

Цитокиногенетическая терапия в комбинированном лечении рака толстого кишечника

В. Т. Заркуа¹ ✉

А. М. Бен Аммар²

Е. Э. Спирочкина³

¹ ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, miro.zarkua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7973-5231>, SPIN 9383-8150, Researcher ID (WOS): NFS – 4512-2025

² ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, amirbenammar94095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-2539>, SPIN: 4553-4484, Researcher ID (WOS): NFS – 7043-2025

³ ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, alena.dudka2016@yandex.ru

Резюме

Введение. Лечение колоректального рака на поздних линиях лекарственной терапии представляет значительные сложности, поскольку арсенал возможностей противоопухолевой терапии ограничен. Для потенцирования действия повторно назначаемых цитостатиков привлекает возможность использования препаратов цитокиногенетической терапии.

Цель работы. Оценить у пациента с IV стадией прогрессирующего рака толстого кишечника эффективность и безопасность применения цитокиногенетической терапии в сочетании с цитостатической терапией в поздней линии противоопухолевого лечения.

Материал и методы. Под наблюдением находился пациент 62 лет, поступивший с первично-множественным синхронным раком толстой кишки: рак поперечно-ободочной кишки, уТ3N2M1b (печень), оперативное вмешательство (27.09.2022), 4 линии терапии (FOLFOX-6, FOLFIRI + бевацизумаб, регорафиниб, цетуксимаб), прогрессия, рак прямой кишки pT2N0M0, оперативные вмешательства (18.06.2020, 27.09.2022). При обследовании была использована магнитно-резонансная томография с контрастным усилением.

Результаты. Пациент отметил улучшение самочувствия после трех курсов цитокиногенетической терапии, а после восьмого курса смог не только выполнять привычную работу по дому и самостоятельно добираться до больницы, но и стал немного заниматься своей профессиональной деятельностью. Применение противоопухолевой терапии по схеме XELOX (пятая линия) в сочетании с цитокиногенетической терапией не сопровождалось выраженной токсичностью. По данным магнитно-резонансной томографии была достигнута частичная регрессия опухолевых очагов.

Заключение. Совместное использование полихимиотерапии по схеме XELOX и препаратов цитокиногенетической терапии позволило достичь частичной регрессии ранее прогрессирующей опухоли и увеличить продолжительность жизни больного.

Ключевые слова: колоректальный рак, поздние линии лекарственной терапии, цитокиногенетическая терапия, цитостатики

Для цитирования: Заркуа В. Т., Бен Аммар А. М., Спирочкина Е. Э. Цитокиногенетическая терапия в комбинированном лечении рака толстого кишечника. Лечащий Врач. 2025; 9 (28): 36-41. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Cytokinenetic therapy in combination treatment of colorectal cancer

Vladimir T. Zarkua¹ ✉

Amir M. Ben Ammar²

Elena E. Spirochikina³

¹ OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, miro.zarkua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7973-5231>, SPIN 9383-8150, Researcher ID (WOS): NFS – 4512-2025

² OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, amirbenammar94095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-2539>, SPIN: 4553-4484, Researcher ID (WOS): NFS – 7043-2025

³ OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, alena.dudka2016@yandex.ru

Abstract

Background. Treatment of colorectal cancer in late lines of drug therapy presents significant challenges, since the arsenal of antitumor therapy options is limited. The possibility of using cytokinenetic therapy drugs is attractive for potentiating the effect of re-administered cytostatics.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of cytokinenetic therapy in combination with cytostatic therapy in a patient with stage IV progressive colon cancer in the late line of antitumor treatment

Material and methods. A 62-year-old patient was observed, admitted with a diagnosis of primary multiple synchronous colon cancer: transverse colon cancer, uT3N2M1b (liver), surgery (09/27/2022), 4 lines of therapy (FOLFOX-6, FOLFIRI + bevacizumab, regorafenib, cetuximab), progression, rectal cancer pT2N0M0, surgery (06/18/2020, 09/27/2022). During the examination, magnetic resonance imaging (MRI) with contrast enhancement was used.

Results. The patient noted an improvement in his well-being after three courses of cytokinogenetic therapy, and after the 8th course he was able not only to do his usual housework and get to the hospital on his own, but also began to do his professional activities a little. The use of antitumor therapy according to the XELOX scheme (5th line) in combination with cytokinogenetic therapy was not accompanied by significant toxicity. According to MRI data, partial regression of tumor foci was achieved.

Conclusion. The combined use of polychemotherapy according to the XELOX scheme and cytokinogenetic therapy drugs made it possible to achieve partial regression of a previously progressing tumor and increase the patient's life expectancy.

Keywords: colorectal cancer, late-line drug therapy, cytokinogenetic therapy, cytostatics

For citation: Zarkua V. T., Ben Ammar A. M., Spirochkina E. E. Cytokine therapy in combination treatment of colorectal cancer. Lechaschi Vrach. 2025; 9 (28): 36-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.9.006>

Conflict of interests. Not declared.

Колоректальный рак (КРР) занимает в структуре онкологической заболеваемости второе место у женщин и третье место у мужчин во всем мире [1], а в структуре онкологической смертности — второе место после рака легкого независимо от пола пациентов [2]. В России число заболевших КРР продолжает неуклонно возрастать. Одним из основных методов стадирования заболевания является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет с высокой точностью определить местную распространенность опухолевого процесса [3], а также оценить эффективность проведенного лечения [4]. Нередко заболевание удается диагностировать только на III-IV стадии [5], когда обязательным компонентом противоопухолевого лечения становится лекарственная терапия.

Показано, что у 27-50% больных на момент постановки диагноза или резекции первичной опухоли имеются метастазы в печени [5, 6]. Прогноз заболевания у значительного числа пациентов с КРР остается неблагоприятным [7]. Среди новых методов, направленных на повышение результатов лечения заболевания, рассматривается применение иммуноонкологических препаратов (ICI), показавших свою эффективность при ряде солидных опухолей — меланоме, почечноклеточном раке, немелкоклеточном раке легкого и некоторых других. Но большая часть колоректальных опухолей обладает низкой иммуногенностью без обширной инфильтрации иммунными клетками, что ограничивает их терапевтическую активность [5]. В последние годы внимание исследователей все больше привлекают препараты цитокинотической терапии (ЦГТ), которые, не обладая выраженной собственной токсичностью, могут потенцировать противоопухолевую эффективность различных лекарственных агентов.

Целью данного исследования было оценить у пациента с IV стадией прогрессирующего рака толстого кишечника эффективность и безопасность применения ЦГТ в сочетании с цитостатической терапией в поздней линии противоопухолевого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациент О., 62-х лет, обратился в клинику в мае 2025 г. с диагнозом «первично-множественный синхронный рак толстой кишки: рак поперечно-ободочной кишки, uT3N2M1b, метастазы в печень, IV стадия, оперативное вмешательство (27.09.2022), 4 линии лекарственной терапии, прогрессия заболевания, рак прямой кишки pT2N0M0, оперативные вмешательства (18.06.2020, 27.09.2022)».

Пациент сообщил, что с апреля 2022 г. отмечал боли в правом подреберье, периодическое повышение температуры тела до 39 °С, быстрое похудение (до 10 кг за 1 месяц). При обследовании по месту жительства по данным МРТ с внутривенным контрастированием от 08.06.2022 г. выявлена опухоль в прямой кишке на 8 см от края ануса без признаков инвазии стенки, в S6 печени определяется солитарный метастаз до 40 мм в диаметре, также выявлены признаки метастатического поражения парааортальных лимфоузлов слева. При колоноскопии обнаружена стенозирующая опухоль поперечной ободочной кишки, расположенная ближе к правому изгибу, эндоскопически непроходимая для колоноскопа, а также на 8 см от края ануса определяется блюдцеобразная кровоточащая опухоль размером до 20 мм в диаметре. 18.06.2022 г. выполнена трансанальная эндоскопическая микрохирургия опухоли прямой кишки, взята биопсия новообразования поперечно-ободочной кишки. Гистологическое заключение от 04.07.2022 г.: образование поперечной ободочной кишки представлено структурами, подозрительными в отношении опухоли, однако материал недостаточно информативен; образование прямой кишки — аденокарцинома, G1, на фоне аденомы с дисплазией эпителия высокой (high grade) степени, лимфоплазмозитарной инфильтрацией подлежащей стромы. Решением онкологического консилиума от 06.07.2022 г. пациенту назначено 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX-6, лечение переносил крайне тяжело, неоднократно отмечались тошнота, рвота, диарея 2-3 степени по CTCAE 5.0. При контрольном МРТ-исследовании с контрастным усилением выявлено уменьшение размеров опухоли поперечно-ободочной кишки и солитарного метастаза в печени, зарегистрирован частичный ответ.

27.09.2022 г. пациенту выполнена лапароскопически ассистированная комбинированная правосторонняя гемиколэктомия с формированием аппаратного илеотрансверзоанастомоза по типу «бок в бок», атипичная резекция S6 печени, низкая передняя резекция прямой кишки с формированием аппаратного сигморектального анастомоза по типу «конец в конец», илеостомия по Торнболлу, интраоперационное ультразвуковое исследование печени. Гистологически, по данным от 10.10.2022 г., опухоль толстой кишки имеет строение аденокарциномы кишечного типа, G2, с очагами некротического распада и очагово-диффузной лимфоцитарной инфильтрацией, в трех лимфоузлах из 69 имеют место метастазы опухоли, R0. В печени очаг роста аденокарциномы с обширными некрозами, аналогичный описанному в толстой кишке, R0. В прямой кишке опухолевого роста нет, определяются воспалительные и фиброзные изменения в зоне ранее проведенной операции.

В 29 удаленных лимфоузлах параректальной клетчатки и брыжейки метастазов не выявлено. По результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ) данных за наличие мутаций *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* не выявлено. Решением онкоконсилиума ПХТ по схеме FOLFOX-6 продолжена до 12 курсов.

23.12.2022 г. после проведения девятого курса лечения при очередной МРТ с контрастным усилением выявлены новые очаги в печени — в S8, S5, увеличенные лимфоузлы в области ее ворот, а также парааортальные слева на уровне L₂-L₄. Пациент переведен на вторую линию терапии по схеме FOLFIRI в комбинации с бевацизумабом, проведено 8 курсов лечения. При выполнении МРТ с контрастом 24.04.2023 г. выявлен рост метастазов в печени на 50%. С 03.05.2023 г. переведен на терапию третьей линии препаратом регорафиниб.

24.07.2023 г. при выполнении очередного обследования (МРТ с контрастным усилением) выявлено дальнейшее увеличение очагов в печени. В связи с прогрессией заболевания пациенту назначена четвертая линия терапии препаратом цетуксимаб, проведено 21 введение. По данным МРТ от 17.01.2024 г. отмечена стабилизация очагов в печени. Лечение решено продолжить, но после 29-го введения цетуксимаба в мае 2024 г. зарегистрирован продолженный рост метастазов в печени. Не будучи удовлетворен результатами проводимого лечения и испытывая усталость от введения противоопухолевых препаратов, пациент решил обратиться в клинику, чтобы подключить метод ЦГТ к запланированной пятой линии лекарственного лечения.

Общее состояние пациента и его изменения в процессе лечения оценивали путем определения статуса Карновского. При обследовании пациента на фоне терапии был использован метод МРТ с контрастным усилением. Уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) оценивали методом иммуноферментного анализа, результаты получали в пг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении пациент жаловался на сильную слабость, плохой аппетит, похудение, постоянную тошноту, чувство тяжести в правом подреберье, отмечал, что практически не выходит за пределы квартиры. При осмотре состояние ослабленное, статус Карновского 70%. Кожные покровы бледные, слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца аритмичные, тахикардия. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Анус сомкнут. При пальцевом исследовании тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. На 6 см от края ануса по заднеправой полуокружности определяется послеоперационный шов, без дефектов.

По данным МРТ с контрастированием от 18.05.2024 г. структура печени неоднородна за счет патологических очаговых образований. В правой доле субкапсулярно на уровне S8 виден очаг размером 44×34 мм, имеющий неоднородную структуру, с контрастированием по периферии, на уровне S5 — два вблизи расположенных гиповаскулярных очага 24×20 мм и 15×7 мм. В области ворот печени визуализируется крупное узловое образование с неоднородно пониженным сигналом по T2, без выраженного ограничения диффузии, с периферическим характером контрастного усиления, размером 52×36×37 мм, вероятно, вторично пораженный лимфоузел; оказывает компримирующее воздействие на воротную вену. Выявляются увеличенные парааортальные лимфатические узлы, наиболее крупный — размером 15×20 мм.

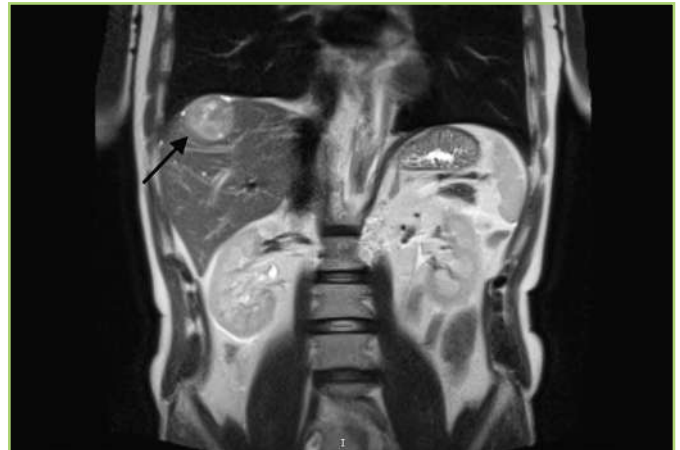


Рис. 1. МРТ с контрастированием от 18.05.2024 г. Множественные очаги в печени, таргетный очаг в S8 печени [предоставлено авторами] / Contrast-enhanced magnetic resonance imaging dated May 18, 2024. Multiple lesions in the liver, target lesion in S8 of the liver [provided by the authors]

Заключение: отмечается выраженное увеличение одного из вторичных очагов в печени в S8, рост образования в области ворот печени и парааортальных лимфатических узлов (рис. 1).

Решением междисциплинарного консилиума клиники от 24.05.2024 г. пациенту назначены препараты ЦГТ: интерферон гамма человеческий рекомбинантный (IFN-γ) в сочетании с препаратом ФНО — тимозином-α1 рекомбинантным (рФНТ-α1) по схеме, разработанной в клинике. Препараты назначены вне инструкции к применению в соответствии с Распоряжением Правительства РФ № 1180-р от 16.05.2022 г. «Перечень заболеваний, при которых допускается применение лекарственного препарата вне инструкции по его применению, в том числе у детей», а также Приказом Минздрава России от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

После проведения трех курсов ЦГТ пациент отметил улучшение самочувствия — появился аппетит, практически прошла тошнота, повысилась физическая активность. Одновременное применение противоопухолевой терапии по схеме XELOX (пятая линия) не сопровождалось выраженной токсичностью. Пациент сообщил, что значительно легче переносит курсы ПХТ, чем ранее назначенное лечение даже одним противоопухолевым препаратом.

По данным МРТ с контрастом от 23.08.2024 г. печень неоднородной структуры за счет сохраняющихся очагов вторичного генеза в S8 размером 28×28 мм, образований в S5 размером 8×5 мм, образования накапливают парамагнетик по периферии. В области ворот печени сохраняется узловое образование диаметром 45×26×20 мм с выраженными фиброзными изменениями. Сохраняется увеличение парааортальных лимфоузлов, наиболее крупный — 12×19 мм.

Заключение: по сравнению с результатами исследования от 18.05.2024 г. наблюдается уменьшение размеров вторичных очагов в печени, узлового образования в области ее ворот, стабилизация размеров парааортальных лимфоузлов.

После проведения восьми курсов ЦГТ пациент отметил не только возможность выполнять привычную работу по дому и самостоятельно добираться до больницы, но и стал немного заниматься своей профессиональной деятельностью — ремон-

том бытовой техники. При очередном обследовании состояние удовлетворительное, статус Карновского 95%. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Анус сомкнут. При пальцевом исследовании тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные.

По данным МРТ с контрастным усилением от 28.04.2025 г., печень неоднородной структуры за счет сохраняющихся очагов вторичного генеза в S8 размером 12×18 мм, одного образования в S5 размером 5×3 мм, оба образования накапливают парамагнетик по периферии. В области ворот печени сохраняется узловое образование диаметром 26×16×10 мм с выраженными фиброзными изменениями. Сохраняется увеличение парааортальных лимфоузлов, наиболее крупный — 8×12 мм.

Заключение: по сравнению с результатами исследования от 23.08.2024 г. наблюдается дальнейшее уменьшение размеров вторичных очагов в печени, узлового образования в области ворот печени, парааортальных лимфоузлов (рис. 2).

В настоящее время пациент продолжает курсы ПХТ по схеме XELOX в сочетании с ЦГТ. Лечение переносит удовлетворительно. Динамика показателей статуса Карновского, уровня ФНО-α и данных МРТ представлена в табл. В результате проведенного лечения объем опухолевых очагов уменьшился на 58%. Общая продолжительность жизни пациента с момента установления диагноза заболевания составляет 39+ месяцев, с момента начала ЦГТ — 12+ месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение у больных метастатическим КРР режимов FOLFOX или XELOX, с последующим переходом на режим FOLFIRI во второй линии позволяет увеличить общую выжи-

Таблица. **Изменение показателей, характеризующих состояние пациента в процессе лечения [таблица составлена авторами]** / Changes in indicators characterizing the patient's condition during treatment [table compiled by the authors]

Дата осмотра	Индекс Карновского, %	ФНО-α, пг/мл	Результаты данных МРТ, мм	Этап ЦГТ
18.05.2024	70%	3,9	135	До начала терапии
23.08.2024	84%	11,9	93	После третьего курса
28.04.2025	95%	20,1	57	После восьмого курса

ваемость (ОВ) почти до 24 месяцев [8]. Использование режимов с включением анти-EGFR-антител с переходом в случае прогрессирования заболевания на антиангиогенные препараты способствует повышению ОВ до 30–36 месяцев [9]. Однако в случаях дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса выбор лечения для пациентов представляет значительные трудности. Ограничение арсенала возможностей противоопухолевой терапии приводит к необходимости повторного использования препаратов, показавших эффективность в 1–2 линии лечения. Во второй раз применение оксалиплатина позволяет достичь медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) 5,1 мес (95% ДИ 4,3–6,1) с дальнейшим сокращением до 4,0 мес (95% ДИ 3,07–5,13), если терапия оксалиплатином проводилась после третьей линии [10]. Наиболее перспективным такой подход представляется у пациентов, опухоли которых содержат молекулярные дефекты в пути восстановления повреждений ДНК. Но у больных, получивших большое количество курсов противоопухолевой терапии, нередко наблюдается худшая переносимость последующего лечения, что может привести к редукции доз препаратов или увеличению интервалов между курсами. Дополнительно встает проблема преодоления химиорезистентности заболевания. Показано, что использование анти-PD-1-антител у предлеченных пациентов может способствовать достижению длительной ВБП [11], причем наибольшая эффективность зарегистрирована в случаях высокой мутационной нагрузки в опухоли [12]. Однако частота встречаемости дефицита в системе ошибочно спаренных оснований (dMMR) или высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) у больных КРР составляет 12–15%, чаще при правосторонней локализации опухоли [11]. Пациенты с III–IV стадиями КРР с меньшей вероятностью являются MSI-H, не более 4–5% случаев.

В ряде клинических и экспериментальных исследований рассматривается возможность использования у животных-опухоленосителей и больных КРР препарата ИФН-γ в сочетании с химиотерапией или ICI. Согласно работе Н.-W. Teng и соавт. (2024), у мышей с опухолью CT-26 со стабильной MSI применение ИФН-γ уменьшало размер опухоли и усиливало противоопухолевую активность, индуцированную антителами к PD-1, что сопровождалось повышением активности нейтрофильных внеклеточных ловушек (НЭТ — сеть из ДНК, содержащая цитотоксические ферменты, высвобождаемые во внеклеточное пространство) и клеточного апоптоза [12].

По данным Y. Tang и соавт. (2024) интратуморальные инъекции рекомбинантного mIFNγ (5 мкг) лаборатор-



Рис. 2. МРТ с контрастным усилением от 28.04.2025 г. Уменьшение размеров вторичных очагов в печени, в том числе ранее выявленного таргетного очага в S8 [предоставлено авторами] / Contrast-enhanced magnetic resonance imaging dated April 28, 2025. Reduction in the size of secondary lesions in the liver, including the previously identified target lesion in S8 [provided by the authors]

ным животным (самки мышей BALB/c или бестимусные мыши) в сочетании с внутривенной инъекцией моноклонального антитела к PD-1 значительно увеличивали гибель опухолевых клеток и демонстрировали синергическое ингибирование роста опухоли в мышинной модели KPP [7]. Авторы обнаружили, что введение ИФН- γ повышает инфильтрацию слабоиммунотенной опухоли иммунными клетками и оказывает синергетический эффект в комбинации с ICI. Использование ИФН- γ совместно с ICI показало ингибирующий эффект в отношении роста KPP за счет подавления пролиферации и индукции апоптоза злокачественных клеток, а также путем повышения цитотоксичности, опосредованной Т-клетками, и снижения количества интратуморальных М2-подобных макрофагов. Кроме того, эти исследователи обнаружили, что у больных KPP с высокой экспрессией ИФН- γ в опухолевой ткани наблюдалась более длительная безрецидивная выживаемость. В работе Y. Wang и соавт. (2024) показано, что утрата неоантигенов и снижение активности сигнальной системы ИФН- γ обуславливают быстрый рост KPP, а стратегии, которые усиливают передачу сигналов ИФН- γ , могут способствовать достижению эффективных результатов иммунотерапии [13].

В более раннем исследовании II фазы [14] у пациентов с метастатическим KPP, не получавших химиотерапию, добавление ИФН- γ подкожно в дозе 150 мкг к болюсно/инфузионной схеме 5-FU/LV в течение 14-дневного цикла позволило получить частичный ответ в 33% случаев. У лиц с резистентностью к химиотерапии при использовании той же схемы лечения в 44% наблюдений удалось добиться стабилизации заболевания. Медиана времени до прогрессирования была небольшой (5,8 и 4,1 месяца соответственно), но превосходила результаты схемы FU/LV. Авторы отметили, что синергизм действия схемы FU/LV и ИФН- γ обусловлен активацией рецептора Fas и других компонентов внешнего пути апоптоза, регулируемых ИФН- γ .

Использование тимозина $\alpha 1$ в сочетании с XELOX показало эффективность комбинации в улучшении клеточного иммунного ответа, снижении уровня опухолевых маркеров в сыворотке и минимизации рецидивов у пациентов с KPP после радикальной операции [15]. Тимозин $\alpha 1$ может уменьшить иммуносупрессию, вызванную химиотерапией, и ускорить восстановление Т-лимфоцитов, снизить частоту возникновения нейтропении без увеличения других неблагоприятных событий, потенцировать эффективность XELOX в отношении ингибирования неоангиогенеза [16]. Используемый в нашей работе рекомбинантный препарат рФНТ- $\alpha 1$ сохраняет иммуномодулирующие свойства тимозина и не имеет токсичности ФНО- α . В ранее проведенных исследованиях показана эффективность применения этого препарата у больных с рядом солидных опухолей, например, раком поджелудочной железы [17].

Следует отметить, что продолжительность жизни нашего пациента с момента начала пятой линии терапии превысила результаты, опубликованные в литературе для повторного назначения оксалиплатина [10], что, по-видимому, указывает на потенцирующий эффект ЦГТ в отношении противоопухолевой активности схемы XELOX.

Таким образом, совместное использование ПХТ по схеме XELOX и препаратов ЦГТ позволило достичь частичной регрессии ранее прогрессирующей опухоли и увеличить продолжительность жизни пациента. Возможно, данная комбинация может рассматриваться в качестве дополнительной лечебной опции у пациентов с явлениями химиорезистентности колоректального рака. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — В. Т. Заркуа
Написание текста — В. Т. Заркуа
Сбор и обработка материала — В. Т. Заркуа
Обзор литературы — В. Т. Заркуа, А. М. Бен Аммар, Е. Э. Спирочкина
Анализ материала — В. Т. Заркуа
Редактирование — В. Т. Заркуа, А. М. Бен Аммар, Е. Э. Спирочкина
Утверждение окончательного варианта статьи — В. Т. Заркуа
Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Contribution of authors:

Concept of the article — V. T. Zarkua
Text development — V. T. Zarkua
Collection and processing of material — V. T. Zarkua
Literature review — V. T. Zarkua, A.M. Ben Ammar, E. E. Spirochkina
Material analysis — V. T. Zarkua
Editing — V. T. Zarkua, A.M. Ben Ammar, E. E. Spirochkina
Approval of the final version of the article — V. T. Zarkua
All authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors made substantial contributions to the concept development, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Литература/References

1. Cho Y. A., Lee J., Oh J. H., et al. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* 2019; 51 (3): 1033-1040. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.447>.
2. Baidoun F., Elshiwly K., Elkeraie Y., et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr. Drug Targets.* 2021; 22 (9): 9981009. <https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717>.
3. Beets-Tan R. G. H., Lambregts D. M. J., Maas M., et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (4): 1465-1475. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5026-2>.
4. Гришко П. Ю., Балясникова С. С., Самсонов Д. В., Мищенко А. В., Карачун А. М., Правосудов И. В. Современный взгляд на принципы диагностики и лечения рака прямой кишки по данным МРТ (обзор литературы). *Medical Visualization.* 2019; 23 (2): 7-26. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-2-7-26>.
Grishko P. Yu., Balyasnikova S. S., Samsonov D. V., Mishchenko A. V., Karachun A. M., Pravosudov I. V. Modern view on the principles of diagnostics and treatment of rectal cancer according to MRI data (literature review). *Medical Visualization.* 2019; 23 (2): 7-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-2-7-26>.
5. Mödl B., Moritsch S., Zwolanek D., Eferl R. Type I and II interferon signaling in colorectal cancer liver metastasis. *Cytokine.* 2023; 161: 156075. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156075>.
6. Zeng X., Ward S. E., Zhou J., Cheng A. S. L. Liver Immune Microenvironment and Metastasis from Colorectal Cancer-Pathogenesis and Therapeutic Perspectives. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (10): 2418. <https://doi.org/10.3390/cancers13102418>.
7. Tang Y., Wei J., Ge X., Yu C., Lu W., Qian Y., Yang H., Fu D., Fang Y., Zhou X., Wang Z., Xiao Q., Ding K. Intratumoral injection of interferon gamma promotes the efficacy of anti-PD1 treatment in colorectal cancer. *Cancer Letters.* 2024; 588: 216798. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216798>.
8. Ченорова М. С., Ченоров С. В., Трякин А. А. Выбор лечения химиорефрактерного рака толстой кишки. Злокачественные опухоли. 2023; 13 (3): 56-63. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63>.

- Cheporova M. S., Cheporov S. V., Tryakin A. A.* Choice of treatment for chemo-refractory colon cancer. *Malignant tumors*. 2023; 13 (3): 56-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63>.
9. *Modest D. P., Pant S., Sartore-Bianchi A.* Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer*. 2019; 109: 70-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.019>.
 10. *Mauri G., Gori V., Bonazzina E.* Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer : Systematic review and future research opportunities. *Cancer Treat Rev*. 2020; 91: 102112. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102112>.
 11. *Zhang X., Wu T., Cai X., et al.* Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H / dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol*. 2022; 17 (13): 795972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.795972>.
 12. *Teng H.-W., Wang T.-Y., Lin C.-C., et al.* Interferon Gamma Induces Higher Neutrophil Extracellular Traps Leading to Tumor-Killing Activity in Microsatellite Stable Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2024; 23 (7): 1043-1056. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-23-0744>.
 13. *Wang Y., Lu J., Huang D., et al.* Explosive tumor growth in a patient with colon cancer is associated with reduced neoantigen levels and decreased interferon-gamma (IFN- γ) signaling. *BMC Cancer*. 2025; 25: 1005. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14211-y>.
 14. *Schwartzberg L., Houghton J., Phillips D., et al.* Phase II, biomarker and genomic correlative study of GFL: Interferon gamma (IFN- γ), bolus/infusion 5-FU and leucovorin (LV) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Cancer Res*. 2008; 68 (9_Supplement): 4456.
 15. *Sha L., Zhang H., Zhang X.* Thymosin α 1 combined with XELOX improves immune function and reduces serum tumor markers in colorectal cancer patients after radical surgery. *Open Life Sci*. 2024; 19 (1): 20220793. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0793>
 16. *Ke L., Zhou J., Mao W., et al.* Chinese Acute Pancreatitis Clinical Trials Group (CAPCTG) Immune enhancement in patients with predicted severe acute necrotising pancreatitis: a multicentre double-blind randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2022; 48 (7): 899-909. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06745-7>.
 17. *Илюшин А. Л., Бен Аммар А. М.* Случай успешного лечения рака поджелудочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2022; 27 (5): 243-250. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco456482>.
Ilyushin A. L., Ben Ammar A. M. A case of successful treatment of pancreatic cancer. *Russian journal of oncology*. 2022; 27 (5): 243-250. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/onco456482>.

Сведения об авторах:

Заркуа Владимир Тамазиевич, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; miro.zarkua@gmail.com

Бен Аммар Амир Мохамед, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; amirbenammar94095@gmail.com

Спирочкина Елена Эдуардовна, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; alena.dudka2016@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir T. Zarkua, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; miro.zarkua@gmail.com

Amir M. Ben Ammar, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; amirbenammar94095@gmail.com

Elena E. Spirochikina, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; alena.dudka2016@yandex.ru

Поступила/Received 02.08.2025

Поступила после рецензирования/Revised 03.09.2025

Принята в печать/Accepted 05.09.2025