тесно связаны со строгим поддержанием целостности важнейших биохимических и молекулярных компонентов этой уникальной «наночастицы». Вместе с тем была предпринята попытка при традиционном фармакологическом подходе использовать противоопухолевые средства, в составе которых имеются наночастицы, для специфического воздействия на митохондрии злокачественных клеток. В результате отмечали активную гибель злокачественных клеток в опухоли с одновременным снижением повреждения окружающих здоровых тканей [67]. В совокупности определение циркулирующих митохондрий в биологических жидкостях организма для диагностических исследований, а также нацеливание на митохондрии является многообещающим перспективным научным направлением, которое требует дальнейшего детального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря современным методическим приемам и многоцентровым исследованиям все больше раскрывается уникальность митохондрий. Обнаружение циркулирующих митохондрий и их ДНК в биологических жидкостях организма открывает новое перспективное научное направление в биологии и медицине. Бесспорно, предстоит еще приложить много усилий для большего понимания уникальности митохондрий, но тем они и привлекательны для исследователей. Тем не менее, современные представления о роли митохондрий в физиологических и патологических процессах в организме прошли огромную трансформацию за последние десятилетия и открыли большие перспективы как для диагностики, так и лечения многих заболеваний.

Список источников

1. Al Amir Dache Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, et al. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J.* 2020 Mar;34(3):3616–3630. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917r>
2. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci.* 2022 May 19;12(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
3. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res Rev.* 2020 Sep;62:101128. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101128>

4. Zampieri LX, Silva-Almeida C, Rondeau JD, Sonveaux P. Mitochondrial transfer in cancer: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 23;22(6):3245. <https://doi.org/10.3390/ijms22063245>
5. Liu D, Gao Y, Liu J, Huang Y, Yin J, Feng Y, et al. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Feb 16;6(1):65. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00440-z>
6. Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В. Механизмы естественного переноса митохондрий в норме и при онкопатологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2023;3:14–29. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-3-14-29>
7. Pollara J, Edwards RW, Lin L, Bendersky VA, Brennan TV. Circulating mitochondria in deceased organ donors are associated with immune activation and early allograft dysfunction. *JCI Insight*. 2018 Aug 9;3(15):e121622. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121622>
8. Song X, Hu W, Yu H, Wang H, Zhao Y, Korngold R, Zhao Y. Existence of Circulating Mitochondria in Human and Animal Peripheral Blood. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 19;21(6):2122. <https://doi.org/10.3390/ijms21062122>
9. Stefano GB, Kream RM. Mitochondrial DNA heteroplasmy as an informational reservoir dynamically linked to metabolic and immunological processes associated with COVID-19 Neurological Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Jan;42(1):99–107. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01117-z>
10. Stefano GB, Kream RM. Viruses broaden the definition of life by genomic incorporation of artificial intelligence and machine learning processes. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(10):1888–1893. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220420121746>
11. Chou SH, Lan J, Esposito E, Ning M, Balaj L, Ji X, et al. Extracellular mitochondria in cerebrospinal fluid and neurological recovery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2231–2237. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017758>
12. Joshi AU, Minhas PS, Liddel SA, Haileselassie B, Andreasson KI, Dorn GW 2nd, Mochly-Rosen D. Fragmented mitochondria released from microglia trigger A1 astrocytic response and propagate inflammatory neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2019 Oct;22(10):1635–1648. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0486-0>. Erratum in: *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):289
13. Angajala A, Lim S, Phillips JB, Kim JH, Yates C, You Z, Tan M. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism. *Front Immunol*. 2018 Jul 12;9:1605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605>
14. Lynch MA. Can the emerging field of immunometabolism provide insights into neuroinflammation? *Prog Neurobiol*. 2020 Jan;184:101719. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101719>
15. Wu Z, Oeck S, West AP, Mangalhara KC, Sainz AG, Newman LE, et al. Mitochondrial DNA stress signalling protects the nuclear genome. *Nat Metab*. 2019 Dec;1(12):1209–1218. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0150-8>
16. Dutta S, Das N, Mukherjee P. Picking up a fight: fine tuning mitochondrial innate immune defenses against RNA Viruses. *Front Microbiol*. 2020 Aug 31;11:1990. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01990>
17. Tiku V, Tan MW, Dikic I. Mitochondrial Functions in Infection and Immunity. *Trends Cell Biol*. 2020 Apr;30(4):263–275. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.006> Erratum in: *Trends Cell Biol*. 2020 Sep;30(9):748
18. Brokatzky D, Häcker G. Mitochondria: intracellular sentinels of infections. *Med Microbiol Immunol*. 2022 Aug;211(4):161–172. <https://doi.org/10.1007/s00430-022-00742-9>
19. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, Soulet D, Martin N, Bollinger J, et al. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood*. 2014 Oct 2;124(14):2173–2183. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573543>
20. Sansone P, Savini C, Kurelac I, Chang Q, Amato LB, Strillacci A, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 24;114(43):E9066–E9075. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704862114>
21. Newell C, Hume S, Greenway SC, Podemski L, Shearer J, Khan A. Plasma-derived cell-free mitochondrial DNA: A novel non-invasive methodology to identify mitochondrial DNA haplogroups in humans. *Mol Genet Metab*. 2018 Dec;125(4):332–337. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.10.002>
22. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases. *Front Immunol*. 2018 May 4;9:832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00832>
23. Puhm F, Afonyushkin T, Resch U, Obermayer G, Rohde M, Penz T, et al. Mitochondria are a subset of extracellular vesicles released by activated monocytes and induce type I IFN and TNF responses in endothelial cells. *Circ Res*. 2019 Jun 21;125(1):43–52. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314601> Epub 2019 May 8. Erratum in: *Circ Res*. 2019 Oct 25;125(10):e93
24. Rodríguez-Nuevo A, Zorzano A. The sensing of mitochondrial DAMPs by non-immune cells. *Cell Stress*. 2019 May 23;3(6):195–207. <https://doi.org/10.15698/cst2019.06.190>
25. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Diehl F, Anker P, Dor Y, Fleischhacker M, et al. Towards systematic nomenclature for cell-free DNA. *Hum Genet*. 2021 Apr;140(4):565–578. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02227-2>
26. Trumpff C, Rausser S, Haahr R, Karan KR, Gouspillou G, Puterman E, Kirschbaum C, Picard M. Dynamic behavior of cell-free mitochondrial DNA in human saliva. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Sep;143:105852. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105852>

27. Tumburu L, Ghosh-Choudhary S, Seifuddin FT, Barbu EA, Yang S, Ahmad MM, et al. Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease. *Blood*. 2021 Jun 3;137(22):3116–3126. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009063> Erratum in: *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1327.
28. Duvvuri B, Lood C. Cell-free DNA as a biomarker in autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2019 Mar 19;10:502. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00502>
29. Meddeb R, Dache ZAA, Thezenas S, Otandault A, Tanos R, Pastor B, et al. Quantifying circulating cell-free DNA in humans. *Sci Rep*. 2019 Mar 26;9(1):5220. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41593-4>
30. Trumpff C, Marsland AL, Basualto-Alarcón C, Martin JL, Carroll JE, Sturm G, et al. Acute psychological stress increases serum circulating cell-free mitochondrial DNA. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Aug;106:268–276. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.026>
31. Kim K, Moon H, Lee YH, Seo JW, Kim YG, Moon JY, et al. Clinical relevance of cell-free mitochondrial DNA during the early postoperative period in kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 2019 Dec 9;9(1):18607. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54694-x>
32. Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM, Aarseth JH, Tzoulis C, Bindoff LA. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion*. 2017 May;34:32–35. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.12.003>
33. Yen K, Mehta HH, Kim SJ, Lue Y, Hoang J, Guerrero N, et al. The mitochondrial derived peptide humanin is a regulator of lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 23;12(12):11185–11199. <https://doi.org/10.18632/aging.103534>
34. Reynolds JC, Bwiza CP, Lee C. Mitonuclear genomics and aging. *Hum Genet*. 2020 Mar;139(3):381–399. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02119-5>
35. Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, Joly JH, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nat Commun*. 2021 Jan 20;12(1):470. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20790-0>
36. Thierry A.R., El Messaoudi S., Gahan P.B., Anker P., Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev*. 2016 Sep;35(3):347–376. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9629-x>
37. Malik AN, Parsade CK, Ajaz S, Crosby-Nwaobi R, Gnudi L, Czajka A, Sivaprasad S. Altered circulating mitochondrial DNA and increased inflammation in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Dec;110(3):257–265. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.006>
38. Sudakov NP, Popkova TP, Katyshev AI, Goldberg OA, Nikiforov SB, Pushkarev BG, et al. Level of blood cell-free circulating mitochondrial DNA as a novel biomarker of acute myocardial ischemia. *Biochemistry (Mosc)*. 2015 Oct;80(10):1387–1392. <https://doi.org/10.1134/s000629791510020x>
39. Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010;34(1):55–59. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181cd8c08>
40. Otandault A, Anker P, Al Amir Dache Z, Guillaumon V, Meddeb R, Pastor B, et al. Recent advances in circulating nucleic acids in oncology. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):374–384. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz031>
41. Sanchez C, Snyder MW, Tanos R, Shendure J, Thierry AR. New insights into structural features and optimal detection of circulating tumor DNA determined by single-strand DNA analysis. *NPJ Genom Med*. 2018 Nov 23;3:31. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0069-0>
42. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet*. 2019 Feb;20(2):71–88. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0071-5>
43. Zhu Y, Zhang H, Chen N, Hao J, Jin H, Ma X. Diagnostic value of various liquid biopsy methods for pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(3):e18581. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018581>
44. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif*. 2019 Mar 18;17:100087. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2019.100087>
45. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Oberhofer A, Holdenrieder S. The rising tide of cell-free DNA profiling: From snapshot to temporal genome analysis. *Laboratoriums Medizin*. 2022. <https://doi.org/10.1515/labmed-2022-0030>
46. Keup C, Suryaprakash V, Hauch S, Storbeck M, Hahn P, Sprenger-Haussels M, et al. Integrative statistical analyses of multiple liquid biopsy analytes in metastatic breast cancer. *Genome Med*. 2021 May 17;13(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00902-1>
47. Keup C, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Combinatorial power of cfDNA, CTCs and EVs in oncology. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 31;12(4):870. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040870>
48. Neuberger EWI, Hillen B, Mayr K, Simon P, Krämer-Albers EM, Brahmer A. Kinetics and topology of DNA associated with circulating extracellular vesicles released during exercise. *Genes (Basel)*. 2021 Apr 2;12(4):522. <https://doi.org/10.3390/genes12040522>
49. Cisneros-Villanueva M, Hidalgo-Pérez L, Rios-Romero M, Cedro-Tanda A, Ruiz-Villavicencio CA, Page K, et al. Cell-free DNA analysis in current cancer clinical trials: a review. *Br J Cancer*. 2022 Feb;126(3):391–400. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01696-0>
50. Keserű JS, Soltész B, Lukács J, Márton É, Szilágyi-Bónizs M, Penyige A, et al. Detection of cell-free, exosomal and whole blood mitochondrial DNA copy number in plasma or whole blood of patients with serous epithelial ovarian cancer. *J Biotechnol*. 2019 Jun 10;298:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.015>

51. Castellani CA, Longchamps RJ, Sun J, Guallar E, Arking DE. Thinking outside the nucleus: Mitochondrial DNA copy number in health and disease. *Mitochondrion*. 2020 Jul;53:214–223. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.06.004>
52. Lin YH, Lim SN, Chen CY, Chi HC, Yeh CT, Lin WR. Functional role of mitochondrial DNA in cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 31;23(3):1659. <https://doi.org/10.3390/ijms23031659>
53. Gammage PA, Frezza C. Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome? *BMC Biol*. 2019 Jul 8;17(1):53. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0668-y>
54. Lam ET, Bracci PM, Holly EA, Chu C, Poon A, Wan E, et al. Mitochondrial DNA sequence variation and risk of pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2012 Feb 1;72(3):686–695. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1682>
55. An Q, Hu Y, Li Q, Chen X, Huang J, Pellegrini M, et al. The size of cell-free mitochondrial DNA in blood is inversely correlated with tumor burden in cancer patients. *Precis Clin Med*. 2019 Sep;2(3):131–139. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbz014>
56. Silagy M, Pes O, Marton E, Boogli G, Soltes B, Keser J, et al. Circulating cell-free nucleic acids: key characteristics and clinical applications. 2020;21(18):6827. <https://doi.org/10.3390/ijms21186827>
57. Yue P, Jing S, Liu L, Ma F, Zhang Y, Wang C, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: current evidence based on a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Nov 7;13(11):e0206003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206003>
58. Dabralovski SA, Khotina VA, Sukhorukov VN, Kalmykov VA, Mikhaleva LM, Orekhov AN. The role of mitochondrial DNA mutations in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 16;23(2):952. <https://doi.org/10.3390/ijms23020952>
59. Tuchalska-Czuroń J, Lenart J, Augustyniak J, Durlik M. Is mitochondrial DNA copy number a good prognostic marker in resectable pancreatic cancer? *Pancreatol*. 2019 Jan;19(1):73–79. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.009>
60. Gentiluomo M, Katzke VA, Kaaks R, Tjønneland A, Severi G, Perduca V, et al. Mitochondrial DNA copy-number variation and pancreatic cancer risk in the prospective EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Mar;29(3):681–686. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0868>
61. Moro L. Mitochondrial DNA and mitomir variations in pancreatic cancer: potential diagnostic and prognostic biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 7;22(18):9692. <https://doi.org/10.3390/ijms22189692>
62. Randeu H, Bronkhorst AJ, Mayer Z, Oberhofer A, Polatoglou E, Heinemann V, et al. Preanalytical variables in the analysis of mitochondrial DNA in whole blood and plasma from pancreatic cancer patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 6;12(8):1905. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081905>
63. Bernal-Tirapó J, Bayo Jiménez MT, Yuste-García P, Cordova I, Peñas A, García-Borda FJ, et al. Evaluation of mitochondrial function in blood samples shows distinct patterns in subjects with thyroid carcinoma from those with hyperplasia. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 29;24(7):6453. <https://doi.org/10.3390/ijms24076453>
64. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, Esch T, Anders M, Raboch J, et al. Independent and sensory human mitochondrial functions reflecting symbiotic evolution. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jun 14;13:1130197. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1130197>
65. Singh A, Faccenda D, Campanella M. Pharmacological advances in mitochondrial therapy. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103244. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103244>
66. Catalán M, Olmedo I, Faúndez J, Jara JA. Medicinal chemistry targeting mitochondria: from new vehicles and pharmacophore groups to old drugs with mitochondrial activity. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 18;21(22):8684. <https://doi.org/10.3390/ijms21228684>
67. Xu J, Shamul JG, Kwizera EA, He X. Recent advancements in mitochondria-targeted nanoparticle drug delivery for cancer therapy. *Nanomaterials (Basel)*. 2022 Feb 23;12(5):743. <https://doi.org/10.3390/nano12050743>

References

1. Al Amir Dache Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, et al. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2020 Mar;34(3):3616–3630. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917r>
2. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci*. 2022 May 19;12(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
3. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res Rev*. 2020 Sep;62:101128. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101128>
4. Zampieri LX, Silva-Almeida C, Rondeau JD, Sonveaux P. Mitochondrial transfer in cancer: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 23;22(6):3245. <https://doi.org/10.3390/ijms22063245>
5. Liu D, Gao Y, Liu J, Huang Y, Yin J, Feng Y, et al. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Feb 16;6(1):65. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00440-z>
6. Kit OI, Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI, Neskubina IV. Mechanisms of natural mitochondrial transfer in health and in cancer. *Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2023;3:14–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-3-14-29>

7. Pollara J, Edwards RW, Lin L, Bendersky VA, Brennan TV. Circulating mitochondria in deceased organ donors are associated with immune activation and early allograft dysfunction. *JCI Insight*. 2018 Aug 9;3(15):e121622. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121622>
8. Song X, Hu W, Yu H, Wang H, Zhao Y, Korngold R, Zhao Y. Existence of Circulating Mitochondria in Human and Animal Peripheral Blood. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 19;21(6):2122. <https://doi.org/10.3390/ijms21062122>
9. Stefano GB, Kream RM. Mitochondrial DNA heteroplasmy as an informational reservoir dynamically linked to metabolic and immunological processes associated with COVID-19 Neurological Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Jan;42(1):99–107. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01117-z>
10. Stefano GB, Kream RM. Viruses broaden the definition of life by genomic incorporation of artificial intelligence and machine learning processes. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(10):1888–1893. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220420121746>
11. Chou SH, Lan J, Esposito E, Ning M, Balaj L, Ji X, et al. Extracellular mitochondria in cerebrospinal fluid and neurological recovery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2231–2237. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017758>
12. Joshi AU, Minhas PS, Liddel SA, Haileselassie B, Andreasson KI, Dorn GW 2nd, Mochly-Rosen D. Fragmented mitochondria released from microglia trigger A1 astrocytic response and propagate inflammatory neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2019 Oct;22(10):1635–1648. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0486-0>. Erratum in: *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):289
13. Angajala A, Lim S, Phillips JB, Kim JH, Yates C, You Z, Tan M. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism. *Front Immunol*. 2018 Jul 12;9:1605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605>
14. Lynch MA. Can the emerging field of immunometabolism provide insights into neuroinflammation? *Prog Neurobiol*. 2020 Jan;184:101719. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101719>
15. Wu Z, Oeck S, West AP, Mangalhara KC, Sainz AG, Newman LE, et al. Mitochondrial DNA stress signalling protects the nuclear genome. *Nat Metab*. 2019 Dec;1(12):1209–1218. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0150-8>
16. Dutta S, Das N, Mukherjee P. Picking up a fight: fine tuning mitochondrial innate immune defenses against RNA Viruses. *Front Microbiol*. 2020 Aug 31;11:1990. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01990>
17. Tiku V, Tan MW, Dikic I. Mitochondrial Functions in Infection and Immunity. *Trends Cell Biol*. 2020 Apr;30(4):263–275. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.006> Erratum in: *Trends Cell Biol*. 2020 Sep;30(9):748
18. Brokatzky D, Häcker G. Mitochondria: intracellular sentinels of infections. *Med Microbiol Immunol*. 2022 Aug;211(4):161–172. <https://doi.org/10.1007/s00430-022-00742-9>
19. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, Soulet D, Martin N, Bollinger J, et al. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood*. 2014 Oct 2;124(14):2173–2183. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573543>
20. Sansone P, Savini C, Kurelac I, Chang Q, Amato LB, Strillacci A, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 24;114(43):E9066–E9075. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704862114>
21. Newell C, Hume S, Greenway SC, Podemski L, Shearer J, Khan A. Plasma-derived cell-free mitochondrial DNA: A novel non-invasive methodology to identify mitochondrial DNA haplogroups in humans. *Mol Genet Metab*. 2018 Dec;125(4):332–337. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.10.002>
22. Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases. *Front Immunol*. 2018 May 4;9:832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00832>
23. Puhm F, Afonyushkin T, Resch U, Obermayer G, Rohde M, Penz T, et al. Mitochondria are a subset of extracellular vesicles released by activated monocytes and induce type I IFN and TNF responses in endothelial cells. *Circ Res*. 2019 Jun 21;125(1):43–52. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314601> Epub 2019 May 8. Erratum in: *Circ Res*. 2019 Oct 25;125(10):e93
24. Rodríguez-Nuevo A, Zorzano A. The sensing of mitochondrial DAMPs by non-immune cells. *Cell Stress*. 2019 May 23;3(6):195–207. <https://doi.org/10.15698/cst2019.06.190>
25. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Diehl F, Anker P, Dor Y, Fleischhacker M, et al. Towards systematic nomenclature for cell-free DNA. *Hum Genet*. 2021 Apr;140(4):565–578. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02227-2>
26. Trumpff C, Rausser S, Haahr R, Karan KR, Gouspillou G, Puterman E, Kirschbaum C, Picard M. Dynamic behavior of cell-free mitochondrial DNA in human saliva. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Sep;143:105852. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105852>
27. Tumburu L, Ghosh-Choudhary S, Seifuddin FT, Barbu EA, Yang S, Ahmad MM, et al. Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease. *Blood*. 2021 Jun 3;137(22):3116–3126. <https://doi.org/10.1182/blood.202009063> Erratum in: *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1327.
28. Duvvuri B, Lood C. Cell-free DNA as a biomarker in autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2019 Mar 19;10:502. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00502>
29. Meddeb R, Dache ZAA, Thezenas S, Otandault A, Tanos R, Pastor B, et al. Quantifying circulating cell-free DNA in humans. *Sci Rep*. 2019 Mar 26;9(1):5220. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41593-4>

30. Trumpff C, Marsland AL, Basualto-Alarcón C, Martin JL, Carroll JE, Sturm G, et al. Acute psychological stress increases serum circulating cell-free mitochondrial DNA. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Aug;106:268–276. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.026>
31. Kim K, Moon H, Lee YH, Seo JW, Kim YG, Moon JY, et al. Clinical relevance of cell-free mitochondrial DNA during the early postoperative period in kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 2019 Dec 9;9(1):18607. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54694-x>
32. Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM, Aarseth JH, Tzoulis C, Bindoff LA. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion*. 2017 May;34:32–35. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.12.003>
33. Yen K, Mehta HH, Kim SJ, Lue Y, Hoang J, Guerrero N, et al. The mitochondrial derived peptide humanin is a regulator of lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 23;12(12):11185–11199. <https://doi.org/10.18632/aging.103534>
34. Reynolds JC, Bwiza CP, Lee C. Mitonuclear genomics and aging. *Hum Genet*. 2020 Mar;139(3):381–399. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02119-5>
35. Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, Joly JH, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nat Commun*. 2021 Jan 20;12(1):470. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20790-0>
36. Thierry A.R., El Messaoudi S., Gahan P.B., Anker P., Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev*. 2016 Sep;35(3):347–376. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9629-x>
37. Malik AN, Parsade CK, Ajaz S, Crosby-Nwaobi R, Gnudi L, Czajka A, Sivaprasad S. Altered circulating mitochondrial DNA and increased inflammation in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Dec;110(3):257–265. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.006>
38. Sudakov NP, Popkova TP, Katyshev AI, Goldberg OA, Nikiforov SB, Pushkarev BG, et al. Level of blood cell-free circulating mitochondrial DNA as a novel biomarker of acute myocardial ischemia. *Biochemistry (Mosc)*. 2015 Oct;80(10):1387–1392. <https://doi.org/10.1134/s000629791510020x>
39. Zhang Q, Itagaki K, Hauser CJ. Mitochondrial DNA is released by shock and activates neutrophils via p38 map kinase. *Shock*. 2010;34(1):55–59. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181cd8c08>
40. Otandault A, Anker P, Al Amir Dache Z, Guillaumon V, Meddeb R, Pastor B, et al. Recent advances in circulating nucleic acids in oncology. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):374–384. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz031>
41. Sanchez C, Snyder MW, Tanos R, Shendure J, Thierry AR. New insights into structural features and optimal detection of circulating tumor DNA determined by single-strand DNA analysis. *NPJ Genom Med*. 2018 Nov 23;3:31. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0069-0>
42. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet*. 2019 Feb;20(2):71–88. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0071-5>
43. Zhu Y, Zhang H, Chen N, Hao J, Jin H, Ma X. Diagnostic value of various liquid biopsy methods for pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(3):e18581. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018581>
44. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif*. 2019 Mar 18;17:100087. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2019.100087>
45. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Oberhofer A, Holdenrieder S. The rising tide of cell-free DNA profiling: From snapshot to temporal genome analysis. *Laboratoriums Medizin*. 2022. <https://doi.org/10.1515/labmed-2022-0030>
46. Keup C, Suryaprakash V, Hauch S, Storbeck M, Hahn P, Sprenger-Haussels M, et al. Integrative statistical analyses of multiple liquid biopsy analytes in metastatic breast cancer. *Genome Med*. 2021 May 17;13(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00902-1>
47. Keup C, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Combinatorial power of cfDNA, CTCs and EVs in oncology. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 31;12(4):870. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040870>
48. Neuberger EWI, Hillen B, Mayr K, Simon P, Krämer-Albers EM, Brahmer A. Kinetics and topology of DNA associated with circulating extracellular vesicles released during exercise. *Genes (Basel)*. 2021 Apr 2;12(4):522. <https://doi.org/10.3390/genes12040522>
49. Cisneros-Villanueva M, Hidalgo-Pérez L, Rios-Romero M, Cedro-Tanda A, Ruiz-Villavicencio CA, Page K, et al. Cell-free DNA analysis in current cancer clinical trials: a review. *Br J Cancer*. 2022 Feb;126(3):391–400. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01696-0>
50. Keserű JS, Soltész B, Lukács J, Márton É, Szilágyi-Bónizs M, Penyige A, et al. Detection of cell-free, exosomal and whole blood mitochondrial DNA copy number in plasma or whole blood of patients with serous epithelial ovarian cancer. *J Biotechnol*. 2019 Jun 10;298:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.015>
51. Castellani CA, Longchamps RJ, Sun J, Guallar E, Arking DE. Thinking outside the nucleus: Mitochondrial DNA copy number in health and disease. *Mitochondrion*. 2020 Jul;53:214–223. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.06.004>
52. Lin YH, Lim SN, Chen CY, Chi HC, Yeh CT, Lin WR. Functional role of mitochondrial DNA in cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 31;23(3):1659. <https://doi.org/10.3390/ijms23031659>
53. Gammage PA, Frezza C. Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome? *BMC Biol*. 2019 Jul 8;17(1):53. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0668-y>

54. Lam ET, Bracci PM, Holly EA, Chu C, Poon A, Wan E, et al. Mitochondrial DNA sequence variation and risk of pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2012 Feb 1;72(3):686–695. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1682>
55. An Q, Hu Y, Li Q, Chen X, Huang J, Pellegrini M, et al. The size of cell-free mitochondrial DNA in blood is inversely correlated with tumor burden in cancer patients. *Precis Clin Med.* 2019 Sep;2(3):131–139. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbz014>
56. Silagy M, Pes O, Marton E, Boogli G, Soltes B, Keser J, et al. Circulating cell-free nucleic acids: key characteristics and clinical applications. 2020;21(18):6827. <https://doi.org/10.3390/ijms21186827>
57. Yue P, Jing S, Liu L, Ma F, Zhang Y, Wang C, et al. Association between mitochondrial DNA copy number and cardiovascular disease: current evidence based on a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Nov 7;13(11):e0206003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206003>
58. Dabravolski SA, Khotina VA, Sukhorukov VN, Kalmykov VA, Mikhaleva LM, Orekhov AN. The role of mitochondrial DNA mutations in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 16;23(2):952. <https://doi.org/10.3390/ijms23020952>
59. Tuchalska-Czuroń J, Lenart J, Augustyniak J, Durlik M. Is mitochondrial DNA copy number a good prognostic marker in resectable pancreatic cancer? *Pancreatol.* 2019 Jan;19(1):73–79. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.009>
60. Gentiluomo M, Katzke VA, Kaaks R, Tjønneland A, Severi G, Perduca V, et al. Mitochondrial DNA copy-number variation and pancreatic cancer risk in the prospective EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Mar;29(3):681–686. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0868>
61. Moro L. Mitochondrial DNA and mitomir variations in pancreatic cancer: potential diagnostic and prognostic biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 7;22(18):9692. <https://doi.org/10.3390/ijms22189692>
62. Randeu H, Bronkhorst AJ, Mayer Z, Oberhofer A, Polatoglou E, Heinemann V, et al. Preanalytical variables in the analysis of mitochondrial DNA in whole blood and plasma from pancreatic cancer patients. *Diagnostics (Basel).* 2022 Aug 6;12(8):1905. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081905>
63. Bernal-Tirapó J, Bayo Jiménez MT, Yuste-García P, Cordova I, Peñas A, García-Borda FJ, et al. Evaluation of mitochondrial function in blood samples shows distinct patterns in subjects with thyroid carcinoma from those with hyperplasia. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 29;24(7):6453. <https://doi.org/10.3390/ijms24076453>
64. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, Esch T, Anders M, Raboch J, et al. Independent and sensory human mitochondrial functions reflecting symbiotic evolution. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jun 14;13:1130197. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1130197>
65. Singh A, Faccenda D, Campanella M. Pharmacological advances in mitochondrial therapy. *EBioMedicine.* 2021 Mar;65:103244. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103244>
66. Catalán M, Olmedo I, Faúndez J, Jara JA. Medicinal chemistry targeting mitochondria: from new vehicles and pharmacophore groups to old drugs with mitochondrial activity. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 18;21(22):8684. <https://doi.org/10.3390/ijms21228684>
67. Xu J, Shamul JG, Kwizera EA, He X. Recent advancements in mitochondria-targeted nanoparticle drug delivery for cancer therapy. *Nanomaterials (Basel).* 2022 Feb 23;12(5):743. <https://doi.org/10.3390/nano12050743>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID: Y-6275-2018

Нескубина Ирина Валерьевна ✉ – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Ильченко Сергей Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

Information about authors:

Oleg I. Kit – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of RAS, General Director of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, Researcher ID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID: Y-6275-2018

Irina V. Neskubina ✉ – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Sergey A. Ilchenko – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist doctor at the Abdominal Oncology Department No. 1, Deputy CEO for Educational Activities, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986, Scopus Author ID: 57201300417

Участие авторов:

Кит О. И. – научное редактирование;

Франциянц Е. М. – написание текста, анализ и интерпретация данных;

Шихлярова А. И. – научное редактирование, обоснование рукописи;

Нескубина И. В. – техническое редактирование, оформление библиографии;

Ильченко С. А. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific editing;

Frantsiyants E. M. – text writing, data analysis and interpretation;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing, justification of the manuscript;

Neskubina I. V. – technical editing, bibliography design;

Ilchenko S. A. – verification of critical intellectual content.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



РАДИОМИКА И РАДИОГЕНОМИКА ПРИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЕ

А. Д. Смирнова¹, Г. Г. Кармазановский^{1,2✉}, Е. В. Кондратьев¹, Н. А. Карельская¹,
В. Н. Галкин³, А. Ю. Попов¹, Б. Н. Гурминов¹, Д. В. Калинин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского, г. Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина, г. Москва, Российская Федерация

✉ karmazanovsky@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Аналитический обзор и анализ литературы, посвященной текстурному анализу компьютерных (КТ) и магнитно-резонансных томограмм (МРТ) в неинвазивной диагностике внутрипеченочной холангиокарциномы (ВПХК) и корреляции с молекулярно-генетическими особенностями и иммунофенотипом опухоли.

Материалы и методы. Проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций в информационно-аналитических системах PubMed, Scopus за 2012–2022 гг. по ключевым словам: «mri» (МРТ), «radiomics» (радиомика), «texture analysis» (текстурный анализ), «radiogenomics» (радиогеномика), «intrahepatic cholangiocarcinoma» (внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак), «molecular» (молекулярная). После исключения исследований, посвященных техническим аспектам радиомики и описанию отдельных клинических наблюдений, для анализа было отобрано 49 статей.

Результаты. Представленный обзор продемонстрировал широкие возможности и перспективы применения текстурного анализа КТ и МРТ при изучении холангиоцеллюлярного рака, в том числе получены первые результаты в исследовании молекулярных особенностей (сигнатур) этой опухоли. Показана корреляция текстурных характеристик с экспрессией генов иммунотерапевтических мишеней KRAS/NRAS/BRAF, а также мутации *IDH1/2*. Показатели текстурного анализа были преобладающим независимым предиктором микроваскулярной инвазии, который был основным независимым фактором риска послеоперационного рецидива.

Заключение. Применение текстурного анализа, безусловно, демонстрирует перспективные возможности как в неинвазивной оценке степени гистологической дифференцировки ВПХК, так и в дифференциальной диагностике с гепатоцеллюлярной карциномой и метастазами и требует дальнейшего изучения для систематизации и стандартизации полученных данных.

Ключевые слова:

холангиоцеллюлярный рак, текстурный анализ, радиомика, радиогеномика, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография

Для цитирования: Смирнова А. Д., Кармазановский Г. Г., Кондратьев Е. В., Карельская Н. А., Галкин В. Н., Попов А. Ю., Гурминов Б. Н., Калинин Д. В. Радиомика и радиогеномика при внутрипеченочной холангиокарциноме. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 54–69. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-5> EDN: TLBFTQ

Для корреспонденции: Кармазановский Григорий Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделением лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27
E-mail: karmazanovsky@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, Author ID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 12.12.2023; одобрена после рецензирования 05.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

© Смирнова А. Д., Кармазановский Г. Г., Кондратьев Е. В., Карельская Н. А., Галкин В. Н., Попов А. Ю., Гурминов Б. Н., Калинин Д. В., 2024

RADIOMICS AND RADIOGENOMICS IN INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA

A. D. Smirnova¹, G. G. Karmazanovsky^{1,2✉}, E. V. Kondratyev¹, N. A. Karelskaya¹, V. N. Galkin³, A. Yu. Popov¹,
B. N. Gurmikov¹, D. V. Kalinin¹

¹ A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

✉ karmazanovsky@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. Analytical review and analysis of available literature on texture analysis of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in noninvasive diagnosis of ICC and correlation with molecular genetic features and tumor immunophenotype.

Materials and methods. The scientific publications and clinical guidelines in the information-analytical systems PubMed, Scopus for 2012–2022 were carried out using the keywords: "mri", "radiomics", "texture analysis", "radiogenomics", "intrahepatic cholangiocarcinoma", "molecular". 49 articles were selected for analysis after excluding studies dealing with technical aspects of radiomics and describing individual clinical observations.

Results. The presented review demonstrated the broad possibilities and prospects of application of CT and MRI texture analysis in the study of cholangiocellular cancer, including the first results in the study of molecular features (signatures) of this tumor. Correlation of texture features with the expression of immunotherapy target genes KRAS/NRAS/BRAF as well as *IDH1/2* mutation was shown. Texture scores were the predominant independent predictor of microvascular invasion, which was a major independent risk factor for postoperative recurrence.

Conclusion. The use of texture analysis undoubtedly demonstrates promising possibilities both in noninvasive assessment of the HCC histological differentiation grade, as well as in differential diagnosis with hepatocellular carcinoma, metastases, and requires further study for systematization and standardization of the obtained data.

Keywords:

cholangiocarcinoma, texture analysis, radiomics, radiogenomics, MRI, CT

For citation: Smirnova A. D., Karmazanovsky G. G., Kondratyev E. V., Karelskaya N. A., Galkin V. N., Popov A. Yu., Gurmikov B. N., Kalinin D. V. Radiomics and radiogenomics in intrahepatic cholangiocarcinoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(1): 54–69. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-5> EDN: TLBFTQ

For correspondence: Grigory G. Karmazanovsky – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician RAS, Head of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation
E-mail: karmazanovsky@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, Author ID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 12.12.2023; approved after reviewing 05.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХК) – агрессивная злокачественная опухоль с высокой летальностью и высоким риском рецидива заболевания после радикального хирургического лечения [1, 2].

ВПХК представляет собой злокачественное новообразование, исходящее из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, является второй по распространенности первичной опухолью печени (3 % от всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)), составляет 5–30 % от опухолей печени и менее 2 % от всех злокачественных заболеваний. В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости именно данной формы холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) [3]. В отличие от других форм ВПХК отличается бессимптомным течением, и это обуславливает позднее обращение пациентов. Резектабельными являются только около 20 % опухолей на момент выявления [4, 5]. Кроме того, неудовлетворительными являются отдаленные результаты хирургического лечения. Опубликованы исследования о 5-летней общей выживаемости до 40 % в случае резекции печени без удаления регионарных лимфатических узлов [5].

Цель данного исследования: аналитический обзор и анализ литературы, посвященной текстурному анализу компьютерных (КТ) и магнитно-резонансных томограмм (МРТ) в неинвазивной диагностике ВПХК и корреляции с молекулярно-генетическими особенностями и иммунофенотипом опухоли.

Молекулярно-генетические аспекты холангиоканцерогенеза

В патогенезе ВПХК исследуются механизмы, связанные с генетическими нарушениями, в частности влиянием различных хромосомных aberrаций (дупликации, делеции, амплификации), генетических и эпигенетических нарушений в генах-супрессорах и онкогенах.

Одной из часто определяемых и наиболее изученных мутаций при различных опухолях является мутация гена *KRAS*. Частота встречаемости этой мутации при ВПХК по данным Chang Y. и соавт. (2014) колеблется от 9 до 24 % [6].

В канцерогенезе различных злокачественных опухолей, в том числе и холангиокарциномы, участвуют также мутации других генов, в частности, мутации генов *MET*, *PIK 3CA*, *ERBB2*, *EGFR*, *FGFR* [7]. Аномальная активация *MET* при ВПХК ассоциирована с неудовлетворительным прогнозом, вызывает рост опухоли, образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и метастазирование [7]. В исследовании Sh.-Ch. Wang и соавт. (2017) мутация гена *MET* была прогностическим фактором неблагоприятного исхода

с меньшей продолжительностью безрецидивной выживаемости. *MET*-гиперэкспрессия была обнаружена в 10 (11,90 %) случаях из 84 ВПХК и связана с большим размером опухоли (более 5 см) и сниженным уровнем общей выживаемости [8].

Рецептор фактора роста гепатоцитов (*HGF*) представляет собой тирозинкиназный рецептор, гиперэкспрессия которого определяется в 12–58 % опухолей (ВПХК). Лиганд *HGF* индуцирует *MET*-киназу и запускает ряд процессов, ответственных за инвазивный рост опухоли [9]. Наличие большого количества рецепторов *HER2* на поверхности раковой клетки приводит к нарушению регуляции роста клеток. Опухоли быстрее растут, более агрессивны и меньше подвержены воздействию химио- и гормональной терапии [9].

Онкомаркер углеводного антигена 19–9 (CA 19–9) можно оценивать при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы и желчных протоков, а также при доброкачественном холестазе. Уровень CA 19–9 в сыворотке крови более 100 Ед/мл (в норме < 40 Ед/мл) имеет чувствительность 75 % и специфичность 80 % при выявлении пациентов с первичным склерозирующим холангитом и холангиокарциномой [10].

Мутации гена *IDH* усиливают образование 2-гидроксиглутарата (2-HG) из α -кетоглутарата, что ассоциировано с более высоким метилированием ДНК и, в свою очередь, способствует клеточной пролиферации, инвазии и неоангиогенезу [11]. Доказана корреляционная связь соматических мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* с возникновением ВПХК и встречается с частотой 28 % [7]. В работе Ma X. и соавт. (2020) однофакторный и многофакторный анализы показали, что случаи коммутации *IDH1/2* значительно улучшили прогноз по сравнению со случаями дикого типа *IDH1/2* с точки зрения безрецидивной ($p = 0,006$) и общей ($p = 0,031$) выживаемости в когорте пациентов с ВПХК. Дальнейший многофакторный анализ подтвердил, что мутация *IDH1/2* была благоприятным независимым предиктором безрецидивной выживаемости [12].

Морфологические особенности ВПХК

Выделяют три макроскопически различных типа ХЦР согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2019):

1. склерозирующий (скиррозный) – чаще развивается во внепеченочных желчных протоках, характеризуется сложностью верификации и низкой резектабельностью;
2. нодулярный – чаще развивается при внутрипеченочной локализации, характеризуется высокими инвазирующими свойствами и низкой резектабельностью;

3. папиллярный – характеризуется ранней манифестацией и высокой резектабельностью.

Оценка степени злокачественности первичных образований печени основана на ядерном полиморфизме, что является субъективной оценкой и зависит от степени подготовленности исследователя. В настоящее время иммуногистохимическое исследование опухолей (в частности применение антител, четко контурирующих цитоплазматическую мембрану) позволяет свести к минимуму степень субъективизма при оценке площади ядер опухолевых клеток, надежно определять ядерно-цитоплазматическое отношение [13].

Дифференциальная гистогенетическая диагностика первичных карцином печени является сложной задачей. Решающее значение в ее разрешении принадлежит иммуногистохимическим исследованиям. Для гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) характерна экспрессия гепатоцитарного антигена (HepParl) [4].

В структуре холангиокарциномы позитивные к HepParl мембраны гепатоцитов располагались лишь в очагах атипической гиперплазии и аденоматоидных участках вне предела опухолевых комплексов, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности этого маркера. Вторым важным антигеном, выявляемым при ГЦК, является секреция альфа-фетопротеина. Наличие альфа-фетопротеина в клетках опухолевых комплексов является уникальной характеристикой ГЦК. Другие опухоли, в частности ХЦР, метастазирующие в печень, рак толстой кишки практически не экспрессируют этот маркер. Опухоли печени, позитивные к гепатоцитарному антигену и альфа-фетопротеину, следует определять как ГЦК [11].

Методы лечения ВПХК

Рекомендации обществ RUSSCO, ESMO и NCCN указывают на то, что наиболее эффективным методом лечения при холангиокарциноме является резекция печени с отрицательными краями (R0) [14].

По рекомендации NCCN рекомендуется наблюдение или системная терапия (с гемцитабином в качестве предпочтительного препарата) как при внутрипеченочных, так и внепеченочных холангиокарциномах после резекции печени с отрицательными краями [3, 11].

При положительном крае резекции ВПХК и метастазировании в лимфатические узлы варианты терапии включают следующее [3]:

1. химиолучевая терапия на основе фторпиримидина;
2. химиотерапия на основе фторпиримидина с последующей химиолучевой терапией на основе фторпиримидина;

3. химиолучевая терапия на основе фторпиримидина с последующей химиотерапией на основе фторпиримидина.

Препараты делятся условно на две группы. Первая группа вызывает ингибирование *FGFR*, нарушает пролиферацию, выживаемость, миграцию и ангиогенез опухолевых клеток. Данные препараты показаны при неоперабельной, местно-распространенной или метастатической ВПХК у пациентов, имеющих слияние генов рецептора фактора роста фибробластов 2 (*FGFR2*) или другие перестройки [15]. Вторая группа препаратов – это ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 1-го типа (*IDH1*), которые специфически ингибируют мутированную форму *IDH1* в цитоплазме, что блокирует образование онкометаболита 2-гидроксиглутарата (2HG). Это может приводить как к индукции клеточной дифференцировки, так и к ингибированию клеточной пролиферации в опухолевых клетках, экспрессирующих *IDH1*. Показан при местно-распространенной или метастатической холангиокарциноме у ранее лечившихся взрослых с мутацией *IDH1* [12, 15].

Если препараты первой линии неэффективны, необходимо переходить на следующую линию терапии. Таргетные препараты доступны в качестве терапии второй линии при холангиокарциноме со специфическими драйверными мутациями, включая селективные ингибиторы рецептора фактора роста фибробластов 2 (*FGFR2*) для лечения распространенной холангиокарциномы, несущей слияние или перегруппировку гена *FGFR2* и ингибитор изоцитратдегидрогеназы 1 для холангиокарциномы с мутацией *IDH1* [11, 15].

Роль КТ и МРТ в диагностике ВПХК

Лучевые методы исследования, такие как мультиспиральная КТ с внутривенным контрастированием, МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных препаратов с последующей морфологической верификацией выявленных очаговых образований, играют решающую роль при диагностике ВПХК, а также в ее дифференциальной диагностике с другими очаговыми поражениями печени [2, 16].

На нативных томограммах ВПХК может выглядеть как гиподенсное образование с неровными контурами. Диагностическая ценность КТ увеличивается с применением внутривенного контрастирования, которое позволяет оценить особенности васкуляризации опухоли в различные фазы исследования (артериальная, венозная и отсроченная), наличие инвазии магистральных сосудов и уровень обструкции желчевыводящих путей [16].

Для ВПХК характерны такие признаки, как периферическое кольцевидное контрастное усиление

и постепенное слабое накопление контрастного препарата к центру в артериальную, венозную фазы с максимальным заполнением объема образования в отсроченную фазу за счет значительного фиброзного компонента в структуре опухолевого узла [2, 17].

Ретракция капсулы печени – своеобразный, но не типичный томографический признак ВПХК. По нашим неопубликованным данным 2018 г., представленным на конгрессе международного сообщества хирургов гепатологов (IASGO) в Москве, ретракция капсулы печени наблюдалась в 74 % случаев ВПХК, в 25 % ГЦР и в 20 % метастатического поражения печени [2, 17].

При ВПХК наблюдается инвазия ветвей воротной вены или, реже, печеночных вен, однако в отличие от ГЦК, холангиокарцинома в редких случаях образует опухолевый тромб [18]. Долевая или сегментарная атрофия печени обычно связана с сосудистой инвазией [2, 18]. Внутрипротоковая инвазия проявляется в виде участков утолщения стенки протока или перидуктальной паренхимы с измененным калибром пораженного протока. Обычно наблюдается некоторое проксимальное (т.е. периферическое) расширение желчных протоков [18].

Предоперационная оценка регионарных лимфатических узлов при помощи лучевых методов диагностики (их структура, размеры) имеет важное значение, так как в сочетании с хирургической резекцией возможна регионарная лимфаденэктомия. В исследовании Nanashima A. и соавт. (2010) изучались как размер (более 10 мм), так и внутренняя структура (гетерогенно увеличенная) лимфатических узлов с использованием КТ с контрастированием для диагностики метастазов в регионарные лимфатические узлы [19]. Исследования показали, что размер узла, превышающий 10 мм, лишь незначительно увеличивал PPV (положительные прогностические значения) до 31 %. Для того, чтобы предоперационный фактор повлиял на выбор хирургического вмешательства, необходим показатель PPV, превышающий 50 %, и это было достигнуто только тогда, когда лимфатические узлы увеличились более чем 18 мм в диаметре по короткой оси [19, 20].

В другом исследовании определили, что лимфатический узел считался метастатическим, когда его переднезадний размер составлял 10 мм или более, также присутствовало кольцевидное или гетерогенное увеличение, PPV составил 86 % [21].

Spolverato G. и соавт. (2016) не исключали возможность того, что микроскопические метастазы в лимфатических узлах не удастся обнаружить с помощью КТ. Однако, вероятно, это не единственный фактор, ограничивающий диагностическую способность данного метода лучевой диагностики, поскольку два из шести лимфатических узлов размером более 20 мм

не содержали метастатических очагов. Увеличение узлов при раке желчных путей может быть реактивным и не указывать на наличие метастазов [22].

Несмотря на высокую информативность КТ в диагностике ВПХК, недостатком метода является ограничение в оценке распространенности опухоли, что может быть обусловлено особенностями роста опухоли. МРТ с применением гепатоспецифических контрастных препаратов (гадоксетовая кислота) является наиболее информативным методом в диагностике ВПХК. Использование МР-изображений с контрастированием позволяет проводить дифференциальную диагностику ГЦР и ВПХК [13]. Протокол визуализации, как правило, включает в себя T1- и T2-взвешенные изображения, DWI, а также T1-взвешенные изображения с контрастированием, в том числе с выполнением гепатоспецифической фазы [2, 13].

Гадоксетовая кислота используется для дифференциальной диагностики и оценки распространенности холангиокарциномы [2, 17]. Большинство первичных опухолей гепатоцитов получают преимущественное кровоснабжение из печеночных артерий, тогда как здоровая паренхима печени получает большую часть кровоснабжения из воротной вены [23]. Это различие отражается на характере усиления внутripеченочных опухолей и помогает отличить первичные опухоли гепатоцитов от фоновой паренхимы, а также дифференцировать подтипы внутripеченочных опухолей. Классическим примером этого является дифференциальные значения контрастного усиления ГЦК по сравнению с ВПХК. В отличие от первичных гепатоцитарных опухолей, внутripеченочные билиарные опухоли часто остаются гипоинтенсивными в центре (с усилением обода или без него) относительно паренхимы печени в артериальной и портальной венозной фазах, усиливаясь наиболее заметно в отсроченной фазе, что отражает их десмопластическую природу [2, 23]. Степень десмоплазии при ВПХК не только различна, но также имеет прогностическое значение [23]. В частности, ВПХК с наличием гипоинтенсивного МР-сигнала в артериальной фазе с большей вероятностью демонстрируют лимфатическую, периневральную и желчную инвазию, что является неблагоприятным прогностическим фактором развития раннего рецидива в послеоперационном периоде [24]. В некоторых исследованиях определяли способы прогнозирования микрососудистой инвазии с помощью МРТ с применением гадоксетовой кислоты [25]. Увеличение площади гиперинтенсивного ободка опухоли в артериальной фазе указывало на инвазивный рост при отсутствии капсулы, возникновение микрососудистой инвазии и быстрый рост с центральным некрозом. В исследовании Zhang L. и соавт. (2020) значения частоты увеличения пло-

щади гиперинтенсивного ободка и перитуморального повышения интенсивности паренхимы печени в артериальной фазе были выше в группе с наличием микроваскулярной инвазии, чем в группе без нее, разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Это явление связано с тем, что закрытие воротной вены или ее ветвей приводит к ауторегуляторному увеличению кровоснабжения печеночных артерий, что вызывает преходящее усиление артериального кровотока пораженного сегмента или доли, также известное как «транзиторная разница интенсивности печеночной артерии, THID» [26]. ВПХК в зависимости от наличия участков фиброза, некроза и муцина, как правило, имеет гипоинтенсивный МР-сигнал на T1-взвешенных, а также слабогиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях. На изображениях DWI ВПХК имеет ограничение диффузии по периферии и гипоинтенсивный МР-сигнал в центральной зоне образования [26]. DWI с высоким значением b-фактора может помочь в дифференциации ВПХК и ГЦР, однако холангиокарцинома может имитировать ГЦК и их дифференциация возможна только при гистологическом исследовании патологических тканей. Бифенотипический вариант ГЦК представляет собой группу редких первичных злокачественных новообразований печени с промежуточной морфологией, содержащих элементы, происходящие как из гепатоцитов, так и из холангиоцитов. За счет этого семиотика таких смешанных образований имеет признаки как ГЦР, так и ХЦР [27].

Полученные с помощью вышеперечисленных методов визуализации цифровые изображения опухоли отражают ее анатомические и функциональные изменения. Однако большая часть этих данных в значительной степени неспецифична и недостаточно информативна, не позволяет определить степень злокачественности новообразования и другие показатели, которые во многом влияют на прогноз заболевания и возможности комбинированной терапии [11, 27]. Использование новых методик анализа диагностических изображений, таких как искусственный интеллект, текстурный анализ, позволяет более глубоко изучить структуру новообразований по полученным данным неинвазивных методик КТ, МРТ, ультразвуковое исследование (УЗИ).

Радиомика

В последнее время бурно развивается новое направление углубленного анализа цифровых изображений – радиомика. Годовой прирост числа опубликованных работ на эту тему составляет 177,8 % ($p < 0,001$) [28].

Концепция радиомики впервые была предложена в 2012 г. [29]. Она включает в себя высокопроизво-

дительное извлечение, анализ и интерпретацию количественных признаков из медицинских изображений [29]. Анализ текстур (текстурный анализ) изображений является частью радиомики и обеспечивает объективную количественную оценку неоднородной структуры опухоли путем распределения и взаимосвязи уровней пикселей или вокселей серого цвета в изображении [28, 29]. Учитывая неинвазивность радиомики, использование данного метода в будущем может позволить резко сократить потребность в инвазивных исследованиях, в том числе в биопсии, в процессе диагностики новообразований и принятия решений о тактике лечения. Внедрение в диагностический процесс радиомики может наделять методы визуализации новыми возможностями, и позволит проводить так называемую «виртуальную биопсию» [30].

Цель радиомики и текстурного анализа – построение стандартизированных прогностических моделей с выбранными функциями для определения клинических результатов [30]. С помощью извлеченных методом текстурного анализа из изображений параметров можно проводить оценку внутриопухолевой гетерогенности на гистологическом уровне.

Среди опубликованных работ можно выделить несколько основных направлений использования радиомики при КТ-исследовании ВПХК:

1. прогнозирование метастазирования в лимфатические узлы;
2. прогнозирование рецидива у пациентов в послеоперационном периоде;
3. прогнозирование микрососудистой инвазии;
4. дифференциальная диагностика ВПХК.

Прогнозирование метастазирования в лимфатические узлы

Метастазирование в лимфатические узлы в значительной степени связано с неудовлетворительным прогнозом у пациентов с ВПХК. Гистологический метод исследования является золотым стандартом определения состояния лимфатических узлов, но эта стратегия доступна только в послеоперационном периоде [31].

Разработка и валидация радиомической модели для предоперационного прогнозирования метастазирования в лимфатические узлы при ВПХК, основанной на возможности радиомического подхода к оценке состояния лимфатических узлов у пациентов с ВПХК, может облегчить принятие клинических решений и определить подгруппу пациентов, которым операция принесет наибольшую пользу [31].

В исследовании Zhang S. и соавт. (2022) были извлечены КТ-изображения в артериальную фазу для разработки радиомической модели и прогнозирова-

ния метастазирования в лимфатические узлы. Однако в этом исследовании были извлечены особенности только из изображений КТ артериальной фазы, и модель была построена на данных из одного центра и не была подтверждена ни в одной внешней когорте [32].

В исследовании Zhan P. и соавт. (2023) исследователи разработали радиомическую модель на основе КТ для предоперационного прогнозирования метастазирования в лимфатические узлы при ВПХЦР. Диаметр короткой оси показал статистически значимую корреляцию с 28 характеристиками текстуры: $r > 0,7$ ($p < 0,001$): 45dgr_RLNonUni ($r = 0,87$), Vertl_RLNonUni ($r = 0,86$), 45dgr_GLevNonU ($r = 0,86$), Horzl_GLevNonU ($r = 0,86$), S(4,0) Entropy ($r = 0,80$), WavEnLL_s-2 ($r = 0,72$), S (1,0) SumEntrp ($r = 0,70$). Авторы отметили способность радиомической модели прогнозировать метастазирование в лимфатические узлы у пациентов с ВПХЦР (AUC 0,981) [21].

Liang W. и соавт. (2018) извлекли особенности изображения из MPT с контрастным усилением, и использовали классификацию данных методом опорных векторов (Support Vector Machine – SVM) для построения модели прогнозирования после фильтрации радиомикрофизических признаков. При объединении показателей SVM и два признака (уровень CA19–9 и данные MPT изображений) для построения комбинированной номограммы, как кривая ROC, так и кривая изменений показали, что построенная модель обладает достойной производительностью. Для построения модели SVM были выбраны пять признаков с наивысшим рейтингом mRMR. Выбранными признаками были HLH_GLCM_maxpr, LLH_GLCM_sosvh, HLL_GLCM_corm, LLL_GLCM_denth и HLL_GLSZM_LGZE. Среди пяти признаков три признака: HLH_GLCM_maxpr, LLL_GLCM_denth и HLL_GLSZM_LGZE показали значительную корреляцию с фактическим состоянием лимфатических узлов и значительную разницу между пациентами с метастатическим поражением лимфатических узлов и без него в тренировочной группе ($p < 0,05$). Комбинированная номограмма превзошла модель SVM как в обучающей, так и в валидационной группах (обучающая группа: 0,842 против 0,788; группа валидации: 0,870 против 0,787). Таким образом предлагаемый неинвазивный метод прогнозирования состояния лимфатических узлов может являться потенциальным инструментом предоперационной оценки в клинической практике [33].

Прогнозирование рецидива у пациентов в послеоперационном периоде

Качественные и количественные характеристики изображений имеют прогностическую ценность для определения времени послеоперационного реци-

дива ВПХК [34]. Но надежное выявление пациентов с высоким риском развития рецидива образования остается сложной задачей, затрудняя процесс принятия решений о персонализированном лечении пациентов с ВПХК. Существующие прогностические модели, построенные на основе клинических характеристик, ограничены низкой точностью и не могут быть широко использованы [34]. Это побудило клиницистов искать новые безопасные и эффективные методы выявления пациентов с высоким риском развития рецидива ВПХК.

Liang W. и соавт. (2018) построили модель, которая сочетает в себе возможности радиомики и клиническую стадию для прогнозирования раннего рецидива у пациентов с ВПХК, перенесших частичную гепатэктомию. В общей сложности 467 текстурных признака были извлечены из изображений артериальной фазы на MPT для каждого пациента. Из этих особенностей текстуры 98 признаков не показали существенной линейной внутренней корреляции. Радиомическая модель была разработана с использованием девяти признаков, все из которых были извлечены из разложенных изображений (которые были разложены с помощью трехмерного вейвлет-преобразования). Можно предположить, что вейвлет-преобразование является многомасштабным аналитическим методом, который может быть использован для дальнейшего изучения гетерогенности опухоли во многих масштабах. Вейвлет-характеристики также могут иметь глубинные ассоциации с патофизиологией и морфологией опухоли, которые не могут быть зафиксированы низкоуровневыми рентгенологическими характеристиками или визуальным осмотром клиницистами. Это первое исследование, в котором функции MPT использовались для прогнозирования рецидива образования при ВПХК, была подтверждена ценность этой модели для клинического применения (AUC 0,90). Несмотря на подтверждение клинической значимости данного исследования, оно имело ряд ограничений. Во-первых, вследствие плохой согласованности диффузионно-взвешенных изображений с различными значениями b за длительный интервал времени. Во-вторых, молекулярные маркеры, тесно коррелирующие с прогнозом ВПХК, не изучались из-за ограниченных условий эксперимента [33].

В исследовании Chu H. и соавт. (2021) для прогнозирования рецидива опухоли были разработаны радиомические модели, основанные на клинических факторах. Для прогнозирования раннего рецидива комбинированная радиомически-клиническая модель внутриопухолевой области с 5 мм перитуморальной областью показала наивысшую эффективность (AUC 0,805). Для прогнозирования позднего рецидива радиомическая модель внутриопухолевой

области размером 5 мм имела оптимальные показатели с AUC 0,735. Оценка на основе клинических факторов показала более низкие показатели с AUC 0,598. Как для прогнозирования ранних, так и поздних рецидивов все оптимальные модели были построены с использованием радиомических признаков внутриопухолевой и перитуморальной областей [34].

Zhu Y. и соавт. (2021) оценили способность радиомики на основе КТ для прогнозирования раннего рецидива ВПХК до и после операции и разработали радиомические модели прогнозирования. Были ретроспективно проанализированы клиничко-патологические характеристики, КТ-изображения с контрастным усилением и радиомические особенности 125 пациентов с IMCC (35 с ранним рецидивом и 90 с неранним рецидивом). Из 348 выделенных радиомических признаков на КТ-изображениях в артериальной и портальной фазах для последующего анализа были рассмотрены 20 наиболее стабильных признаков (15 признаков первого порядка и 5 текстурных признаков второго порядка, относящиеся к GLCM, NGTDM). Все характеристики текстуры показали превосходное соответствие с коэффициентами внутриклассовой корреляции $\geq 0,80$ [35].

Вышеупомянутые исследования по созданию обобщенной радиомической модели ВПХК продемонстрировали, что многоцентровый ретроспективный анализ должен проводиться в будущем для получения более высокого уровня доказательности.

Прогнозирование микрососудистой инвазии

Микрососудистая инвазия является негативным прогностическим фактором риска для прогноза у пациентов, перенесших радикальную резекцию печени при ВПХК [36]. Клиническая микрососудистая инвазия в основном выявляется с помощью гистологического исследования образования. Однако из-за гетерогенности опухоли и ошибки отбора проб результаты предоперационной биопсии могут быть ненадежными. Радиомический подход устраняет эту проблему, позволяя извлекать признаки по всей опухоли и вокруг нее.

Лишь в немногих исследованиях было изучено предоперационное прогнозирование микрососудистой инвазии.

Исследование Zhou Y. и соавт. (2021) показало, что значение на ИКД-картах было независимым фактором микроваскулярной инвазии с AUC 0,782 [36].

Qian X. и соавт. (2022) выделили радиомические характеристики из шести последовательностей (DWI, T2WI-FS, T1WI, AP, PVP и DP) изображений, которые могут помочь предсказать состояние микроваскулярной инвазии у пациентов с ВПХК. Построение номограммы для прогнозирования микроваскулярной

инвазии (содержащей комбинированные рентгенологические характеристики, клинические особенности и особенности визуализации) имело AUC 0,953 для обучающей когорты и 0,861 для подтверждающей когорты, что еще больше улучшило прогностические показатели диагностики. Кроме того, в исследовании также сравнивались эффекты моделирования логистической регрессии (LR), и классификатора SVM соответственно [37].

Yang Y. и соавт. (2022) обнаружили, что неровный контур опухоли коррелировал с микроваскулярной инвазией в ВПХК [38], при этом этот результат был противоположен полученным результатам, представленным Qian X. и соавт. в исследовании, в котором не было достоверной корреляции между вышеперечисленными признаками [37]. Результаты были спорны, необходимы дополнительные исследования.

В исследовании Xu X. и соавт. (2019) разработана модель радиомики, основанная на исследованиях MPT с динамическим контрастированием для предоперационного прогнозирования микрососудистой инвазии у пациентов с ВПХК при помощи алгоритма LASSO регрессии воспроизводимых признаков. Значения радиомики, такие как показатели первого порядка: энтропия, среднее значение, энергия, а также показатели второго порядка (GLCM), функции вейвлета продемонстрировали оптимальную эффективность прогнозирования микроваскулярной инвазии при ХЦР как в обучающей (AUC = 0,873), так и в контрольной выборках (AUC = 0,850). Также было выявлено, что вейвлет-функции (Wavelet_HHH_ngtdm_business и Wavelet_HLH_ngtdm_complexity) были одним из наиболее важных компонентов для прогнозирования микроваскулярной инвазии [39].

В другом исследовании использовалось построение модели радиомики, объединяющей радиологические факторы и признаки радиомикродинамики для построения номограммы с AUC 0,886 для обучающего набора данных и 0,80 для тестового набора данных, достигая удовлетворительной производительности. Радиомическая модель была разработана с использованием девяти признаков, все из которых были извлечены из разложенных изображений (разложены с помощью трехмерного вейвлет-преобразования), в том числе High Grey-Level Run Emphasis (HGRE), Short Run Low Grey-Level Emphasis (SRLGE), Large Zone Low Grey-Level Emphasis (LZLGE), Grey-Level Variance (GLV), Run-Length Variance (RLV) [26].

Дифференциальная диагностика ВПХК

Роль радиомики в дифференциальной диагностике ВПХК с ГЦР была проанализирована в трех исследованиях. Радиомика показала хорошие резуль-

таты с AUC в пределах от 0,7 до 0,854. Большинство авторов применяли вейвлет-фильтрацию и фильтры Лапласа Гаусса. Фильтр Лапласа Гаусса сглаживает шум на изображениях и усиливает любые резкие изменения интенсивности, таким образом подчеркивая контуры на изображении. Вейвлет-фильтры применяются при текстурном анализе ВПХК и преобразовывают изображения с помощью матрицы сложных линейных или радиальных волн, что позволяет разделить и выделить высокочастотный или низкочастотный компоненты изображений [40–44].

Исследование Hennemige T. P. и соавт. было посвящено дифференциальной диагностике между ВПХК и доброкачественными заболеваниями (внутрипеченочный литиаз и абсцессы). Радиомические модели были извлечены из КТ изображений и имели высокие показатели AUC (более 0,800) как в обучающих, так и в проверочных наборах данных. Тем не менее, лучшие результаты были достигнуты, когда радиомическая модель была объединена с лабораторными и клиническими данными (CEA и CA 19–9, лихорадка), при этом значение AUC составило 0,879 [40].

Xu X. и соавт. (2022) разработали радиомическую модель на основе КТ-изображения, которая позволяет быстро отличить ГЦК от ВПХК, что может облегчить их дифференциальную диагностику в будущем. Из 841 выделенного признака у 211 пациентов для последующего анализа были отобраны 76 признаков (8 статистических данных первого порядка, 21 текстурный признак и 56 вейвлет-преобразований) с высокой воспроизводимостью. В радиомическую модель были интегрированы 43 выбранных текстурных признака с помощью логистической регрессии LASSO и была достигнута отличная диагностическая эффективность (AUC 0,847). Рассматривались показатели первого порядка ($n = 8$), GLDM ($n = 14$), GLRLM ($n = 8$), GLSZM ($n = 8$), NGTDM ($n = 5$) [41].

Некоторыми авторами сравнивались характеристики радиомической модели с комбинированной клинической, радиологической и рентгенологической моделью в пределах от 0,700 до 0,854. В двух исследованиях сравнивались характеристики радиомической модели в комбинации с клинической и радиологической моделью. Так, Banales J. M. и соавт. (2021) проводили исследования с моделью радиомики на основе МРТ, в результате которого получили увеличение AUC на 0,100 в дифференциальной диагностике ВПХЦР и ГЦР путем добавления таких критериев, как пол пациента и LI-RADS (AUC = 0,900, точность = 0,800). В предоперационном текстурном анализе из 460 радиомических показателей, полученных от 115 пациентов с образованиями печени, показатели первого порядка, такие как куртозис, энтропия

и среднее значение, показатели интенсивности уровня серого и текстуры, такие как Т-диапазон интенсивности, Т-медиана вейвлет-интенсивности, оказались наиболее статистически значимыми для постановки диагноза ВПХЦР [42]. Zhu H. и соавт. (2021) проводили исследования с моделью радиомики на основе КТ, в результате которого получили увеличение AUC на 0,140 путем добавления к лабораторным анализам пациентов таких критериев, как значение АФП (альфа-фетопротейна), наличия гепатита В и внутрипеченочного некроза (AUC = 0,942). В этом исследовании показано, что четыре признака текстуры статистически значимо различались между ВПХК и ГЦР, включая wavelet-HHH_GLSZM_SZNUN, original_shape_Flatness, wavelet-HLH_firstorder_Median и WAVELETL_GLSZM_SZNUN. Модель имела превосходные характеристики по сравнению как с клиническими, так и с радиометрическими моделями (AUC = 0,942) [43].

В исследовании Zhou Y. и соавт. (2021) предсказательная модель была построена путем объединения текстурных показателей нескольких серий КТ с контрастным усилением. В трех выборках (для обучения модели, для внутренней и внешней валидации) значения площади под кривой (AUC) полученной модели превосходили имеющиеся модели радиомики, построенные на монофазных КТ-изображениях. Номограмма, созданная в этом исследовании, продемонстрировала отличные прогностические значения благодаря независимой внешней валидации [36].

Радиогеномика

Изменения в экспрессии генов тесно связаны с некоторыми фенотипическими признаками опухоли, в том числе и ее видом на диагностических изображениях. Предпринята попытка использования радиомики для выявления некоторых генетических и иммуногистохимических признаков: Ki-67, VEGF и CK7 [44]. Этот подход представляет собой новую область, называемую радиогеномикой.

Радиогеномика – это методика, фокусирующаяся на установлении взаимосвязей между диагностическими изображениями и молекулярными маркерами. Достижения в области радиогеномики могут внести весомый вклад в принятие клинических решений за счет разработки предиктивных и прогностических алгоритмов подбора персонализированной терапии и неинвазивного наблюдения за заболеванием. Этот многообещающий подход имеет несколько преимуществ по сравнению с современными методами молекулярного профилирования. Последние требуют инвазивных процедур забора ткани, в которых отсутствуют временные и пространственные измерения, поскольку они предоставляют информацию в один момент времени, как правило,

из одного анатомического участка. Напротив, подход, основанный на использовании радиогеномики, может быть реализован в любой момент течения заболевания и в нескольких участках опухоли [10].

Разнообразие современных методов визуализации и доступ к изображениям высокого разрешения создают благоприятные условия для исследований в этом направлении. Banerjee S. и соавт. в многоцентровом исследовании использовали радиогеномику для прогнозирования метастазирования при раке печени. Была достигнута высокая эффективность исследования, несмотря на то что был произведен анализ только качественных характеристик изображений [45].

В своем исследовании Yang L. и соавт. (2018) обнаружили, что особенности радиомики колоректального рака на основе КТ были в значительной степени связаны с мутациями *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* [46].

Hoivik E. и соавт. (2021) использовали радиогеномику для интеграции предоперационной МРТ с гистологией и молекулярными биомаркерами для выявления агрессивных особенностей опухоли. Корреляция между количественными характеристиками опухоли и экспрессией генов также была показана при исследовании ВПХК. Некоторые текстурные характеристики опухоли были связаны со сверхэкспрессией некоторых маркеров гипоксии, таких как *VEGF* (67 %), *EGFR* (75 %) и *CD24*. Эти белки и другие маркеры гипоксии связаны с неоангиогенезом в структуре опухоли, который приводит к формированию аномального сосудистого русла, высокому интерстициальному давлению и гипоперфузии. Наблюдалась тенденция между уровнями экспрессии *VEGF*, *CD24* и сочетанием энтропии, корреляции и однородности ($R^2 = 0,68$, $p = 0,1$) [47]. Примечательно, что три обычных качественных признака коррелируют с экспрессией белка, включая различия между образованием и опухолью и гетерогенность затухания. Эти результаты подтверждаются исследованием Segal E. (2007), который продемонстрировал аналогичную взаимосвязь между экспрессией *VEGF* и качественными характеристиками [48].

В исследовании Idris T. и соавт. (2019) изучали множественные параметры текстурного анализа, включая энтропию и стандартное отклонение в нативную фазу, стандартное отклонение в портальную фазу, энтропию и стандартное отклонение в паренхиматозную фазу. Имелись расхождения значений признаков первого порядка (энтропия, среднее значение и стандартное отклонение) в текстурном анализе у пациентов с мутацией *IDH1/2* и без нее, преимущественно в портальную фазу, которые в дальнейшем использовались для построения Sig-классификатора методом опорных векторов [49].

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении текстурного анализа внутрипеченочной холангиокарциномы большинство авторов применяли вейвлет фильтрацию и фильтры Лапласа Гаусса. Фильтр Лапласа Гаусса сглаживает шум на изображениях и усиливает любые резкие изменения интенсивности, таким образом подчеркивая контуры на изображении. Вейвлет фильтры преобразовывают изображения с помощью матрицы сложных линейных или радиальных волн, что позволяет разделить и выделить высокочастотный или низкочастотный компоненты изображений [28, 35, 48]. При текстурном анализе изображений с различными значениями параметров дискретизации процент воспроизводимых текстурных показателей был ниже, чем при анализе изображений с различными параметрами сканирования, без применения предварительной обработки изображений [21, 30]. Это стоит учитывать при сравнении результатов, полученных в различных исследованиях. Текстурные показатели 2-го порядка более чувствительны к различным значениям размера ячейки, поэтому, когда был задан фиксированный размер вокселя, воспроизводимость повысилась для 55 показателей [43].

В большинстве исследований, посвященных текстурному анализу МР-изображений, авторы применяли нормализацию уровня серого (по формуле: $\mu \pm 3\sigma$, где μ – среднее значение серого, а σ – стандартное отклонение уровня серого), которая преимущественно оказывала влияние на текстурные показатели первого порядка [30, 35, 36].

На сегодняшний день нельзя однозначно сказать, какая из фаз контрастного усиления более информативна для выполнения текстурного анализа ВПХК. В определении прогнозирования рецидива образования авторы вышеизложенных публикаций сходятся во мнении о высокой информативности артериальной и венозной фаз сканирования как при КТ, так и при МРТ [46, 49]. При определении микроваскулярной инвазии авторы предпочитали проводить МРТ с применением нативных T1 ВІ, T2 ВІ, DWI и ADC последовательностей [12, 36, 37].

При текстурном анализе КТ и МР-изображений в дифференциальной диагностике ВПХК с ГЦР применение постконтрастных изображений позволило повысить качество полученных диагностических моделей по сравнению с применением нативных [41–43].

Для корреляции текстурных КТ и МР-изображений с молекулярно-генетическими маркерами авторы проанализировали постконтрастные серии. Имелись расхождения значений признаков первого порядка

(энтропия, среднее значение и стандартное отклонение) в текстурном анализе у пациентов с мутациями и без них, преимущественно в портальную фазу [46–49].

Все представленные работы были выполнены с применением различного программного обеспечения, что затрудняет сравнение данных, полученных в результате различных исследований, между собой. Большинство из представленных работ были выполнены с помощью PyRadiomics, LIFEx или MaZda.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Текстурный анализ может помочь в выборе оптимальной стратегии лечения и способствовать индивидуальному подходу к пациентам в послеоперационном периоде для улучшения клинических результатов. Однако в рутинной практике использование текстур-

ного анализа ограничено ввиду отсутствия стандартизованных методик. Без единого стандарта снижается точность показателей текстурного анализа.

За последние годы наблюдается прогресс в исследованиях ВПХК, в том числе и с помощью применения текстурного анализа, однако остаются малоизученными проблемы, касающиеся создания комбинированной модели для определения метастазирования опухоли в лимфатическую систему и прогнозирования рецидива опухоли. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы и проведение исследований для усовершенствования радиомической модели ВПХК.

Радиогеномика в дальнейшем может стать перспективным неинвазивным методом диагностики, с помощью которого можно будет получить данные о клинически значимых молекулярных маркерах ВПХК для применения персонализированного подхода в лечении пациентов.

Список источников

1. Гурмиков Б. Н. Молекулярно-генетические аспекты внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2019;6(1):37–43. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2019-6-1-37-43>
2. Кармазановский Г. Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(4):91–110. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019491-110>
3. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Feb;15(2):95–111. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>
4. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2168–79. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61903-0)
5. Гурмиков Б. Н., Коваленко Ю. А., Вишневский В. А., Чжао А. В. Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: диагностика и лечение. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(4):108–117. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20184108-117>
6. Chang YT, Chang MC, Huang KW, Tung CC, Hsu C, Wong JM. Clinicopathological and prognostic significances of EGFR, KRAS and BRAF mutations in biliary tract carcinomas in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;29(5):1119–1125. <https://doi.org/10.1111/jgh.12505>
7. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):796–807. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30157-1) Epub 2020 May 13. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):e462. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2024 Feb;25(2):e61.
8. Wang Sh, Wu Y, Lui T, Weng Sh, You H, Wei Y, et al. Amplification and overexpression of the MET gene in intrahepatic cholangiocarcinoma correlate with adverse pathological features and worse clinical outcome. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(6):6809–6817.
9. Zhang J, Wu Z, Zhao J, Liu S, Zhang X, Yuan F, Shi Y, Song B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: MRI texture signature as predictive biomarkers of immunophenotyping and survival. *Eur Radiol*. 2021 Jun;31(6):3661–3672. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07524-y>
10. Sadot E, Simpson AL, Do RK, Gonen M, Shia J, Allen PJ, et al. Cholangiocarcinoma: Correlation between Molecular Profiling and Imaging Phenotypes. *PLoS One*. 2015 Jul 24;10(7):e0132953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132953>
11. Попов Е. В., Кривоногов Н. Г., Округин С. А., Сазонова С. И. Радиомический анализ изображений в кардиологии: возможности перспективы применения: обзор литературы. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022;13(2):7–15. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-7-15>
12. Ma X, Liu L, Fang J, Rao S, Lv L, Zeng M, et al. MRI features predict microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Imaging*. 2020 Jun 23;20(1):40. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00318-x>
13. Shao C, Chen J, Chen J, Shi J, Huang L, Qiu Y. Histological classification of microvascular invasion to predict prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017 Jul 1;10(7):7674–7681.
14. Гурмиков Б. Н., Чжао А. В. и др. Холангиоцеллюлярная карцинома. Монография. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2021; с. 5–20.

15. Zhang H, Yang T, Wu M, Shen F. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management. *Cancer Lett.* 2016 Sep 1;379(2):198–205. [dhttps://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.09.008](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.09.008)
16. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009 May-Jun;29(3):683–700. <https://doi.org/10.1148/rg.293085729>
17. Fujita N, Asayama Y, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT – Correlation with clinicopathological findings. *Eur Radiol.* 2017 Feb;27(2):498–506. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4386-3>
18. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):7–11. <https://doi.org/10.1002/hep.510310103>
19. Nanashima A, Sakamoto I, Hayashi T, Tobinaga S, Araki M, Kunizaki M, et al. Preoperative diagnosis of lymph node metastasis in biliary and pancreatic carcinomas: evaluation of the combination of multi-detector CT and serum CA19-9 level. *Dig Dis Sci.* 2010 Dec;55(12):3617–3626. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1180-y>
20. Noji T, Kondo S, Hirano S, Tanaka E, Suzuki O, Shichinohe T. Computed tomography evaluation of regional lymph node metastases in patients with biliary cancer. *Br J Surg.* 2008 Jan;95(1):92–96. <https://doi.org/10.1002/bjs.5920>
21. Zhan PC, Yang T, Zhang Y, Liu KY, Li Z, Zhang YY, et al. Radiomics using CT images for preoperative prediction of lymph node metastasis in perihilar cholangiocarcinoma: a multi-centric study. *Eur Radiol.* 2023 Aug 17. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10108-1>
22. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, Aldrighetti L, et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan;23(1):235–243. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4642-9>
23. Ciresa M, De Gaetano AM, Pompili M, Saviano A, Infante A, Montagna M, et al. Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Aug;19(15):2786–2797.
24. Park HJ, Park B, Park SY, Choi SH, Rhee H, Park JH, et al. Preoperative prediction of postsurgical outcomes in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma based on clinical, radiologic, and radiomics features. *Eur Radiol.* 2021 Nov;31(11):8638–8648. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07926-6>
25. Hu LS, Weiss M, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, Maithel SK, et al. Impact of microvascular invasion on clinical outcomes after curative-intent resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2019 Jan;119(1):21–29. <https://doi.org/10.1002/jso.25305>
26. Zhang L, Yu X, Wei W, Pan X, Lu L, Xia J, et al. Prediction of HCC microvascular invasion with gadobenate-enhanced MRI: correlation with pathology. *Eur Radiol.* 2020 Oct;30(10):5327–5336. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06895-6>
27. Silva M, Maddalo M, Leoni E, Giuliotti S, Milanese G, Ghetti C, et al. Integrated prognostication of intrahepatic cholangiocarcinoma by contrast-enhanced computed tomography: the adjunct yield of radiomics. *Abdom Radiol (NY).* 2021 Oct;46(10):4689–4700. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03183-9>
28. Park HJ, Park B, Lee SS. Radiomics and Deep Learning: Hepatic Applications. *Korean J Radiol.* 2020 Apr;21(4):387–401. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0752>
29. Pavic M, Bogowicz M, Würms X, Glatz S, Finazzi T, Riesterer O, et al. Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites. *Acta Oncol.* 2018 Aug;57(8):1070–1074. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2018.1445283>
30. Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys.* 2017;44(3):1050–1062. <https://doi.org/10.1002/mp.12123>
31. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, et al. Perihilar lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):260–264. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217606.59625.9d>
32. Zhang S, Huang S, He W, Wei J, Huo L, Jia N, et al. Radiomics-Based Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Using Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct;29(11):6786–6799. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12028-8>
33. Liang W, Xu L, Yang P, Zhang L, Wan D, Huang Q, et al. Novel Nomogram for Preoperative Prediction of Early Recurrence in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Oncol.* 2018 Sep 4;8:360. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00360>
34. Chu H, Liu Z, Liang W, Zhou Q, Zhang Y, Lei K, et al. Radiomics using CT images for preoperative prediction of futile resection in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Radiol.* 2021 Apr;31(4):2368–2376. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07250-5>
35. Zhu Y, Mao Y, Chen J, Qiu Y, Guan Y, Wang Z, He J. Radiomics-based model for predicting early recurrence of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma after curative tumor resection. *Sci Rep.* 2021 Sep 15;11(1):18347. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97796-1>
36. Zhou Y, Zhou G, Zhang J, Xu C, Wang X, Xu P. Radiomics signature on dynamic contrast-enhanced MR images: a potential imaging biomarker for prediction of microvascular invasion in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Radiol.* 2021 Sep;31(9):6846–6855. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07793-1>

37. Qian X, Lu X, Ma X, Zhang Y, Zhou C, Wang F, et al. A Multi-Parametric Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion Status in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Oncol*. 2022 Feb 24;12:838701. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.838701>
38. Yang Y, Zou X, Zhou W, Yuan G, Hu D, Kuang D, et al. Multiparametric MRI-Based Radiomic Signature for Preoperative Evaluation of Overall Survival in Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Partial Hepatectomy. *J Magn Reson Imaging*. 2022 Sep;56(3):739–751. <https://doi.org/10.1002/jmri.28071>
39. Xu X, Zhang HL, Liu QP, Sun SW, Zhang J, Zhu FP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1133–1144. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.023>
40. Hennemig TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update. *Cancer Imaging*. 2014 Apr 22;14(1):14. <https://doi.org/10.1186/1470-7330-14-14>
41. Xu X, Mao Y, Tang Y, Liu Y, Xue C, Yue Q, et al. Classification of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Based on Radiomic Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Feb 21;2022:5334095. <https://doi.org/10.1155/2022/5334095>
42. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;17(9):557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
43. Zhu H, Ji K, Wu W, Zhao S, Zhou J, Zhang C, et al. Describing Treatment Patterns for Elderly Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Predicting Prognosis by a Validated Model: A Population-Based Study. *J Cancer*. 2021 Mar 30;12(11):3114–3125. <https://doi.org/10.7150/jca.53978>
44. Perrin T, Midya A, Yamashita R, Chakraborty J, Saidon T, Jarnagin WR, et al. Short-term reproducibility of radiomic features in liver parenchyma and liver malignancies on contrast-enhanced CT imaging. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Dec;43(12):3271–3278. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1600-6>
45. Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, Sirlin CB, Chan MG, Korn RL, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):792–800. <https://doi.org/10.1002/hep.27877>
46. Yang L, Dong D, Fang M, Zhu Y, Zang Y, Liu Z, et al. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer? *Eur Radiol*. 2018 May;28(5):2058–2067. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5146-8>
47. Hoivik EA, Hodneland E, Dybvik JA, Wagner-Larsen KS, Fasmer KE, Berg HF, et al. A radiogenomics application for prognostic profiling of endometrial cancer. *Commun Biol*. 2021 Dec 6;4(1):1363. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02894-5>
48. Segal E, Sirlin CB, Ooi C, Adler AS, Gollub J, Chen X, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol*. 2007 Jun;25(6):675–680. <https://doi.org/10.1038/nbt1306>
49. Idris T, Barghash M, Kotrotsou A, Huang HJ, Subbiah V, Kaseb AO, et al. CT-based radiogenomic signature to identify isocitrate dehydrogenase (IDH)1/2 mutations in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15). https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4081

References

1. Gurmikov BN, Kovalenko YuA, Vishnevsky VA, Chzhao AV. Molecular genetic aspects of intrahepatic cholangiocarcinoma: literature review. *Advances in Molecular Oncology*. 2019;6(1):37–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2019-6-1-37-43>
2. Karmazanovsky GG. The role of MDCT and MRI in the diagnosis of focal liver diseases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of HPB Surgery)*. 2019;24(4):91–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019491-110>
3. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Feb;15(2):95–111. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>
4. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2168–79. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61903-0)
5. Gurmikov BN, Kovalenko YuA, Vishnevsky VA, Chzhao AV. Intrahepatic cholangiocellular carcinoma: diagnosis and treatment (review). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii (Annals of HPB Surgery)*. 2018;23(4):108–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20184108-117>
6. Chang YT, Chang MC, Huang KW, Tung CC, Hsu C, Wong JM. Clinicopathological and prognostic significances of EGFR, KRAS and BRAF mutations in biliary tract carcinomas in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;29(5):1119–1125. <https://doi.org/10.1111/jgh.12505>
7. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):796–807. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30157-1) Epub 2020 May 13. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):e462. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2024 Feb;25(2):e61.
8. Wang Sh, Wu Y, Lui T, Weng Sh, You H, Wei Y, et al. Amplification and overexpression of the MET gene in intrahepatic cholangiocarcinoma correlate with adverse pathological features and worse clinical outcome. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(6):6809–6817.

9. Zhang J, Wu Z, Zhao J, Liu S, Zhang X, Yuan F, Shi Y, Song B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: MRI texture signature as predictive biomarkers of immunophenotyping and survival. *Eur Radiol.* 2021 Jun;31(6):3661–3672. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07524-y>
10. Sadot E, Simpson AL, Do RK, Gonen M, Shia J, Allen PJ, et al. Cholangiocarcinoma: Correlation between Molecular Profiling and Imaging Phenotypes. *PLoS One.* 2015 Jul 24;10(7):e0132953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132953>
11. Popov EV, Krivonogov NG, Okrugin SA, Sazonova SI. Radiomic image analysis in cardiology: possibilities and prospects of application: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2022;13(2):7–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-2-7-15>
12. Ma X, Liu L, Fang J, Rao S, Lv L, Zeng M, et al. MRI features predict microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Imaging.* 2020 Jun 23;20(1):40. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00318-x>
13. Shao C, Chen J, Chen J, Shi J, Huang L, Qiu Y. Histological classification of microvascular invasion to predict prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017 Jul 1;10(7):7674–7681.
14. Gurmikov BN., Zhao AV, et al. Cholangiocellular carcinoma. Monograph. Moscow: GEOTAR-Media; 2021; pp. 5–20. (In Russ.).
15. Zhang H, Yang T, Wu M, Shen F. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management. *Cancer Lett.* 2016 Sep 1;379(2):198–205. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.09.008>
16. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC, et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009 May-Jun;29(3):683–700. <https://doi.org/10.1148/rg.293085729>
17. Fujita N, Asayama Y, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT – Correlation with clinicopathological findings. *Eur Radiol.* 2017 Feb;27(2):498–506. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4386-3>
18. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):7–11. <https://doi.org/10.1002/hep.510310103>
19. Nanashima A, Sakamoto I, Hayashi T, Tobinaga S, Araki M, Kunizaki M, et al. Preoperative diagnosis of lymph node metastasis in biliary and pancreatic carcinomas: evaluation of the combination of multi-detector CT and serum CA19-9 level. *Dig Dis Sci.* 2010 Dec;55(12):3617–3626. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1180-y>
20. Noji T, Kondo S, Hirano S, Tanaka E, Suzuki O, Shichinohe T. Computed tomography evaluation of regional lymph node metastases in patients with biliary cancer. *Br J Surg.* 2008 Jan;95(1):92–96. <https://doi.org/10.1002/bjs.5920>
21. Zhan PC, Yang T, Zhang Y, Liu KY, Li Z, Zhang YY, et al. Radiomics using CT images for preoperative prediction of lymph node metastasis in perihilar cholangiocarcinoma: a multi-centric study. *Eur Radiol.* 2023 Aug 17. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10108-1>
22. Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, Aldrighetti L, et al. Management and Outcomes of Patients with Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma Following Previous Curative-Intent Surgical Resection. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan;23(1):235–243. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4642-9>
23. Ciresa M, De Gaetano AM, Pompili M, Saviano A, Infante A, Montagna M, et al. Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Aug;19(15):2786–2797.
24. Park HJ, Park B, Park SY, Choi SH, Rhee H, Park JH, et al. Preoperative prediction of postsurgical outcomes in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma based on clinical, radiologic, and radiomics features. *Eur Radiol.* 2021 Nov;31(11):8638–8648. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07926-6>
25. Hu LS, Weiss M, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, Maithel SK, et al. Impact of microvascular invasion on clinical outcomes after curative-intent resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2019 Jan;119(1):21–29. <https://doi.org/10.1002/jso.25305>
26. Zhang L, Yu X, Wei W, Pan X, Lu L, Xia J, et al. Prediction of HCC microvascular invasion with gadobenate-enhanced MRI: correlation with pathology. *Eur Radiol.* 2020 Oct;30(10):5327–5336. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06895-6>
27. Silva M, Maddalo M, Leoni E, Giuliotti S, Milanese G, Ghetti C, et al. Integrated prognostication of intrahepatic cholangiocarcinoma by contrast-enhanced computed tomography: the adjunct yield of radiomics. *Abdom Radiol (NY).* 2021 Oct;46(10):4689–4700. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03183-9>
28. Park HJ, Park B, Lee SS. Radiomics and Deep Learning: Hepatic Applications. *Korean J Radiol.* 2020 Apr;21(4):387–401. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0752>
29. Pavic M, Bogowicz M, Würms X, Glatz S, Finazzi T, Riesterer O, et al. Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites. *Acta Oncol.* 2018 Aug;57(8):1070–1074. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2018.1445283>
30. Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys.* 2017;44(3):1050–1062. <https://doi.org/10.1002/mp.12123>
31. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, et al. Perihilar lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):260–264. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217606.59625.9d>

32. Zhang S, Huang S, He W, Wei J, Huo L, Jia N, et al. Radiomics-Based Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Using Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Surg Oncol*. 2022 Oct;29(11):6786–6799. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12028-8>
33. Liang W, Xu L, Yang P, Zhang L, Wan D, Huang Q, et al. Novel Nomogram for Preoperative Prediction of Early Recurrence in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Oncol*. 2018 Sep 4;8:360. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00360>
34. Chu H, Liu Z, Liang W, Zhou Q, Zhang Y, Lei K, et al. Radiomics using CT images for preoperative prediction of futile resection in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Radiol*. 2021 Apr;31(4):2368–2376. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07250-5>
35. Zhu Y, Mao Y, Chen J, Qiu Y, Guan Y, Wang Z, He J. Radiomics-based model for predicting early recurrence of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma after curative tumor resection. *Sci Rep*. 2021 Sep 15;11(1):18347. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97796-1>
36. Zhou Y, Zhou G, Zhang J, Xu C, Wang X, Xu P. Radiomics signature on dynamic contrast-enhanced MR images: a potential imaging biomarker for prediction of microvascular invasion in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Radiol*. 2021 Sep;31(9):6846–6855. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07793-1>
37. Qian X, Lu X, Ma X, Zhang Y, Zhou C, Wang F, et al. A Multi-Parametric Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion Status in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Oncol*. 2022 Feb 24;12:838701. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.838701>
38. Yang Y, Zou X, Zhou W, Yuan G, Hu D, Kuang D, et al. Multiparametric MRI-Based Radiomic Signature for Preoperative Evaluation of Overall Survival in Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Partial Hepatectomy. *J Magn Reson Imaging*. 2022 Sep;56(3):739–751. <https://doi.org/10.1002/jmri.28071>
39. Xu X, Zhang HL, Liu QP, Sun SW, Zhang J, Zhu FP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1133–1144. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.023>
40. Hennedige TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update. *Cancer Imaging*. 2014 Apr 22;14(1):14. <https://doi.org/10.1186/1470-7330-14-14>
41. Xu X, Mao Y, Tang Y, Liu Y, Xue C, Yue Q, et al. Classification of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Based on Radiomic Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Feb 21;2022:5334095. <https://doi.org/10.1155/2022/5334095>
42. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;17(9):557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
43. Zhu H, Ji K, Wu W, Zhao S, Zhou J, Zhang C, et al. Describing Treatment Patterns for Elderly Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Predicting Prognosis by a Validated Model: A Population-Based Study. *J Cancer*. 2021 Mar 30;12(11):3114–3125. <https://doi.org/10.7150/jca.53978>
44. Perrin T, Midya A, Yamashita R, Chakraborty J, Saidon T, Jarnagin WR, et al. Short-term reproducibility of radiomic features in liver parenchyma and liver malignancies on contrast-enhanced CT imaging. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Dec;43(12):3271–3278. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1600-6>
45. Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, Sirlin CB, Chan MG, Korn RL, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):792–800. <https://doi.org/10.1002/hep.27877>
46. Yang L, Dong D, Fang M, Zhu Y, Zang Y, Liu Z, et al. Can CT-based radiomics signature predict KRAS/NRAS/BRAF mutations in colorectal cancer? *Eur Radiol*. 2018 May;28(5):2058–2067. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5146-8>
47. Hoivik EA, Hodneland E, Dybvik JA, Wagner-Larsen KS, Fasmer KE, Berg HF, et al. A radiogenomics application for prognostic profiling of endometrial cancer. *Commun Biol*. 2021 Dec 6;4(1):1363. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02894-5>
48. Segal E, Sirlin CB, Ooi C, Adler AS, Gollub J, Chen X, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nat Biotechnol*. 2007 Jun;25(6):675–680. <https://doi.org/10.1038/nbt1306>
49. Idris T, Barghash M, Kotrotsou A, Huang HJ, Subbiah V, Kaseb AO, et al. CT-based radiogenomic signature to identify isocitrate dehydrogenase(IDH)1/2 mutations in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15). https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4081

Информация об авторах:

Смирнова Александра Дмитриевна – врач-рентгенолог, аспирант отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5470-0999>

Кармазановский Григорий Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделением лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, Author ID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Кондратьев Евгений Валерьевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>, SPIN: 2702-6526, AuthorID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400, ResearcherID: ABD-5758-2020

Карельская Наталья Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевых методов диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>, SPIN: 9921-1430, AuthorID: 899039, Scopus Author ID: 57192546234

Галкин Всеволод Николаевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>, SPIN: 3148-4843, AuthorID: 750069, Scopus Author ID: 57190568178

Попов Анатолий Юрьевич – к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>, SPIN: 6197-2060, AuthorID: 1177757, Scopus Author ID: 57192589967

Гурмиков Беслан Нуралиевич – д.м.н., доцент, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>, SPIN: 1322-3629, AuthorID: 727742, Scopus Author ID: 57211081722

Калинин Дмитрий Валерьевич – к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, SPIN: 5563-5376, Author ID: 758757, Scopus Author ID: 57224357019, Researcher ID: N-9383-2015

Information about authors:

Alexandra D. Smirnova – MD, radiologist, PhD student at the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5470-0999>

Grigory G. Karmazanovsky ✉ – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician RAS, Head of the Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>, SPIN: 5964-2369, Author ID: 338639, Scopus Author ID: 55944296600

Evgeny V. Kondratyev – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>, SPIN: 2702-6526, AuthorID: 243610, Scopus Author ID: 55865664400, ResearcherID: ABD-5758-2020

Natalia A. Karelskaya – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostic Methods, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>, SPIN: 9921-1430, AuthorID: 899039, Scopus Author ID: 57192546234

Vsevolod N. Galkin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief physician S. S. Yudin City Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>, SPIN: 3148-4843, AuthorID: 750069, Scopus Author ID: 57190568178

Anatoly Yu. Popov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>, SPIN: 6197-2060, AuthorID: 1177757, Scopus Author ID: 57192589967

Beslan N. Gurmikov – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>, SPIN: 1322-3629, AuthorID: 727742, Scopus Author ID: 57211081722

Dmitry V. Kalinin – Cand. Sci. (Medicine), Pathologist of Anatomical Pathology Department, A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, SPIN: 5563-5376, Author ID: 758757, Scopus Author ID: 57224357019, Researcher ID: N-9383-2015

Участие авторов:

Смирнова А. Д. – сбор и анализ данных, написание текста, библиография;
Кармазановский Г. Г. – научное редактирование;
Кондратьев Е. В. – концепция и дизайн исследования;
Карельская Н. А. – научное редактирование;
Галкин В. Н. – научное редактирование;
Попов А. Ю. – научное редактирование;
Гурмиков Б. Н. – научное редактирование;
Калинин Д. В. – научное редактирование.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Smirnova A. D. – data collection and analysis, scientific writing, bibliography;
Karmazanovsky G. G. – scientific editing;
Kondratyev E. V. – study concept and design;
Karelskaya N. A. – scientific editing;
Galkin V. N. – scientific editing;
Popov A. Yu. – scientific editing;
Gurmikov B. N. – scientific editing;
Kalinin D. V. – scientific editing.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО РАКОМ УРАХУСА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

М. Д. Тер-Ованесов^{1,2}, Д. М. Ягудаев^{1,3✉}, А. А. Грицкевич^{3,4}, А. В. Умярова³, В. А. Беженар¹

¹ ЦКБ «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ y.d.m.21@mail.ru

Аннотация

Злокачественные новообразования урахуса казуистичны: частота малигнизации урахуса – 1: 5 млн случаев, что составляет 0,35–0,7 % от всех случаев рака мочевого пузыря. Описанные в литературе малые серии наблюдений не позволяют сформулировать статистически достоверные и однозначно рекомендованные положения об оптимальных методах диагностики и лечения данной патологии. Диагностика заболеваний урахуса зачастую затруднительна, что связано как с бессимптомным течением, так и с разнообразием клинических проявлений. Лечебная тактика также во многом неоднозначна, начиная от определения показаний к хирургическому лечению и заканчивая агрессивностью хирургического вмешательства. Между тем, 20 % больных раком урахуса на момент выявления уже имеют отдаленные метастазы. Все вышесказанное: низкая частота встречаемости, малая изученность и агрессивность течения – делает ценным каждое клиническое наблюдение данного заболевания.

Нами представлено клиническое наблюдение рака урахуса у полиморбидного пациента с описанием диагностики, выбора тактики и хирургического лечения. Объемное образование мочевого пузыря выявлено у данного пациента при дообследовании по поводу макрогематурии. При цистоскопии с трансуретральной резекцией и последующим морфологическим исследованием верифицирована инвазивная муцинозная аденокарцинома мочевого пузыря с ростом в собственной пластинке слизистой, без признаков сосудистой и перинеуральной инвазии. Пациенту выполнена лапаротомия, радикальная резекция мочевого пузыря с расширенной тазовой лимфаденэктомией. В ходе операции единым блоком иссечены пупок, урахус и стенка мочевого пузыря с опухолью, а также прилегающая брюшина. При морфологическом исследовании верифицирована муцинозная аденокарцинома урахуса. Послеоперационный период протекал без осложнений, через 10 мес. после операции признаков прогрессирования заболевания не обнаружено.

Ключевые слова:

рак урахуса, резекция мочевого пузыря, муцинозная аденокарцинома урахуса

Для цитирования: Тер-Ованесов М. Д., Ягудаев Д. М., Грицкевич А. А., Умярова А. В., Беженар В. А. Органосберегающее лечение больного раком урахуса в условиях коморбидности. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 70-77. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-6> EDN: AGLSQH

Для корреспонденции: Ягудаев Даниэль Меерович – д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий отделением онкоурологии

ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: y.d.m.21@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие от участника исследования получено.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 25.05.2023; одобрена после рецензирования 25.01.2024; принята к публикации 21.02.2024.

© Тер-Ованесов М. Д., Ягудаев Д. М., Грицкевич А. А., Умярова А. В., Беженар В. А., 2024

THE ORGAN SPARING MANAGEMENT OF A PATIENT WITH URACHUS CANCER IN CONDITIONS OF COMORBIDITY

M. D. Ter-Ovanesov^{1,2}, D. M. Yagudaev^{1,3✉}, A. A. Gritskevich^{3,4}, A. V. Umyarova³, V. A. Bezhenar¹

¹ Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁴ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ y.d.m.21@mail.ru

Abstract

Malignant tumors of the urachus are extremely rare. The frequency of urachal malignancy makes 1: 5 000 000 cases, which is 0.35–1.2 % of all the cases of bladder cancer. The small series of observations described in the literature do not allow us to formulate statistically reliable and unambiguously recommended statements about the optimal methods of diagnostics and treatment of this pathology. The diagnosis of urachus diseases is often challenging. This is associated with both the asymptomatic course and the variety of clinical flow of the disease. The treatment strategies are also largely ambiguous and ranging from the defining the indications for surgical treatment to the aggressiveness of surgical intervention. Meanwhile, 20 % of patients with urachal cancer have distant metastases at the time of detection. With everything listed above, (low frequency, little research done and aggressiveness of the flow) it makes every clinical observation of this disease valuable.

This article is a clinical observation providing with the information upon the diagnosis, the choice of strategies and surgical treatment of urachal cancer in a patient suffering from multimorbidity. Volumetric formation of the bladder was detected in this patient during additional examination for macrohematuria. Cystoscopy with transurethral resection and subsequent morphological examination verified invasive mucinous adenocarcinoma of the bladder with the growth into the lamina propria and without the signs of vascular and perineural invasion. The patient underwent laparotomy, radical resection of the bladder with extended pelvic lymphadenectomy. The umbilicus, urachus and the bladder wall with the tumor, as well as the adjacent peritoneum, were excised as a single block during the surgical intervention. Morphological examination verified mucinous adenocarcinoma of urachus. The postoperative period was uneventful. There have been no signs of disease progression observed during 10-month follow-up period.

Keywords:

urachal cancer, resection of the bladder, mucinous adenocarcinoma of urachus

For citation: Ter-Ovanesov M. D., Yagudaev D. M., Gritskevich A. A., Umyarova A. V., Bezhenar V. A. The organ sparing management of a patient with urachus cancer in conditions of comorbidity. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(1): 70-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-6> EDN: AGLSQH

For correspondence: Daniel M. Yagudaev – Dr. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, ANO Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; chief of the Urologic Oncology Department, Central Clinical Hospital» «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation

Address: 6 Miklukho-Maklay str., Moscow, 117198, Russian Federation

E-mail: y.d.m.21@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The informed consents were obtained from every patient.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 25.05.2023; approved after reviewing 25.01.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Урахус является рудиментарным органом, у эмбриона представляет собой трубчатое образование, соединяющее передний отдел верхушки мочевого пузыря и пупок, располагающееся между брюшной и поперечной фасцией живота. По урахусу моча плода выводится в околоплодные воды. С 5 мес. внутриутробной жизни начинается облитерация протока, которая завершается к моменту рождения превращением его в срединную пупочную связку [1]. Частота развития злокачественных новообразований урахуса составляет менее 1 % от всех новообразований мочевого пузыря [2].

Рак урахуса является редким онкологическим заболеванием, частота встречаемости которого составляет 0,35–0,7 % от всех случаев онкологических заболеваний мочевого пузыря и только 0,01 % от всех злокачественных опухолей. Клинико-морфологическими особенностями рака урахуса являются расположение опухоли по передней поверхности мочевого пузыря, преимущественно эндофитный рост, отсутствие сопутствующих воспалительных изменений в слизистой оболочке мочевого пузыря по результатам биопсии, а также инфильтрация опухоли мышечной оболочки при преимущественно инфильтративном росте образования [3]. Считается, что карцинома урахуса возникает в результате злокачественной трансформации переходного эпителия либо остаточных клеток первичной эмбриональной кишки [4, 5]. Гистологически, по мнению зарубежных авторов, преобладает аденокарцинома урахуса, реже встречается муцинозная аденокарцинома, еще реже – переходноклеточный рак, иные варианты имеют казуистически редкую встречаемость [1]. Основными методами диагностики являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Несмотря на доступность использования данных методов, выявить опухоль на ранних стадиях, как правило, не удается, в связи с отсутствием клинической симптоматики у пациентов.

Ввиду редкости заболевания литературные данные в основном представлены публикациями клинических случаев, обзорами небольших серий ретроспективных наблюдений. Заболеваемость раком урахуса у мужчин несколько выше, чем у женщин (1,4–1,6: 1), выявляемость данной патологии происходит в возрасте 50–60 лет [6].

Для стадирования рака урахуса используются классификации TNM, Sheldon [7], Mayo [8], Ontario [9], но наиболее часто используемой в клинической практике является классификация Sheldon [7].

Клиническое наблюдение

Пациент К., 67 лет, впервые отметил появление примеси крови в моче в январе 2023 г., с чем обратился к урологу. Пациенту была выполнена МРТ органов малого таза с контрастным усилением от 03.02.2023 г., по данным которой: МР-картина объемного процесса дна мочевого пузыря. В области дна на уровне крепления пупочной связки визуализируется опухоль (4,7 × 3,9 × 3,7 мм) с локальным утолщением стенки с вовлечением всех ее слоев (рис. 1 А, Б). По данным КТ органов брюшной и грудной полости от 13.02.2023 г., данных за наличие локального и отдаленного метастатического процесса не выявлено. В марте 2023 г. пациент был госпитализирован в ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. 02.03.2023 г. больному была выполнена цистоскопия, при которой в области верхушки мочевого пузыря определялся язвенный дефект слизистой, покрытый фибрином, размерами около 20–30 мм. Была произведена трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря. По результатам гистологического исследования № 26931: морфологическая картина соответствует муцинозной аденокарциноме с перстневидноклеточным компонентом (15 %) с инвазивным ростом в собственной пластинке, без убедительных признаков лимфоваскулярной и периневральной инвазии. Дополнительно было выполнено иммуногистохимическое исследование от 07.03.2023 г.: гистологическая картина с учетом иммуногистохимического исследования соответствует инвазивной муцинозной аденокарциноме мочевого пузыря, с ростом в собственной пластинке слизистой мочевого пузыря, без признаков сосудистой и периневральной инвазии.

Учитывая данные комплексного обследования, гистологического и иммуногистохимического исследований, пациенту был поставлен диагноз С67.7 Рак первичного мочевого протока, cT3N0M0. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Сахарный диабет 2-го типа. Морбидное ожирение (индекс массы тела 40 кг/м²). Дислипидемия 2б тип. Частая наджелудочковая экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность 1 ст., функциональный класс II (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)). Диабетическая дистальная полинейропатия. Решением онкологического консилиума, с учетом стадии заболевания и высокой коморбидности, пациенту рекомендовано выполнение радикальной резекции мочевого пузыря с расширенной тазовой лимфаденэктомией.

Пациенту выполнено оперативное лечение в объеме лапаротомии, радикальной резекции мочевого пузыря с расширенной тазовой лимфаденэктомией 23.03.2023. Приводим краткое описание операции: нижнесрединным окаймляющим разрезом с иссечением пупка выполнена лапаротомия. При ревизии брюшной полости в проекции мочевого пузыря в области его верхушки выявлена опухоль инфильтративного характера с умеренным экзофитным ростом, размерами 4,0 × 5,0 см (рис. 2). Других патологических

новообразований в брюшной полости не выявлено. Произведено моноблочное иссечение пупка, урахуса и стенки мочевого пузыря с брюшиной, прилегающей к верхушке и задней стенке мочевого пузыря (рис. 3). Края резекции отправлены на срочное гистологическое исследование, при котором опухолевого роста не обнаружено. Дефект мочевого пузыря ушит узловыми швами. Мочевой пузырь дренирован уретральным катетером. Далее выполнена расширенная тазовая лимфаденэктомия с обеих сторон, до уровня бифурка-

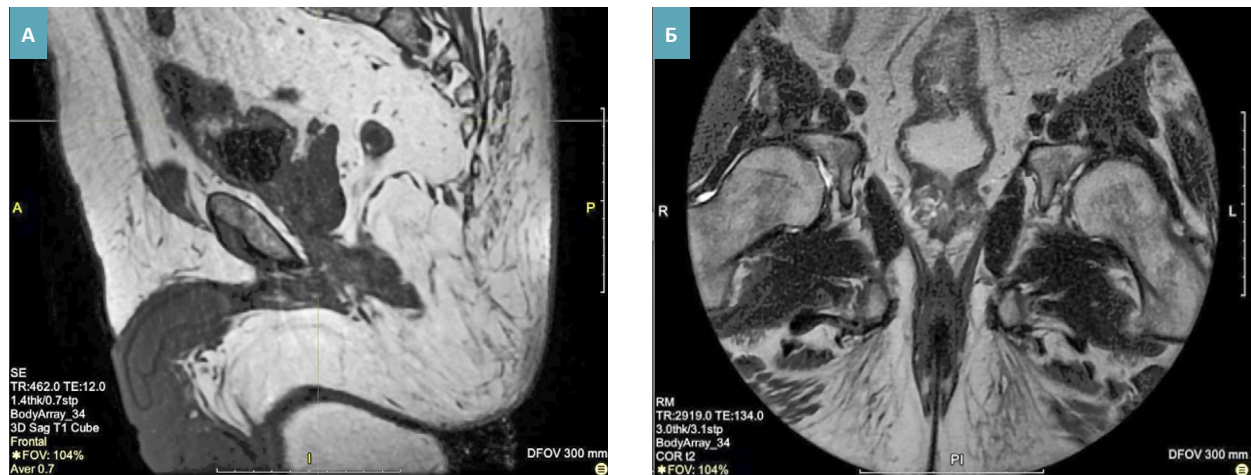


Рис. 1. МРТ органов малого таза: объемное образование мочевого пузыря. В области дна на уровне крепления пупочной связки визуализируется опухоль (4,7 × 3,9 × 3,7 мм) с локальным утолщением стенки с вовлечением всех ее слоев. А – сагиттальная проекция, Б – коронарная проекция.

Fig. 1. MRI of the pelvic organ shows the volumetric formation of the bladder. A tumor (4.7 × 3.9 × 3.7 mm) with a local wall thickening involving all its layers is visualized in the fundus, at the level of attachment of the umbilical ligament. A – sagittal projection, B – coronary projection.

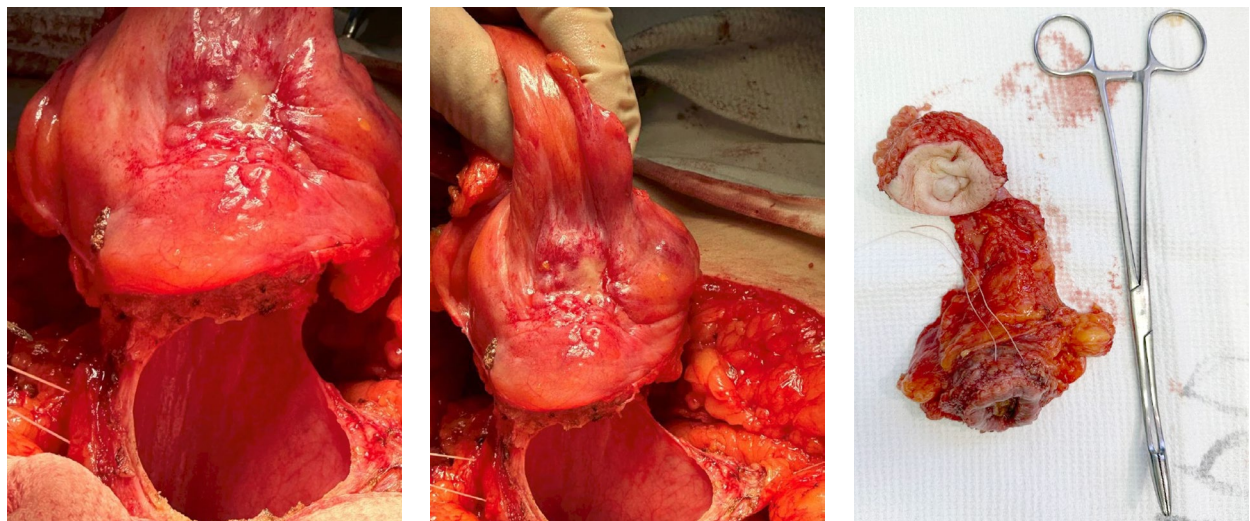


Рис. 2. Интраоперационные фотографии: опухоль урахуса с распространением на мочевой пузырь, инфильтративного характера с умеренным экзофитным ростом, размерами 4,0 × 5,0 см

Fig. 2. Pictures taken intraoperatively demonstrate the 4.0 × 5.0 cm big infiltrative urachal tumor with spread to the bladder and moderate exophytic growth

Рис. 3. Макропрепарат: пупок, урахус и стенка мочевого пузыря с опухолью, участок брюшины

Fig. 3. Excision specimen: umbilicus, urachus, the wall of the bladder with a tumor and a part of the peritoneum

ции подвздошных сосудов. В полость малого таза установлен страховочный дренаж. Рана послойно ушита.

Гистологическое заключение № 27743.

1. Опухоль урахуса с паравезикальной клетчаткой: инвазивная муцинозная аденокарцинома урахуса, G3, с изъязвлением, с прорастанием в мышечный слой стенки мочевого пузыря и паравезикальную клетчатку, с выходом на поверхность брюшины, без инвазии в брюшную стенку, с перинеуральной инвазией, без убедительных признаков сосудистой инвазии. В одном лимфатическом узле паравезикальной клетчатки метастазов не обнаружено. pT3c (The Sheldon staging system) LVOPn1R0.
2. Подвздошные лимфоузлы справа: десять лимфатических узлов без метастазов опухоли.
3. Подвздошные узлы лимфоузлы слева: одиннадцать лимфатических узлов без метастазов опухоли.

Таким образом, с учетом результатов морфологического исследования, верифицирован окончательный диагноз: C67.7 Рак первичного мочевого протока (урахуса) III стадии pT3cN0M0LVOPn1R0.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален на 4-е сутки после операции. По данным контрольного УЗИ брюшной полости и малого таза, значимых жидкостных скоплений не выявлено. Уретральный катетер удален на 10-е сутки, самостоятельное мочеиспускание восстановлено. Рана зажила первичным натяжением, швы удалены на 10-е сутки после операции. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

При контрольном обследовании спустя 3 мес. после операции нет признаков рецидива и прогрессирования заболевания. Общее состояние удовлетворительное. Продолжено динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным методом лечения местно-распространенного рака урахуса является радикальная резекция мочевого пузыря или радикальная цистэктомия. В настоящее время стандартный протокол хирургического пособия при данном заболевании отсутствует. Наиболее частый хирургический доступ – нижнесрединная лапаротомия. В литературе описаны случаи безопасного применения лапароскопического доступа, также использование робот-ассистированной техники, однако выбор метода оперативного лечения не влияет на онкологический результат [10]. Большинство авторов отдает предпочтение радикальной резекции: иссечение урахуса, прилежащей брюшины и пупка (омфалэктомия) в сочетании с расширенной тазовой лимфаденэктомией [11, 12].

Стоит отметить, что в большинстве случаев аденокарцинома урахуса, в отличие от уротелиальной карциномы, распространяется на собственную мышечную оболочку и паравезикальную клетчатку без инвазии в уротелий мочевого пузыря [13]. Данное свойство опухоли позволяет использовать резекцию мочевого пузыря как радикальный метод лечения.

Возможность органосберегающего лечения особенно важна для коморбидных пациентов. Радикальная цистэктомия признана одной из наиболее травматичных операций: по данным литературы, частота периоперационных осложнений варьирует от 19 до 99 % в течение первых 90 послеоперационных дней [14]. Как доказывают результаты исследований, коморбидность является значимым фактором риска осложнений, а также более низкой общей и онкоспецифической выживаемости пациентов, перенесших радикальную цистэктомию [15].

Роль расширенной тазовой лимфаденэктомии остается спорной, поскольку литературные данные свидетельствуют о том, что лимфаденэктомия не улучшает общую выживаемость, при этом увеличивает риск осложнений. Однако метастазы рака урахуса в тазовых лимфатических узлах выявляют в 17 % случаев, а результаты недавних исследований подтверждают влияние лимфаденэктомии на улучшение общей выживаемости и канцер-специфической выживаемости больных раком урахуса [2, 11, 16]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время литературные данные не обладают высокой степенью достоверности, что не позволяет следовать единому протоколу лечения.

Неoadьювантная химиотерапия может применяться в случаях нерезектабельности опухоли только тогда, когда ожидаемый эффект будет достаточным для выполнения хирургического лечения. В настоящее время отсутствуют достоверные данные об эффективности применения адьювантной химиотерапии у пациентов, подвергшихся радикальному лечению [1]. Применение адьювантной химиотерапии рекомендовано при наличии факторов риска местного рецидива или прогрессирования заболевания. Такими факторами риска считаются наличие положительного края резекции, метастазы в лимфатических узлах и наличие отдаленных метастазов [12, 17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективным методом лечения местно-распространенного рака урахуса признано оперативное лечение. В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, предпочтение отдается радикальной цистэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией, иссечением пупка и прилегаю-

щей брюшины. В современной клинической практике органосберегающее оперативное лечение при раке урахуса также имеет место, однако, в связи с относительной редкостью наблюдений и отсутствием достаточно обширной доказательной базы, оно не включено в стандарт лечения. Особенно важна возможность сохранить мочевого пузыря для полиморбидных пациентов.

На наш взгляд, редкость и агрессивность рассматриваемого заболевания делает актуальным и значимым изучение каждого случая его лечения. Продолжительность безрецидивного наблюдения пациента, представленного в данном исследовании, составила 10 мес. Описанный нами случай можно считать примером успешного органосберегающего лечения рака урахуса.

Список источников

1. Loizzo D, Pandolfo SD, Crocerossa F, Guruli G, Ferro M, Paul AK, et al. Current Management of Urachal Carcinoma: An Evidence-based Guide for Clinical Practice. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Mar 14;39:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.02.009>
2. Bruins HM, Visser O, Ploeg M, Hulsbergen-van de Kaa CA, Kiemeny LA, Witjes JA. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study. *J Urol.* 2012 Oct;188(4):1102–1107. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.020>
3. Нюшко К. М., Алексеев Б. Я., Каприн А. Д. Клиническое наблюдение органосохраняющего хирургического лечения больного раком урахуса. *Медицинский альманах.* 2015;2(37):53–57.
4. Kim IK, Lee JY, Kwon JK, Park JJ, Cho KS, Ham WS, et al. Prognostic factors for urachal cancer: a bayesian model-averaging approach. *Korean J Urol.* 2014 Sep;55(9):574–580. <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.9.574>
5. Щедров Д. Н., Шорманов И. С., Котов С. В., Морозов Е. В. Диагностика и лечение заболеваний, обусловленных аномалиями облитерации урахуса у детей. М.: Издательство «Перо»; 2021, 107 с.
6. Claps M, Stellato M, Zattarin E, Mennitto A, Sepe P, Guadalupi V, et al. Current Understanding of Urachal Adenocarcinoma and Management Strategy. *Curr Oncol Rep.* 2020 Jan 27;22(1):9. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0878-z>
7. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, Williams RD, Fraley EE. Malignant urachal lesions. *J Urol.* 1984 Jan;131(1):1–8. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50167-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50167-6)
8. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, Leibovich BC, Blute ML, Kwon ED, Zincke H. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer.* 2006 Aug 15;107(4):712–720. <https://doi.org/10.1002/cncr.22060>
9. Pinthus JH, Haddad R, Trachtenberg J, Holowaty E, Bowler J, Herzenberg AM, et al. Population based survival data on urachal tumors. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2042–2047; discussion 2047. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(06\)00263-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(06)00263-1)
10. Shao G, Xu C, Liu J, Li X, Li L, Li X, et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Analysis of Urachal Carcinoma. *Urol Int.* 2022;106(2):199–208. <https://doi.org/10.1159/000518028>
11. Szarvas T, Módos O, Niedworok C, Reis H, Szendrői A, Szász MA, Nyirády P. Clinical, prognostic, and therapeutic aspects of urachal carcinoma-A comprehensive review with meta-analysis of 1,010 cases. *Urol Oncol.* 2016 Sep;34(9):388–398. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.04.012>
12. Helsby R. Ruptured infected urachal cyst. *Br Med J.* 1955 Sep 3;2(4939):603. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4939.603>
13. Dhillon J, Liang Y, Kamat AM, Siefker-Radtke A, Dinney CP, Czerniak B, Guo CC. Urachal carcinoma: a pathologic and clinical study of 46 cases. *Hum Pathol.* 2015 Dec;46(12):1808–1814. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.07.021>
14. Cinar NB, Yilmaz H, Avci IE, Cakmak K, Teke K, Dillioglugil O. Reporting perioperative complications of radical cystectomy: the influence of using standard methodology based on ICARUS and EAU quality criteria. *World J Surg Oncol.* 2023 Feb 23;21(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-02943-9>
15. Mayr R, Fritsche HM, Pycha A, Pycha A. Radical cystectomy and the implications of comorbidity. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Mar;14(3):289–295. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.868775>
16. Duan F, Zhai W, Zhang B, Guo S. Urachal carcinoma: Impact of recurrence pattern and lymphadenectomy on long-term outcomes. *Cancer Med.* 2020 Jun;9(12):4166–4174. <https://doi.org/10.1002/cam4.3059>
17. Нюшко К. М., Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Рак урахуса. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2015;4(3):43–47.
18. Кунафина Р. И., Сакаева Д. Д., Урманцев М. Ф., Сулейманова Р. Р. Клинический случай применения комбинации паклитаксела и карбоплатина в терапии метастатической опухоли урахуса. *Фарматека.* 2020;27(11):73–76. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.11.73-76>

References

1. Loizzo D, Pandolfo SD, Crocerossa F, Guruli G, Ferro M, Paul AK, et al. Current Management of Urachal Carcinoma: An Evidence-based Guide for Clinical Practice. *Eur Urol Open Sci.* 2022 Mar 14;39:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.02.009>

2. Bruins HM, Visser O, Ploeg M, Hulsbergen-van de Kaa CA, Kiemeny LA, Witjes JA. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study. *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1102–1107. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.020>
3. Nyushko KM, Alekseev BYa, Kaprin AD. Clinical observation of organ preservation surgical treatment of the patient having urachus carcinoma. *Medical Almanac*. 2015;2(37):53–57. (In Russ.).
4. Kim IK, Lee JY, Kwon JK, Park JJ, Cho KS, Ham WS, et al. Prognostic factors for urachal cancer: a bayesian model-averaging approach. *Korean J Urol*. 2014 Sep;55(9):574–580. <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.9.574>
5. Shchedrov DN, Shormanov IS, Kotov SV, Morozov EV. Diagnosis and treatment of diseases caused by anomalies of urachus obliteration in children. Moscow: Pero Publishing House, 2021, 107 p. (In Russ.).
6. Claps M, Stellato M, Zattarin E, Mennitto A, Sepe P, Guadalupi V, et al. Current Understanding of Urachal Adenocarcinoma and Management Strategy. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jan 27;22(1):9. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0878-z>
7. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, Williams RD, Fraley EE. Malignant urachal lesions. *J Urol*. 1984 Jan;131(1):1–8. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50167-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50167-6)
8. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, Leibovich BC, Blute ML, Kwon ED, Zincke H. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer*. 2006 Aug 15;107(4):712–720. <https://doi.org/10.1002/cncr.22060>
9. Pinthus JH, Haddad R, Trachtenberg J, Holowaty E, Bowler J, Herzenberg AM, et al. Population based survival data on urachal tumors. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2042–2047; discussion 2047. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(06\)00263-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(06)00263-1)
10. Shao G, Xu C, Liu J, Li X, Li L, Li X, et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Analysis of Urachal Carcinoma. *Urol Int*. 2022;106(2):199–208. <https://doi.org/10.1159/000518028>
11. Szarvas T, Módos O, Niedworok C, Reis H, Szendrői A, Szász MA, Nyirády P. Clinical, prognostic, and therapeutic aspects of urachal carcinoma-A comprehensive review with meta-analysis of 1,010 cases. *Urol Oncol*. 2016 Sep;34(9):388–398. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.04.012>
12. Helsby R. Ruptured infected urachal cyst. *Br Med J*. 1955 Sep 3;2(4939):603. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4939.603>
13. Dhillon J, Liang Y, Kamat AM, Siefker-Radtke A, Dinney CP, Czerniak B, Guo CC. Urachal carcinoma: a pathologic and clinical study of 46 cases. *Hum Pathol*. 2015 Dec;46(12):1808–1814. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.07.021>
14. Cinar NB, Yilmaz H, Avci IE, Cakmak K, Teke K, Dillioglugil O. Reporting perioperative complications of radical cystectomy: the influence of using standard methodology based on ICARUS and EAU quality criteria. *World J Surg Oncol*. 2023 Feb 23;21(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-02943-9>
15. Mayr R, Fritsche HM, Pycha A, Pycha A. Radical cystectomy and the implications of comorbidity. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 Mar;14(3):289–295. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.868775>
16. Duan F, Zhai W, Zhang B, Guo S. Urachal carcinoma: Impact of recurrence pattern and lymphadenectomy on long-term outcomes. *Cancer Med*. 2020 Jun;9(12):4166–4174. <https://doi.org/10.1002/cam4.3059>
17. Nyushko KM, Alekseev BYa, Kalpinsky AS, Kaprin AD. Urachal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(3):43–47. (In Russ.).
18. Kunafina RI, Sakaeva DD, Urmantsev MF, Suleymanova RR. Clinical case of the use of a combination of paclitaxel and carboplatin in the treatment of metastatic urachus tumor. *Farmateka*. 2020;27(11):73–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2020.11.73-76>

Информация об авторах:

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача по онкологии ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>, SPIN: 5400-1301, AuthorID: 698259, Scopus Author ID: 6507566208

Ягудаев Даниэль Меерович ✉ – д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация; заведующий отделением онкоурологии ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения урологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867, ResearcherID: ABC-4256-2021

Умярова Александра Валерьевна – врач-ординатор кафедры онкологии и гематологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», г. Москва, Российская Федерация

Беженар Владимир Афанасьевич – к.м.н., врач-онколог отделения онкоурологии ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
SPIN: 1830-3570, AuthorID: 721636, Scopus Author ID: 57202955452

Information about authors:

Mikhail D. Ter-Ovanesov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief Physician for Oncology, Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>, SPIN: 5400-1301, AuthorID: 698259, Scopus Author ID: 6507566208

Daniel M. Yagudaev ✉ – Dr. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, ANO Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; chief of the Urologic Oncology Department, Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Alexander A. Gritskevich – Dr. Sci. (Medicine), Chief of the of Urological Diseases Surgical Treatment Department. A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of Urologic Oncology, Medical Institute Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867, ResearcherID: ABC-4256-2021

Alexandra V. Umyarova – Resident Doctor at the Department of Oncology and Hematology, Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Bezhenar – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist Physician and the Urological Oncology Department, Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation

SPIN: 1830-3570, AuthorID: 721636, Scopus Author ID: 57202955452

Участие авторов:

Тер-Ованесов М. Д. – научное руководство, концепция исследования;

Ягудаев Д. М. – развитие методологии, итоговые выводы;

Грицкевич А. А. – развитие методологии, доработка текста, итоговые выводы;

Умярова А. В. – написание исходного текста;

Беженар В. А. – написание исходного текста.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Ter-Ovanesov M. D. – provided with scientific guidance, developed research concept; Yagudaev D. M. – performed the methodology development, developed the final conclusions;

Gritskevich A. A. – performed the methodology development and revision of the text, developed final conclusions;

Umyarova A.V. – wrote the draft;

Bezhenar V. A. – wrote the draft.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



СЛУЧАИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ УДЛИНЕННОЙ ЛЕВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ КАК АНАТОМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА

Н. В. Ищенко^{1✉}, Н. К. Виноградова², Л. А. Титова¹, Е. М. Толстых¹, С. И. Маркс¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация

² ООО «Детский Доктор», г. Воронеж, Российская Федерация

✉ Mini143@mail.ru

Аннотация

Удлиненная левая доля печени (седловидная печень, саблевидная печень, «печень хвоста бобра», доля бивера) является одним из типов вариантной анатомии печени, характеризующимся тем, что левая доля простирается далеко за срединную линию туловища, и может соприкасаться с селезенкой и даже огибать ее сверху. В связи с тем, что удлиненная левая доля печени чаще бывает подвержена травмам и, в некоторых случаях, может имитировать подкапсульную гематому селезенки, представляется важным, повысить информированность врачей различных специальностей о разнообразии морфологических вариаций строения печени, в частности об удлиненной левой доле печени, унифицировать подходы к описанию и установить единообразие формулировок для обозначения данной особенности анатомического строения левой доли печени, что позволит снизить риск диагностических ошибок и ошибок при хирургических вмешательствах, особенно при тупой травме живота.

В статье представлены клинические случаи ультразвукового обследования 10 пациентов различного возраста (от 1 мес. до 38 лет) и пола с впервые выявленной аномалией строения левой доли печени – удлиненная левая доля; проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, содержащей сообщения о различных морфологических вариантах строения печени и частоте их встречаемости; предложены сонологические признаки для описания удлиненной левой доли печени; описаны особенности методики ультразвукового исследования удлиненной левой доли печени у детей старше года; изучено разнообразие формулировок у разных авторов при описании данного варианта анатомического строения печени.

Ключевые слова:

удлиненная левая доля печени, седловидная печень, «печень хвоста бобра», доля бивера, классификация морфологических типов печени, особенности ультразвуковой диагностики

Для цитирования: Ищенко Н. В., Виноградова Н. К., Титова Л. А., Толстых Е. М., Маркс С. И. Случаи ультразвуковой диагностики удлиненной левой доли печени как анатомического варианта. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(1): 78-85.
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-7> EDN: ZAI0TY

Для корреспонденции: Ищенко Наталья Владимировна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
E-mail: mini143@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0306>, SPIN: 7735-9012, AuthorID: 606595

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России (выписка из протокола заседания №2 от 15.11.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 27.11.2023; одобрена после рецензирования 13.02.2024; принята к публикации 21.02.2024.

© Ищенко Н. В., Виноградова Н. К., Титова Л. А., Толстых Е. М., Маркс С. И., 2024

ULTRASOUND CASES OF AN ELONGATED LEFT LOBE OF THE LIVER AS AN ANATOMICAL VARIANT

N. V. Ischenko^{1✉}, N. K. Vinogradova², L. A. Titova¹, E. M. Tolstykh¹, S. I. Marks¹

¹ N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

² LLC «Detskiy Doctor», Voronezh, Russian Federation

✉ Mini143@mail.ru

Abstract

The elongated left lobe of the liver (saddle liver, saber liver, beaver tail liver, beaver lobe) is one of the types of variant liver anatomy, characterized by the fact that the left lobe extends far beyond the midline of the body, and can come into contact with the spleen and even go above it. Due to the fact that the elongated left lobe of the liver is more often susceptible to injury and, in some cases, can imitate a subcapsular hematoma of the spleen, it seems important to increase the awareness among doctors of various specialties about the variety of morphological variations in the structure of the liver, in particular about the elongated left lobe of the liver, to unify approaches to the description and establish uniformity of wording to designate this feature of the anatomical structure of the left lobe of the liver, which will reduce the risk of diagnostic errors and errors during surgical interventions, especially in cases of blunt abdominal trauma. The article presents clinical cases with ultrasound examination of 10 patients of different ages (from 1 month to 38 years) and gender with a newly diagnosed anomaly in the structure of the left lobe of the liver, i.e. an elongated left lobe. An analysis of national and foreign literature sources containing reports on various morphological variants of the liver structure and the frequency of their occurrence was carried out. Ultrasound signs were proposed to describe the elongated left lobe of the liver. The features of the ultrasound examination technique for the elongated left lobe of the liver in children older than one year are described. The variety of formulations used by different authors when describing this variant of the anatomical structure of the liver was studied.

Keywords:

elongated left lobe of the liver, saddle liver, "beaver tail liver", beaver lobe, classification of morphological types of the liver, features of ultrasound diagnostics

For citation: Ischenko N. V., Vinogradova N. K., Titova L. A., Tolstykh E. M., Marks S. I. Ultrasound cases of an elongated left lobe of the liver as an anatomical variant. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(1): 78-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-1-7> EDN: ZAIOTY

For correspondence: Natalia V. Ischenko – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Instrumental Diagnostics, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Address: 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

E-mail: mini143@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0306>, SPIN: 7735-9012, AuthorID: 606595

Compliance with ethical standards: The work followed the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Committee of the N. N. Burdenko Voronezh State Medical University (extract from the minutes of the meeting No. 2 dated 11/15/2022). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 27.11.2023; approved after reviewing 13.02.2024; accepted for publication 21.02.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Печень является самым крупным органом брюшной полости, который занимает большую часть правого подреберья и эпигастрия и часто заходит в левое подреберье до левой боковой линии. По мере роста и развития организма от младенчества до зрелости печень растет и быстро увеличивается в размерах. Конечные размеры печени зависят от пола, возраста и размера тела.

Анатомия печени является достаточно сложной из-за ее широко распространенных морфологических вариаций. Они встречаются в виде долей различной формы, борозд, врожденных аномалий, включая агенезию, атрофию или гипоплазию, дополнительные доли и борозды, а также чрезмерные размеры конкретной доли. Все эти изменения могут возникать из-за нарушения развития на определенной эмбриональной стадии. Различают эктопические доли печени (находящиеся отдельно от печени, не имеющие анатомического продолжения) и добавочные доли печени (представляющие собой дополнительные доли печени, имеющие анатомическую непрерывность с основным органом в виде нормальной паренхимы печени и имеющие билиарные протоки и печеночные сосуды). Добавочные доли чаще встречаются в правой доле печени, как правило, под печенью [1].

Левая доля также может отличаться от нормального размера и формы, хотя паренхима печени имеет нормальную экоструктуру. Иногда случайно можно обнаружить анатомический вариант печени, известный как «печень бобрового хвоста». Это латеральный сегмент левой доли печени, простирающийся латерально че-

рез срединную линию, лежащий над передним краем селезенки и/или почти окружающий ее. Такой вариант развития чаще встречается у женщин [1, 2].

Анатомическая вариативность строения печени может представлять значительные клинические сложности, несмотря на достаточно редкую встречаемость. Клиническое значение имеющейся у пациента морфологической вариации строения печени может быть различным и зависит от расположения аномалии. Так, дефектное развитие левой доли печени может привести к такому состоянию, как заворот желудка. Напротив, дефект развития правой доли может оставаться клинически латентным или же прогрессировать до портальной гипертензии.

Чрезмерное развитие печени создает дополнительные доли печени, которые вызывают перекурт [3].

Наличие добавочных долей требует внимания, когда в них происходит перекурт или метастазирование. Перекурт добавочных долей является неотложным хирургическим состоянием и требует как можно более раннего лечения.

Эмбриологически добавочные доли образуются за счет смещения примитивного зачатка органа или сохранения мезодермальных перегородок в процессе пролиферации, что происходит из-за дефектного формирования каудальной передней кишки и печеночного зачатка на третьем месяце внутриутробной жизни.

Своевременное выявление добавочной доли небольшого размера очень важно хирургически и рентгенологически, поскольку ее можно ошибочно принять за лимфатический узел и случайно удалить во время операции или при диссекции вокруг ворот печени. Это может привести к чрезмерному крово-

Таблица. Классификация морфологических вариаций печени по Ф. Неттеру [3]
Table. Classification of morphological variations of the liver according to F. Netter [3]

Типы/ Types	Описание / Description
Тип 1 / Type 1	Нормальный / Normal
Тип 2 / Type 2	Очень маленькая левая доля, глубокое реберное вдавление / Very small left lobe, deep costal depression
Тип 3 / Type 3	Полная атрофия левой доли / Complete atrophy of the left lobe
Тип 4 / Type 4	Поперечная седловидная печень, относительно большая левая доля / Transverse saddle liver, relatively large left lobe
Тип 5 / Type 5	Языкоподобный отросток правой доли / The flame-like appendage of the right lobe
Тип 6 / Type 6	Очень глубокое вдавление почки и сужение корсета / Very deep indentation of the kidney and constriction of the corset
Тип 7 / Type 7	Диафрагмальные канавки / Diaphragmatic grooves

течению в брюшной полости из-за повреждения долей или сосудистой ножки.

Дополнительные борозды являются потенциальными источниками диагностических ошибок при визуализации. Они могут быть ошибочно приняты за кисту печени, гематому или абсцесс, когда в этих бороздах скапливается жидкость. Метастатические опухолевые клетки, попадающие в эти пространства, могут имитировать внутрипеченочные очаговые поражения.

Спорные вопросы могут возникнуть при радиологическом обследовании пациента в послеоперационном периоде после спленэктомии, когда удлинённая левая доля может мигрировать в селезеночное ложе в зависимости от многих факторов, включая податливость печени, ожирение, возраст пациента. Удлинение левой доли может быть неправильно диагностировано как растяжение печеночного изгиба толстой кишки, гастроптоз, эхинококковая киста или саркома печени. Эти морфологические аномалии иногда сочетаются с пороками развития других органов, таких как диафрагма и связочный аппарат печени [4].

Сегментарное строение печени хорошо изучено и не вызывает сложностей в описании у радиологов и в диагностике у врачей хирургических специальностей. Однако изучению вариантной анатомии поверхностей печени посвящено сравнительно небольшое количество исследований. Так, существует классификация морфологических вариаций печени по Ф. Неттеру [3], включающая 7 типов вариантной анатомии печени (таблица).

Также обращает на себя внимание наличие большого разнообразия формулировок для обозначения особенностей анатомического строения печени, в частности удлинённой левой доли печени. Анализ отечественных и зарубежных источников показал, что

до настоящего времени не установлено единообразие формулировок обозначения данной особенности анатомического строения левой доли печени. Так, например, индийские патоморфологи в исследованиях и обзорах морфологических вариаций печени, начиная с 2014 по 2022 г. [3, 5, 6], описывают аналогичную особенность строения печени как тип 4 по Неттеру (поперечная седловидная печень, относительно большая левая доля). Именно морфологи описывают эту особенность как «седловидная» печень (saddle liver). Однако в публикации радиологов из Индии от 2021 г. [1], представленном клиническом случае радиологов из Греции от 2022 г. [7] и в клиническом случае в педиатрии в 2022 г. из Хорватии [8] подобную особенность называют как «печень хвоста бобра» или дополнительная доля бивера (beaver's lobe). Отечественные авторы описывают анатомический вариант строения левой доли печени, при которой она представлена в виде длинного отростка, и называют ее «саблевидной» левой долей [9].

Клинические наблюдения

Исследование печени проводилось на аппарате Logiq P9. У взрослых – датчиком конвексным C1–5-RS, у детей до 1 года – линейным 12L-RS, у детей старше года – конвексным и далее, при подозрении на удлинённую долю печени, продолжалось линейным датчиком для наилучшей визуализации выявленной особенности строения печени. Использовался В-режим и режим цветового доплеровского картирования, проводилось полипозиционное сканирование лежа на спине, на левом боку и стоя, при спокойном дыхании и на высоте глубокого вдоха. Всего за период с 2020 по 2023 гг. при амбулаторном обследовании было выявлено 10 пациентов с аномалией строения



Селезенка/ Spleen

Печень / Liver

Рис. 1. Удлинённая левая доля печени, близко прилегающая к селезенке

Fig. 1. The elongated left lobe of the liver, closely adjacent to the spleen

печени, характеризующейся удлинением левой доли. Характеристика пациентов и сонологическая картина выявленных изменений приведена ниже.

Пациент 1. Девочка-подросток 13 лет 11 мес. В левом подреберье лоцируется образование, по форме и структуре (рисунок сосудов и внутрипеченочных желчных протоков) сходное с паренхимой печени (удвоение печени?). Передне-задний размер (ПЗР) слева 90 мм, ПЗР правой доли: 107 мм. В связи с небольшим опытом сонолога в выявлении такой аномалии, как удлинённая левая доля печени, для уточнения диагноза было рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости. В результате проведенной КТ органов брюшной полости было подтверждено наличие особенности строения левой доли печени в виде увеличения ее размеров и классифицировано как «саблевидная» печень, вариант развития.

Пациент 2. Девочка-подросток 13 лет 8 мес. Левая доля печени относительно крупных размеров, удлинённая, лоцируется глубоко в левом эпигастрии, в проекции хвоста поджелудочной железы, край острый, структура левой доли не изменена. ПЗР правой доли: 113 мм; ПЗР левой доли: 58 мм.

Пациент 3. Младенец мужского пола, 1 мес. Левая доля печени удлинённая, прослеживается значительно латеральнее срединной линии, достигая верхнего края селезенки. Измерения левой доли печени произведены в проекции срединной линии. ПЗР правой доли: 55 мм; ПЗР левой доли: 32 мм.

Пациент 4. Женщина 38 лет. Левая доля печени удлинённая, лоцируется глубоко латеральнее от срединной линии тела, в левом подреберье; на вдохе ткань левой доли печени визуализируется по наружному контуру селезенки, огибая ее сверху. ПЗР правой доли 114 мм, ПЗР левой доли 57 мм

Пациент 5. Женщина 18 лет. Левая доля печени удлинённая, лоцируется глубоко латеральнее от срединной линии тела, в левом подреберье; на вдохе ткань левой доли печени граничит с селезенкой. ПЗР левой доли по срединной линии тела – 51 мм, по левой среднеключичной линии – 84 мм. ПЗР правой доли: 108 мм.

Пациент 6. Мальчик, 7 лет 4 мес. Левая доля печени удлинённая, лоцируется глубоко латеральнее от срединной линии тела, в левом подреберье. ПЗР правой доли: 115 мм; ПЗР левой доли: 60 мм.

Пациент 7. Девочка 7 лет, 7 мес. Левая доля печени удлинённая, лоцируется глубоко латеральнее от срединной линии тела, в левом подреберье. ПЗР по левой среднеключичной линии – 67 мм; на вдохе ткань левой доли печени визуализируется по наружному контуру селезенки, огибая ее сверху. ПЗР правой доли: 88 мм; ПЗР левой доли: 48 мм.

Пациент 8. Женщина, 22 года. Левая доля печени удлинённая, лоцируется глубоко латеральнее от срединной линии тела, в левом подреберье, ПЗР левой доли по среднеключичной линии слева – 90 мм; на вдохе ткань левой доли печени визуализируется по наружному контуру селезенки, огибая ее сверху. ПЗР правой доли: 123 мм; ПЗР левой доли: 53 мм.

Пациент 9. Мальчик, 6 лет 6 мес. Левая доля печени удлинённая, лоцируется глубоко латеральнее от срединной линии тела, в левом подреберье, ПЗР на уровне левой среднеключичной линии – 73 мм; на вдохе ткань левой доли печени визуализируется по наружному контуру селезенки, огибая ее сверху. ПЗР правой доли: 97 мм; ПЗР левой доли: 47 мм.

Пациент 10. Женщина, 36 лет. Левая доля печени удлинённая, лоцируется глубоко латеральнее от срединной линии тела, в левом подреберье, ПЗР по левой среднеключичной линии – 82 мм; на вдохе ткань



Рис. 2. Удлинённая левая доля печени у ребенка первого года жизни

Fig. 2. The elongated left lobe of the liver in a one year old toddler

левой доли печени визуализируется по наружному контуру селезенки, огибая ее сверху. ПЗР правой доли: 120 мм; ПЗР левой доли: 62 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Во время ультразвукового исследования органов брюшной полости в различных плоскостях сканирования у всех пациентов левая доля визуализировалась глубоко в левом подреберье, тогда как в норме печень в левом подреберье не определяется. При измерении ПЗР правой и левой доли в стандартных позициях датчика у всех пациентов они соответствовали возрастной норме. В связи с тем, что в исследованной нами литературе и существующих стандартных УЗ-протоколах описания печени отсутствуют достоверные критерии для оценки длины левой доли печени, нами был введен дополнительный параметр для измерения левой доли печени – ПЗР по левой среднеключичной линии (по аналогии с правой долей), который, в зависимости от возраста, составлял до 90 мм. Необходимо отметить, что в норме на уровне левой среднеключичной линии печень уже не визуализируется, соответственно, ее обнаружение на этом уровне свидетельствует об увеличении ее размеров за счет удлинения левой доли. Кроме того было отмечено, что у шести пациентов на вдохе ткань левой доли печени тесно соприкасалась с селезенкой (рис. 1).

По анатомическим характеристикам строение паренхимы удлинненного участка левой доли было идентично строению правой доли печени, также визуализировался удлинненный ход левой ветви ворот-

ной вены (рис. 2), что тоже указывает на удлинение левой доли печени.

При проведении КТ обращает на себя внимание, что из-за небольшого различия коэффициента абсорбции тканей печени и селезенки (около 5 HU) и плотного прилегания друг к другу удлинненной левой доли и селезенки достаточно сложно становится дифференцировать границы органов (рис. 3), что может создавать трудности для диагностики.

Хотя выявленная особенность строения печени не влечет за собой каких-либо нарушений в работе органа, все же удлинненная левая доля более подвержена травмам. В случае травмы нижней левой части грудной клетки или в верхнем квадранте левой стороны живота при тесном соприкосновении ткани печени и селезенки удлинненную левую долю печени можно ошибочно диагностировать как подкапсульную гематому селезенки или окоселезеночное скопление жидкости. А ввиду того, что печень и селезенка имеют одинаковую эхогенность на УЗИ и плотность на КТ, эти два органа бывает достаточно трудно дифференцировать и, в случае абдоминальной травмы, вероятность диагностической ошибки возрастает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мнению авторов, сонологическими характеристиками удлинненной левой доли печени могут служить визуализация левой доли глубоко в левом подреберье, оценка ПЗР левой доли по левой среднеключичной линии, описание удлинненного хода левой ветви воротной вены, а также, при близком расположении, описание соотношения удлинненной левой доли печени и селезенки относительно друг друга.

При обследовании детей старше года наилучшая визуализация удлинненной левой доли достигалась при использовании линейного датчика, что обусловлено поверхностным расположением этой части печени и ее относительно небольшой толщиной. В связи с этим авторы предлагают при обследовании лиц данной возрастной группы начинать исследование печени традиционно – конвексным датчиком, а ход удлинненной левой доли печени далее отслеживать с помощью линейного датчика.

Учитывая особую значимость знания особенностей анатомической вариативности печени при травмах и хирургических вмешательствах, осведомленность об этих вариациях крайне важна для врачей ультразвуковой диагностики, особенно при использовании FAST протокола при тупой травме живота, и радиологов. Кроме того, знание особенностей анатомии печени необходимо хирургам для хорошего хирургического результата и своевременного проведения минимально инвазивных хирургических вмешательств.

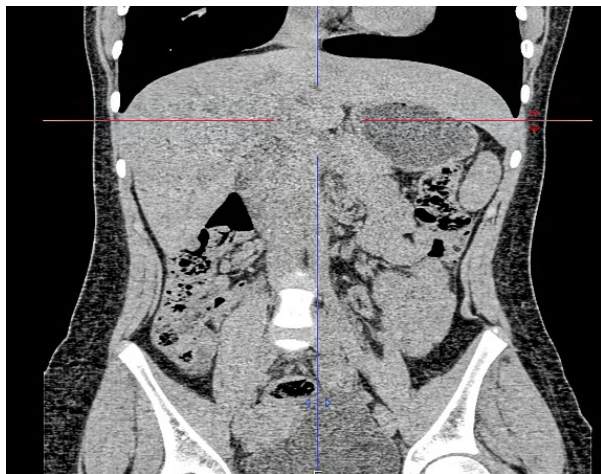


Рис. 3. КТ брюшной полости. Удлинненная левая доля печени, простирающаяся далеко за срединную линию и доходящая до селезенки

Fig. 3. CT scan of the abdominal cavity. The elongated left lobe of the liver, extending far beyond the median line and reaching the spleen

Обнаруженное нами многообразие патоморфологических формулировок удлинённой левой доли печени («печень хвоста бобра», седловидная печень, дополнительная доля бивера, «саблевидная» левая доля) может создать недопонимание и увеличить риск диагностических ошибок при описании данной аномалии развития.

диагностики разными специальностями и клиницистами. В связи с этим важным представляется вопрос единой морфологической номенклатуры вариантной анатомии печени, что также позволит снизить риск диагностических ошибок и унифицировать информацию об этих аномалиях развития печени.

Список источников

1. Khanduri S, Malik S, Khan N, Singh H, Rehman M. Beaver Tail Liver: A Hepatic Morphology Variant. *Cureus*. 2021 Jul 12;13(7):e16327. <https://doi.org/10.7759/cureus.16327>
2. Hacking C, Ranchod A, Saber M, et al. Beaver tail liver. Reference article, Radiopaedia.org. Accessed: 13 Feb 2024. <https://doi.org/10.53347/rid-39318>
3. Haobam Rajajee Singh, Suganthi Rabi. Study of morphological variations of liver in human. *Translational Research in Anatomy*. 2019;14:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2018.11.004>
4. Sangeeta M, Varalakshmi KL, Shilpa N. A study of the morfometry of the liver. *Indian J Appl Res*. 2014;4(8).
5. Ragavan S, Muraleedharan A, Bage NN, Devi R. A comprehensive study and extensive review of morphological variations of liver with new insights. *Surg Radiol Anat*. 2022 Mar;44(3):455–466. <https://doi.org/10.1007/s00276-022-02883-1>
6. Srimani P, Saha A. Liver morphology: anatomical study about the outer aspects. *Surg Radiol Anat*. 2020 Dec;42(12):1425–1434. <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02485-9>
7. Arcoudis N-A, Stamelos K, Tsochatzis A, Moschovaki-Zeiger O, Spiliopoulos S. "Hiding beaver tail liver": a rare case report of a beaver tail liver lookalike variant located medially to the spleen, mimicking a perisplenic hematoma. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022;53(148). <https://doi.org/10.1186/s43055-022-00824-x>
8. Rogulj M, Brzica K, Ivancic M, Renic A. Beaver tail liver on pediatric chest X-ray. *Radiol Case Rep*. 2022 Oct 6;17(12):4780–4783. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.09.025>
9. Китаев В. М., Китаев С. В. Компьютерная томография в гастроэнтерологии. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2016, 200 с.

References

1. Khanduri S, Malik S, Khan N, Singh H, Rehman M. Beaver Tail Liver: A Hepatic Morphology Variant. *Cureus*. 2021 Jul 12;13(7):e16327. <https://doi.org/10.7759/cureus.16327>
2. Hacking C, Ranchod A, Saber M, et al. Beaver tail liver. Reference article, Radiopaedia.org. Accessed: 13 Feb 2024. <https://doi.org/10.53347/rid-39318>
3. Haobam Rajajee Singh, Suganthi Rabi. Study of morphological variations of liver in human. *Translational Research in Anatomy*. 2019;14:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2018.11.004>
4. Sangeeta M, Varalakshmi KL, Shilpa N. A study of the morfometry of the liver. *Indian J Appl Res*. 2014;4(8).
5. Ragavan S, Muraleedharan A, Bage NN, Devi R. A comprehensive study and extensive review of morphological variations of liver with new insights. *Surg Radiol Anat*. 2022 Mar;44(3):455–466. <https://doi.org/10.1007/s00276-022-02883-1>
6. Srimani P, Saha A. Liver morphology: anatomical study about the outer aspects. *Surg Radiol Anat*. 2020 Dec;42(12):1425–1434. <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02485-9>
7. Arcoudis N-A, Stamelos K, Tsochatzis A, Moschovaki-Zeiger O, Spiliopoulos S. "Hiding beaver tail liver": a rare case report of a beaver tail liver lookalike variant located medially to the spleen, mimicking a perisplenic hematoma. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022;53(148). <https://doi.org/10.1186/s43055-022-00824-x>
8. Rogulj M, Brzica K, Ivancic M, Renic A. Beaver tail liver on pediatric chest X-ray. *Radiol Case Rep*. 2022 Oct 6;17(12):4780–4783. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.09.025>
9. Kitaev VM, Kitaev SV. Computed tomography in gastroenterology. Moscow: "MEDpress-inform" Publ.; 2016, 200 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

Ищенко Наталья Владимировна ✉ – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0306>, SPIN: 7735-9012, AuthorID: 606595

Виноградова Наталья Константиновна – врач УЗИ 000 «Детский Доктор», г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6664-0252>

Титова Лилия Александровна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-3411>, SPIN: 9157-4149, AuthorID: 606593, Scopus Author ID: 57200567055

Толстых Елена Михайловна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4123-1177>, SPIN: 5901-7333, AuthorID: 794960, Scopus Author ID: 57201184239

Маркс Светлана Ивановна – к.м.н., доцент кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4156-127X>, SPIN: 2762-5466, AuthorID: 736516

Information about authors:

Natalia V. Ischenko ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Instrumental Diagnostics, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-0306>, SPIN: 7735-9012, AuthorID: 606595

Nataliya K. Vinogradova – USD doctor, LLC «Detskiy Doctor», Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6664-0252>

Liliya A. Titova – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor and Head at the Department of Instrumental Diagnostics, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8421-3411>, SPIN: 9157-4149, AuthorID: 606593, Scopus Author ID: 57200567055

Elena M. Tolstykh – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Instrumental Diagnostics, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4123-1177>, SPIN: 5901-7333, AuthorID: 794960, Scopus Author ID: 57201184239

Svetlana I. Marks – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Instrumental Diagnostics, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4156-127X>, SPIN: 2762-5466, AuthorID: 736516

Участие авторов:

Ищенко Н. В. – концепция исследования, набор материала, написание исходного текста, итоговые выводы;
Виноградова Н. К. – набор материала, написание исходного текста, итоговые выводы;
Титова Л. А. – научное руководство, развитие методологии, итоговые выводы;
Толстых Е. М. – доработка текста, итоговые выводы;
Маркс С. И. – доработка текста, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Ischenko N. V. – the concept of the study, the set of material, the writing of the source text, the final conclusions;
Vinogradova N. K. – the set of material, the writing of the source text, the final conclusions;
Titova L. A. – scientific guidance, development of methodology, final conclusions;
Tolstykh E. M. – revision of the text, final conclusions;
Marks S. I. – revision of the text, final conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

Research'n Practical Medicine Journal

