

Tumor budding — независимый прогностический фактор колоректального рака

М.С. Попов¹, С.А. Савчук¹, Д.П. Ковтун², Г.Н. Хрыков¹

¹ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; 194291, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45, корп. 1, лит. А

² ГКУЗ Ленинградской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Россия, 198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 36 -38 -40, лит. Б

Контактное лицо: Хрыков Глеб Николаевич, e-mail: ghrykov@mail.ru

Аннотация

В последние годы пристальное внимание исследователей приковано к изучению канцерогенеза и дифференцировки опухолей колоректального рака (КРР). Механизмы возникновения и агрессивности течения заболевания получают все большую аргументацию.

Понимание биологии опухолевого роста вносит свои изменения в систему лечения пациентов с КРР. В основу представления о разнородности фенотипов опухоли были положены современные молекулярные и патоморфологические методы диагностики.

Ключевые слова: колоректальный рак, tumor budding, метастазы в лимфатические узлы, прогностические факторы, патоморфологическое исследование, ITBCC.

Для цитирования: Попов М.С., Савчук С.А., Ковтун Д.П., Хрыков Г.Н. Tumor budding — независимый прогностический фактор колоректального рака. *Медицина будущего*. 2026;1(1):45-54.

<https://doi.org/10.67666/3033-9057-2026-1-1-45-54>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Поступила 13.08.2025

После доработки 09.02.2026

Принята к публикации 13.03.2026

Tumor budding — independent predictor factor of colorectal cancer

Gleb N. Khrykov¹, Demyan P. Kovtun¹, Sergey A. Savchuk², Maxim A. Popov¹

¹Leningrad Regional Clinical Hospital, 45, bldg. 1, liter A Lunacharsky ave., Saint Petersburg, 194291, Russian Federation

²Leningrad Regional Pathological Anatomy Bureau, 39 Lunacharsky ave., Saint Petersburg, 194291, Russian Federation

Contact person: Khrykov Gleb Nikolaevich, e-mail: ghrykov@mail.ru

Abstract

In last years, the attention of researchers is focused on the study of carcinogenesis and differentiation tumors of colorectal cancer (CRC). Mechanisms of the onset and aggressiveness of the disease are gaining more and more arguments. The biology of tu-

mor becomes more understandable and introduces its changes into the system of treatment of patients with CRC. The heterogeneity of tumor phenotypes was based on modern molecular and pathomorphological methods of diagnosis.

Keywords: colorectal cancer, tumor budding, lymph node metastases, prognostic factors, pathological examination, ITBCC

For citation: Popov M.S., Savchuk S.A., Kovtun D.P., Khrykov G.N. Tumor budding — independent predictor factor of colorectal cancer. *The Future of Medicine*. 2026;1(1):45-54.

<https://doi.org/10.67666/3033-9057-2026-1-1-45-54>

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interests.

Financing: the authors declare that there is no funding research.

Received 13.08.2025

Revised 09.02.2026

Accepted 13.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Более чем 90 % случаев опухолей толстой кишки представлены аденогенным раком — аденокарциномой различной степени дифференцировки [1]. Классификация TNM является международным стандартом для стратификации пациентов с КРР на группы риска. Тем не менее различные показатели выживаемости больных с идентичной стадией заболевания демонстрируют необходимость поиска дополнительных прогностических факторов.

В многочисленных международных исследованиях было показано, что на роль такого фактора претендует tumor budding (ТВ), являющийся независимым прогностическим фактором при колоректальном раке [2–6]. Значение ТВ подразумевает наличие одиночных опухолевых клеток или опухолевых кластеров, сформированных в группы от 2 до 4 опухолевых клеток, которые расположены отдельно от основной массы опухоли, главным образом в инвазивном фронте [6–8]. Впервые данное явление было описано при раке желудка в Японии в 1949 году [9]. В 1950–1960-х годах японские исследователи обнаружили взаимосвязь ТВ с прогнозом при опухолях языка, гортани, молочной железы, желудка и шейки матки. ТВ при КРР был упомянут в 1990-х годах [10, 11].

В литературе широко распространена гипотеза, что ТВ при КРР — это клетки на стадии эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [16]. До 1980-х годов ЭМП был известен как процесс, связанный

с эмбриогенезом и репарацией тканей. Эволюция эпителиальных клеток в мезенхимальные теоретически может играть роль в канцерогенезе и метастазировании [12–15]. Также существует гипотеза, что формирование ТВ является одним из первых этапов метастазирования.

До сих пор нет русского термина или адекватного перевода tumor budding. На III ежегодном Конгрессе Российского общества онкопатологов на сессии по протоколу вырезки опухолей прямой кишки был предложен перевод термина как «степень почкования». Кроме того, используются термины «опухолевое почкование» или прямая транслитерация «баддинг» и «бадд».

В данном обзоре представлены понятия о влиянии ТВ на прогноз и дальнейшую тактику лечения КРР, а также методы его оценки, в том числе при помощи цифрового анализа изображений (ЦАИ).

МЕТОДЫ

Для написания данного обзора литературы мы выполнили поиск англоязычной литературы по ключевым словам с использованием следующих web-ресурсов: MED-LINE, Scopus, Web of Science, EMBASE и Google Scholar.

Поисковые запросы не были ограничены датой публикации и включали всю существующую литературу, опубликованную до ноября 2024 года. Публикации клинических случаев были исключены из списка анализируемой литературы.

Таблица 1. Клинические аспекты ТВ
Table 1. Clinical aspects of TB

Клинический аспект	Прогностическое значение	Клиническая значимость
Предоперационная биопсия первичного колоректального рака	Неблагоприятный прогностический фактор, а также фактор риска наличия отдаленных метастазов и метастазов в лимфатические узлы	Неoadъювантная химиотерапия
Малигнизированные полипы	Фактор риска метастазирования в лимфатические узлы	Резекция толстой кишки
Колоректальный рак II стадии	Неблагоприятный прогностический фактор	Адъювантная химиотерапия

Полученные данные были оценены независимо каждым автором.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе существующей литературы мы выделили следующие клинические аспекты ТВ (табл. 1).

Предоперационный биопсийный материал КРР

Исследование предоперационного биопсийного материала при КРР является важным этапом диагностики и стадирования заболевания. Кроме стандартного патоморфологического заключения клиническому онкологу важно знать информацию о нарушении репарации белков (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) и молекулярно-генетическом статусе опухоли. В некоторых исследованиях установлено, что предоперационный биопсийный материал может иметь важную прогностическую ценность, основанную на оценке ТВ. В частности, степень баддинга в биопсийном материале может отражать вероятность наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах, связь с ответом на неоадъювантную терапию и низкую выживаемость пациентов с раком прямой кишки [35, 36]. Поскольку инвазивный фронт опухоли редко попадает в образец биопсийного материала, для прогностического значения оценивают внутриопухолевый ТВ [37]. Кроме биопсийного материала клиницист должен ориентироваться на инструментальные методы диагностики, которые имеют важную прогностическую ценность для принятия клинического решения в отношении тактики ведения пациентов с КРР.

Ранние стадии КРР

Согласно AJCC (American Joint Committee on Cancer) и UICC (International Union Against Cancer) ранним КРР принято считать 0 и I стадии (pTis/1, N0, M0). Несмотря на то что большинству пациентов выполняют радикальное эндоскопическое удаление малигнизированных полипов, до 13,2% уже имеют метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов [18]. Это диктует необходимость поиска дополнительных прогностических факторов для стратификации пациентов, потенциальных кандидатов для резекции толстой кишки.

Полагаясь на результаты ретроспективных когортных исследований, оценка ТВ может предо-

ставить важную информацию о возможном метастазировании в регионарные лимфатические узлы. В 2013 году Beaton и др. [19] выполнили метаанализ 23 когортных исследований, включавших 4510 пациентов с опухолями pT1. В своей работе авторы показали, что при выявлении > 10 опухолевых кластеров (Bd 3) ТВ имеет прямую взаимосвязь с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (отношение шансов [ОШ], 7,74; 95% доверительный интервал [ДИ], 4,47–13,39; $p < 0,001$), превышающий относительный риск (ОР) других неблагоприятных прогностических факторов, в том числе больше, чем глубина инвазии в подслизистый слой, на 1 мм (ОШ, 3,87; 95% ДИ, 1,50–10,00; $p = 0,005$), лимфатическая инвазия (ОШ, 4,81; 95% ДИ, 3,14–7,37; $p < 0,00001$) и низкая дифференцировка опухоли (ОШ, 5,60; 95% ДИ, 2,90–10,82; $p < 0,00001$). Данные выводы были подтверждены отдельными исследованиями из Японии [20] и Нидерландов [21].

В 2014 году Ueno и др. проанализировали 3556 пациентов с опухолями КРР pT1 из 30 японских медицинских центров. Наиболее значимыми факторами риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы являлись: степень ТВ, низкая дифференцировка опухоли, сосудистая инвазия и инвазия в подслизистый слой ($p < 0,0001$, для всех факторов) [20].

Метаанализ, состоящий из 17 исследований более чем с 3500 пациентами, показал, что инвазия в лимфатические сосуды (ОР, 5,2; 95% ДИ, 4,0–6,8), инвазия в подслизистый слой на 1 мм (ОР, 5,2; 95% ДИ, 1,8–15,4), ТВ (ОР, 5,1; 95% ДИ, 3,6–7,3), как и низкая дифференцировка опухоли (ОР, 4,8; 95% ДИ, 3,3–6,9), являются значимыми факторами риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы [21].

В корейском исследовании 2022 года Jeong-ki Kim и др. установили, что низкая дифференцировка (ОР 8,16; 95% ДИ 1,80–36,89), лимфатическая или венозная инвазия (ОШ 5,91; 95% ДИ 2,91–11,97) и пять или более опухолевых кластеров (ОШ 3,01; 95% ДИ 1,21–7,69) были независимыми факторами риска. При использовании этих трех факторов риска частота метастазирования в ЛУ составила 5,6, 15,5, 31,0 и 52,4% при общем количестве баллов 0, 1, 2 и ≥ 3 соответственно.

Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ТВ относится к дополнительным параметрам патоморфологического ис-

следования малигнизированных полипов, а также одним из факторов риска рецидива при II стадии колоректального рака.

KPP II стадии

KPP II стадии (pT3/T4, N0, M0) охватывает гетерогенную группу пациентов с 5-летней общей выживаемостью 70,3 %, при подгрупповом анализе выживаемость для IIC стадии составляет 54,6 %. Эти цифры явно контрастируют с 5-летней общей выживаемостью пациентов с поражением лимфатических узлов: 58,3 % (в совокупности для всей III стадии) и 79 % (для III A стадии — метастатическое поражение 1 лимфатического узла) [23]. Очевидно, что некоторые пациенты с II стадией KPP, у которых в исследованных лимфатических узлах не были обнаружены метастазы, будут иметь риск развития раннего прогрессирования после радикального удаления первичной опухоли.

Исходя из этого, выявление пациентов с II стадией заболевания и высоким риском прогрессирования с использованием дополнительных параметров патоморфологического исследования важно для принятия рационального клинического решения в отношении необходимости назначения адъювантной химиотерапии (АХТ). Назначение АХТ для пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования, должно тщательно обсуждаться с учетом всех потенциальных рисков и перспектив [24–26]. Результаты многочисленных ретроспективных когортных исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи между ТВ и неудовлетворительными показателями общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов с KPP II стадии [27–33]. При ретроспективном анализе 446 больных KPP выживаемость при II стадии с выявленным ТВ Bd 3 принципиально не отличалась от III стадии [34]. Кроме этого, наличие ТВ связано с патоморфологическими особенностями: лимфатической и венозной инвазией, высокой дифференцировкой опухоли и инвазией в край резекции [27–33].

Таким образом, ТВ является важным дополнительным прогностическим фактором KPP II стадии, позволяет выявить пациентов с высоким риском прогрессирования, потенциальных кандидатов для проведения АХТ.

Стандартизованная система оценки ТВ

По инициативе USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) в апреле 2016 года в г. Берне, Швейцария, состоялся международный консенсус, организованный для стандартизации системы оценки ТВ [38]. В ходе 7 сессий были сформулированы следующие постулаты.

1. ТВ — это одиночные малигнизированные клетки или опухолевый кластер, состоящий не более чем из 4 клеток.

Исходные данные основаны на исследованиях оценки ТВ как одиночных опухолевых клеток или кластера опухолевых клеток, состоящего не более чем из 4 клеток [2, 4]. Прогностическая ценность ТВ не зависит от количества клеток, формирующих кластер [3, 5, 6, 9]. Наиболее часто при оценке ТВ на срезах встречаются кластеры, состоящие из 4 опухолевых клеток. Кластеры, состоящие из 5 и более опухолевых клеток, называют низкодифференцированным кластером (PDC — poorly differentiated cluster) [39, 40].

2. ТВ является независимым предикторным фактором метастазирования в регионарные лимфатические узлы при опухолях pT1 KPP.

При опухолях pT1 KPP существует необходимость поиска надежных предиктивных факторов метастазирования в регионарные лимфатические узлы, определение которых позволит выявить потенциальных кандидатов для резекции толстой кишки. Многочисленные исследования, а также 4 метаанализа свидетельствуют о том, что ТВ является убедительным и независимым предиктивным фактором метастазирования в регионарные лимфатические узлы при опухолях pT1 [3, 6, 9, 18, 21, 41–45]. Участники консенсуса настоятельно рекомендуют отражать ТВ в патоморфологическом заключении для опухолей pT1 KPP наряду с другими предиктивными факторами метастазирования в регионарные лимфатические узлы такими, как низкая дифференцировка опухоли, лимфатическая и сосудистая инвазии, глубина инвазии в подслизистый слой [3, 21].

3. ТВ является независимым предиктором для II стадии KPP.

В большинстве случаев решение о назначении АХТ основывается на классификации TNM, которая является стандартом для стратификации пациентов на группы, определяющие прогноз. Пациентам, имеющим III стадию заболевания, предлагается проведение АХТ. В то же время пациенты, имеющие II стадию заболевания, не рассматриваются как кандидаты для адъювантного лечения, за исключением случаев перфорации опухоли, лимфатической и сосудистой инвазии, распространения опухоли на серозную оболочку (pT4a), низкой дифференцировки микросателлитностабильной опухоли, неопределенных или положительных краев резекции и менее 12 выявленных лимфатических узлов. Однако выживаемость некоторых пациентов со II стадией KPP значительно хуже, чем у пациентов с III стадией заболевания, получающих АХТ [46–48].

В многочисленных исследованиях и метаанализе было доказано, что степень ТВ является предиктором возникновения рецидива заболевания и низкой выживаемости пациентов с II стадией KPP [5, 27, 28, 31, 33, 49]. Исходя из этих данных, участники консенсуса рекомендуют, чтобы ТВ был включен в число факторов высокого риска для II стадии KPP.

4. ТВ должен учитываться вместе с другими патоморфологическими предиктивными факторами.

Стандартные критерии классификации AJCC по KPP 8-го пересмотра были дополнены прогностическими факторами, такими как степень опухолевой дифференцировки (G), гистологический подтип, сосудистая инвазия (V), периневральная инвазия (Pn) и статус краев резекции (R), которые используются во многих клинических рекомендациях [46–48]. К молекулярно-генетическим маркерам относят: микросателлитную нестабильность (Microsatellite instability — MSI), статус генов *K-RAS*, *N-RAS* и *B-RAF* [50]. Основываясь на имеющихся данных, участники консенсуса считают, что прогностическая ценность ТВ должна быть эквивалентна статусу G, V, Pn, поэтому рекомендуется учитывать ТВ вместе с другими патоморфологическими факторами при оценке риска прогрессирования KPP.

5. Для оценки ТВ используется окраска гематоксилином и эозином (ГЭ).

По данным большинства исследований, оценка ТВ выполнялась при помощи окраски микропрепаратов ГЭ. В нескольких исследованиях ТВ оценивали при помощи иммуногистохимии (ИГХ), в частности окраски с помощью антител к цитокератинам [7, 8, 51]. По результатам 4 метаанализов установлено, что прогностическая значимость ТВ, оцениваемая при помощи окраски микропрепаратов ГЭ, значительно не отличается от ИГХ [5, 7–9]. Для оценки ТВ участники консенсуса рекомендуют выполнять окраску микропрепаратов ГЭ, так как большинство данных о предиктивной значимости ТВ получены при помощи окраски ГЭ (особенно для опухолей pT1). Кроме того, экономическая составляющая использования ГЭ позволяет выполнять оценку ТВ во всем мире. Также стоит отметить, что в некоторых случаях использование ИГХ является методом выбора по причине наличия перитуморозного воспалительного инфильтрата, что затрудняет оценку ТВ при помощи окраски ГЭ [7, 52]. Иногда сложно дифференцировать ТВ от реактивных стромальных клеток или лимфоцитов. В таких случаях более оправданно использование ИГХ с антителами к цитокератину, что позволяет улучшить визуализацию ТВ, возможно окрашивание апоптотических телец и клеточных фрагментов, которые не следует учитывать как ТВ. Оценка ТВ с использованием окраски ГЭ и ИГХ возможна в сложных случаях, чтобы подтвердить, что выявленные опухолевые клетки или их кластеры действительно являются ТВ.

6. Наличие внутриопухолевого баддинга (Intratatumoral budding — ITB) связано с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Внутриопухолевый баддинг характеризуется наличием отдельных клеток или их кластеров среди основного опухолевого массива, в отличие от обычного или так называемого перитуморального баддинга (Peritumoral budding — PTB), который оценивают в ин-

вазивном фронте. Несмотря на то что термины ITB и PTB были введены в 2011 году, впервые феномен ITB был упомянут в исследовании, опубликованном в 1989 году, где была отражена его связь с наличием метастазов в лимфатических узлах [12, 53]. Также в недавних исследованиях была отражена корреляция ITB с высоким уровнем PTB, метастазами в лимфатические узлы и степенью опухолевого регресса после неoadъювантного лечения [35–37]. Несмотря на то что ITB является перспективным предоперационным критерием для пациентов с KPP, в настоящий момент недостаточно доказательств для его рутинного использования в повседневной практике. Поэтому участники консенсуса рекомендуют оценивать ITB во всех будущих исследованиях для получения большего количества достоверных доказательств.

7. ТВ оценивается в одной горячей точке размером 0,785 мм², в инвазивном фронте опухоли.

Стандартизация имеет важное значение при внедрении любого прогностического фактора в клиническую практику. В настоящее время используется несколько различных систем оценки ТВ, о чем свидетельствуют результаты недавно опубликованных метаанализов и предварительное совещание членов консенсуса [5, 7–9, 21]. Несмотря на то что прогностическая значимость ТВ не зависит от используемой системы оценки, наличие единого международного стандарта имеет большое значение для будущих клинических исследований и ежедневной рутинной диагностики. Чтобы обеспечить стандартизацию оценки ТВ, участники консенсуса рекомендуют отражать в заключении площадь поля зрения, то есть мм², а не увеличение объектива (например, 20×), поскольку площадь поля зрения на одинаковом увеличении отличается между разными микроскопами. Площадь стандартного поля зрения, выбранная членами консенсуса, составляет 0,785 мм², что соответствует полю зрения, используемого Ueno и др., и принята JSCCR (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum) — 20-кратный объектив с диаметром окуляра 20 мм [3, 54, 55]. Также была разработана система для корректировки и стандартизации оценки ТВ для разных типов микроскопов (табл. 2). Истинное значение ТВ рассчитывается по формуле:

$$TB = \frac{\text{Число опухолевых баднов (20 кратное увеличение)}}{\text{Коэффициент нормализации}}.$$

8. Для оценки ТВ рекомендовано использовать метод «горячих полей».

В большинстве исследований проводили оценку ТВ в поле зрения с максимальной плотностью опухолевых баднов, так называемый метод «горячих полей». В то же время в других исследованиях для оценки ТВ использовали осмотр нескольких полей зрения, в частности методы «5 полей зрения» и «10 полей зрения» [5, 7–9, 21, 56]. Методы оценки нескольких полей зрения имеют преимущество в том, что способны отражать состояние всего инвазивного

Таблица 2. Корректировка и стандартизация оценки Tumor budding для разных типов микроскопов
Table 2. Adjustment and standardization of the Tumor budding assessment for different types of microscopes

Диаметр окуляра (мм)	20-кратное увеличение	
	Площадь поля зрения (мм ²)	Коэффициент нормализации
18	0,636	0,810
19	0,709	0,903
20	0,785	1,000
21	0,866	1,103
22	0,950	1,210
23	1,039	1,323
24	1,131	1,440
25	1,227	1,563
26	1,327	1,690

Таблица 3. уровневая система градации Tumor budding
Table 3. 3-level Tumor budding grading system

Количество опухолевых баддов	Уровень Tumor budding	Степень Tumor budding
0–4	Низкий	Bd 1
5–9	Средний	Bd 2
10 и более	Высокий	Bd 3

фронта [4]. С другой стороны, оценка нескольких полей зрения может искажать окончательное среднее количество опухолевых баддов. Таким образом, метод «горячих полей» лучше отражает максимальную степень ТВ. Участники консенсуса рекомендуют использовать метод «горячих полей», так как он основан на результатах большинства существующих исследований и договоренности специалистов, использующих этот метод [57, 58]. Для выбора поля зрения с максимальным количеством опухолевых баддов необходимо, чтобы до оценки ТВ методом «горячих полей» был выполнен осмотр 10 отдельных полей зрения (20-кратное увеличение) вдоль инвазивного фронта.

Существует еще одно направление для оценки степени ТВ при помощи цифрового анализа изображений. Подход основан на том, что изображение, полученное после сканирования гистологического стекла, анализируется модулем, где происходит распознавание и дифференцировка клеточных структур опухоли в инвазивном фронте, которые численно отличаются от истинных опухолевых баддов. После этого модуль определяет размеры оставшихся опухолевых клеток и кластеров, считает их количество на площади, определенной консенсусом, равной 0,785 мм².

9. Следует использовать 3-уровневую систему градации ТВ, чтобы упростить стратификацию риска прогрессирования КРР.

Для определения риска прогрессирования, основанного на оценке ТВ, в большинстве исследований использовались числовые интервалы, отражающие количество опухолевых баддов (2-уровневые

и 3-уровневые системы). В то же время в нескольких исследованиях градация не выполнялась, а для прогнозирования риска развития рецидива использовали абсолютное число опухолевых баддов [5, 7–9, 21, 59]. Участники консенсуса рекомендуют использовать 3-уровневую систему, используемую JSCCR (табл. 3) [60].

Эта система позволяет стратифицировать пациентов с ранними стадиями, а также у пациентов со II стадией КРР. При ранних стадиях Bd 2 и Bd 3 связаны с увеличением риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы [20, 41, 54, 61–66]. При II стадии КРР Bd 3 ассоциируется с повышенным риском рецидива и смертности [9, 18, 21, 42, 67–71].

Также участники консенсуса рекомендуют указывать абсолютное количество опухолевых баддов после степени ТВ (пример, Bd 3 (счет 15)). Это позволяет избежать потери информации, которая может возникнуть при использовании числовых интервалов. Например, Bd 2 (счет 9) может вполне соответствовать Bd 3 (счет 10). Как указано в пункте 4, важно, чтобы ТВ оценивался вместе с другими прогностическими патоморфологическими факторами;

10. ТВ должен быть включен в клинические рекомендации, а также в протокол патоморфологического исследования КРР.

ТВ — это хорошо зарекомендовавший себя независимый прогностический фактор КРР, способный повлиять на принятие клинического решения (см. пункты 2 и 3 [5, 7–9, 21, 59]. Стандартизованный, международный метод оценки ТВ обеспечивает основу для формирования патоморфологических заключений, включающих данные о его степени,

в повседневной практике. Поэтому члены консенсуса рекомендуют включить ТВ в клинические рекомендации и протоколы патоморфологического исследования КРР.

11. ТВ и степень опухолевой дифференцировки — это разные патоморфологические прогностические факторы.

ТВ определяется как одиночные опухолевые клетки или опухолевый кластер, состоящий не более чем из 4 клеток (см. пункт 1), тогда как степень опухолевой дифференцировки характеризуется солидным компонентом опухоли. При многофакторном анализе прогностический эффект ТВ не зависит от степени опухолевой дифференцировки и структуры опухолевого роста [4, 5, 7–9, 21]. ТВ не снижает степень опухолевой дифференцировки, в отличие от низкодифференцированных кластеров. Таким образом, участники консенсуса считают, что ТВ отличается от степени опухолевой дифференцировки и имеет прогностическую ценность, независимую от нее.

Дополнительные клинико-патологические рекомендации оценки ТВ

При некоторых гистологических подтипах КРР (например, муцинозный, перстневидно-клеточный, медуллярный и микропапиллярный) оценка ТВ должна выполняться с осторожностью. При муцинозном и перстневидно-клеточном подтипе опухолевые бадды, погруженные в муцин, не должны учитываться. При медуллярных опухолях диссоциация и отделение воспалительных клеток приводит к невозможности их отличия от истинных опухолевых баддов. При микропапиллярных опухолях важно следить за тем, чтобы не включать низкодифференцированные кластеры опухоли (см. пункт 1). Также стоит принимать во внимание, что фрагментация желез часто связана с обилием нейтрофилов, что, в свою очередь, создает сложность для объективной оценки опухолевых баддов. Кроме того, качество гистологического препарата накладывает ограничения на определение степени ТВ, в частности наличие ретракционных артефактов, вследствие дефектов проводки и фиксации материала. В случаях, когда

точное количество опухолевых баддов не может быть определено, в патоморфологическом заключении можно отражать как Bd (не может быть оценен) с указанием причин отсутствия объективной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТВ является важным прогностическим фактором для пациентов с КРР. ТВ Bd 3 в малигнизированных полипах может свидетельствовать о наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Таким образом, резекция толстой кишки имеет место после радикального эндоскопического удаления полипов, у пациентов с двумя и более неблагоприятными прогностическими факторами. ТВ представляет собой независимый прогностический фактор для пациентов с КРР II стадии. Выявление пациентов со II стадией заболевания и высоким риском прогрессирования с использованием дополнительных патоморфологических факторов важно для принятия клинического решения о назначении АХТ. Оценка ТВ в биопсийном материале первичного КРР косвенно может указывать на наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах.

Несмотря на убедительную доказательную базу о клинической значимости ТВ при КРР, его оценка в повседневной рутинной диагностике не выполнялась, основным препятствием являлось отсутствие стандартных критериев оценки. В 2016 году был инициирован консенсус ITBCC (International Tumor Budding Consensus Conference), в ходе которого была достигнута договоренность о стандартизированной системе оценки ТВ. Сегодня ТВ включен в качестве дополнительного прогностического фактора в 8-м издании классификации AJCC, а также в ряде национальных рекомендаций Европы и Азии.

С клинической точки зрения становится ясно, что необходима валидация стандартов, разработанных на ITBCC, для оценки ТВ в ежедневной диагностической практике. Персонализированное лечение требует поиска воспроизводимых и стандартизованных прогностических факторов, которые могут влиять на принятие клинического решения.

ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHORS CONTRIBUTIONS

Хрыков Г.Н. обеспечивал организационно-методическое сопровождение исследования. Участвовал в написании и научной редакции текста статьи. Дизайн исследования — Попов М.А., обзор литературы — Савчук С.А., обработка данных — Ковтун Д.П. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

G.N. Khrykov provided organizational and methodological support for the study. He participated in the writing and scientific editing of the article. Study design was performed by M.A. Popov, literature review by S.A. Savchuk, and data processing by D.P. Kovtun. All authors have approved the final version of the publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A.; WHO

Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*.

- 2020 Jan;76(2):182–188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895
2. Zlobec I., Lugli A., Baker K., et al. Role of APAF-1, E-cadherin and peritumoral lymphocytic infiltration in tumor budding in colorectal cancer. *Journal Pathology*. 2007;212:260–268. <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v16.i38.4823>
3. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y., et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:385–394. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.022>
4. Ueno H., Murphy J., Jass J.R., et al. Tumor «budding» as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002;40:127–132. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01324.x>
5. Mitrovic B., Schaeffer D.F., Riddell R.H., et al. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Modern Pathology*. 2012;25:1315–1325. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.94>
6. Kajiwara Y., Ueno H., Hashiguchi Y., et al. Risk factors of nodal involvement in T2 colorectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2010;53:1393–1399. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181ec5f66>
7. De Smedt L., Palmans S., Sagaert X. Tumor budding in colorectal cancer: What do we know and what can we do? *Virchows Archiv*. 2016;468:397–408. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1886-5>
8. Van Wyk H.C., Park J., Roxburgh C., et al. The role of tumor budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41:151–159. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.12.007>
9. Rogers A.C., Winter D.C., Heeney A., et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumor budding in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2016;115:831–840. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.274>
10. Imai T. Growth patterns in human carcinoma. Their classification and relation to prognosis. *Obstetrics and Gynecology*. 1960;16:296–308.
11. Hase K., Shatney C., Johnso D. et al. Prognostic value of tumor «budding» in patients with colorectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1993;36:627–635.
12. Morodomi T., Isomoto H., Shirouzu K., et al. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer*. 1989;63:539–543.
13. Gurzu S., Turdean S., Kovecsi A., et al. Epithelial-mesenchymal, mesenchymal-epithelial, and endothelial-mesenchymal transitions in malignant tumors: An update. *World Journal Clinical Cases*. 2015;3:393–404. <https://dx.doi.org/10.12998%2Fwjcc.v3.i5.393>
14. Hay E.D. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anatomica (Basel)*. 1995;154:8–20.
15. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119:1420–1428. <https://doi.org/10.1172/JCI39104>
16. Kraus S., Vay C., Baldus S., et al. Expression of wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family pathway effectors in lymphatic and hepatic metastases of patients with colorectal cancer: Associations with the primary tumor. *Oncology Letters*. 2015;10:863–868. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3291>
17. Zlobec I., Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget*. 2010;1:651–661. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.199>
18. Beaton C., Twine C.P., Williams G.L., Radcliffe A.G. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymphnode metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2013;15:788–797. <https://doi.org/10.1111/codi.12129>
19. Coverlizza S., Risio M., Ferrari A. et al. Colorectal adenoma containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer*. 1989;64:1937–1947.
20. Ueno H., Hase K., Hashiguchi Y. et al. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *Journal Gastroenterology*. 2014;49:1314. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0881-3>
21. Bosch S., Teerenstra S., De Wilt J.W. et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: A systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;45(10):827–834. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344238>
22. Vieth M., Quirke P., Lambert R. et al. International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition—annotations of colorectal lesions. *Endoscopy*. 2012;44(3):131–139. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309797>
23. Hari D.M., Leung A.M., Lee J.H. et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;217(2):181–190. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.018>
24. Benson A.B., Schrag D., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:3408–3419. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.063>
25. Gill S., Loprinzi C.L., Sargent D.J., et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:1797–1806. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.059>
26. Benson A.B., Venook A.P., Grothey A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2.2018. *Journal National Comprehensive Cancer Network (JNCCN)*. 2018;16(4):359–369. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0021>
27. Nakamura T., Mitomi H., Kanazawa H. et al. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2008;51:568–572. <https://doi.org/10.1007/s10350-008-9192-9>
28. Lai Y.H., Wu L.C., Li P.S. et al. Tumor budding is a reproducible index for risk stratification of patients with stage II colon cancer. *Colorectal Disease*. 2014;16:259–264. <https://doi.org/10.1111/codi.12454>
29. Tanaka M., Hashiguchi Y., Ueno H. et al. Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T3 colon cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2003;46:1054–1059. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-7280-z>
30. Wang L.M., Kevans D., Mulcahy H. et al. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2009;33:134–141. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318184cd55>
31. Betge J., Kornprat P., Pollheimer M.J. et al. Tumor budding is an independent predictor of outcome in AJCC/UICC stage II colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19:3706–3712. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2426-z>
32. Canney A.L., Kevans D., Wang L.M. et al. Stage II colonic adenocarcinoma: a detailed study of pT4N0 with emphasis on peritoneal involvement and the role of tumor budding. *Histopathology*. 2012;61:488–496. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04250.x>
33. Horcic M., Koelzer V.H., Karamitopoulou E. et al. Tumor budding score based on 10 high-power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer. *Human Pathology*. 2013;44:697–705. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.07.026>
34. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals Oncology*. 2012;23:2479–2516. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds236>
35. Rogers A.C., Gibbons D., Hanly A.M. et al. Prognostic significance of tumor budding in rectal cancer biopsies before neoadjuvant therapy. *Modern Pathology*. 2014;27:156–162. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.124>
36. Zlobec I., Hadrlich M., Dawson H. et al. Intra-tumoural budding (ITB) in preoperative biopsies predicts the presence of lymph node and distant metastases in colon and rectal cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2014;110:1008–1013. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fbjc.2013.797>
37. Giger O.T., Comtesse S.C., Lugli A. et al. Intra-tumoral budding in preoperative biopsy specimens predicts lymph node and dis-

- tant metastasis in patients with colorectal cancer. *Modern Pathology*. 2012;25:1048–1053. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.56>
38. Lugli A., Kirsch R., Ajioke Y. et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology*. 2017;30(9):1299–1311. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
39. Ueno H., Kajiwara Y., Shimazaki H. et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2012;36:193–201. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318235edee>
40. Barresi V., Branca G., Ieni A. et al. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer. *Virchows Archiv*. 2014;464:655–662. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1580-z>
41. Kawachi H., Eishi Y., Ueno H. et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Modern Pathology*. 2015;28:872–879. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.36>
42. Wada H., Shiozawa M., Katayama K. et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology*. 2015;50:727–734. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1057-0>
43. Kitajima K., Fujimori T., Fujii S. et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *Journal of Gastroenterology*. 2004;39:534–543. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1339-4>
44. Keum M.A., Lim S.B., Kim S.A. et al. Clinicopathologic factors affecting recurrence after curative surgery for stage I colorectal cancer. *Journal of Korean Society of Coloproctology*. 2012;28:49–55. <https://dx.doi.org/10.3393%2Fjksc.2012.28.1.49>
45. Tateishi Y., Nakanishi Y., Taniguchi H. et al. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Modern Pathology*. 2010;23:1068–1072. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.88>
46. Van de Velde C.J., Aristei C., Boelens P.G. et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *European Journal of Cancer*. 2013;49:2784–2790. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.032>
47. Quirke P., West N.P., Nagtegaal I.D. EURECCA consensus conference highlights about colorectal cancer clinical management: the pathologists expert review. *Virchows Archiv*. 2014;464:129–134. <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1534-x>
48. Van de Velde C.J., Boelens P.G., Borras J.M. et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *European Journal of Cancer*. 2014;49(13):2784–2790. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.032>
49. Hayes B.D., Maguire A., Conlon N. et al. Reproducibility of the rapid bud count method for assessment of tumor budding in stage II colorectal cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34:746–748. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318181d-a76b6>
50. Pritchard C.C., Grady W.M. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut*. 2011;60:116–129. <http://doi.org/10.1136/gut.2009.206250>
51. Max N., Harbaum L., Pollheimer M.J. et al. Tumor budding with and without admixed inflammation: two different sides of the same coin? *British Journal of Cancer*. 2016;114:368–371. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fbjc.2015.454>
52. Koelzer V.H., Zlobec I., Berger M.D., et al. Tumor budding in colorectal cancer revisited: results of a multicenter interobserver study. *Virchows Archiv*. 2015;466:485–493. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1740-9>
53. Lugli A., Vlainic T., Giger O. et al. Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair deficient colorectal cancer patients. *Human Pathology*. 2011;42:1833–1840. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.02.010>
54. Ueno H., Hashiguchi Y., Kajiwara Y. et al. Proposed objective criteria for 'grade 3' in early invasive colorectal cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2010;134:312–322. <https://doi.org/10.1309/AJCPMQ7I5ZTTZSOM>
55. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2015;20:207–239. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0801-z>
56. Lugli A., Karamitopoulos E., Zlobec I. Tumor budding: a promising parameter in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;106:1713–1717. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.127>
57. Kai K., Aishima S., Aoki S. et al. Cytokeratin immunohistochemistry improves interobserver variability between unskilled pathologists in the evaluation of tumor budding in T1 colorectal cancer. *Pathology International*. 2016;66:75–82. <https://doi.org/10.1111/pin.12374>
58. Graham R.P., Vierkant R.A., Tillmans L.S. et al. Tumor budding in colorectal carcinoma: confirmation of prognostic significance and histologic cut off in a population-based cohort. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015;39:1340–1346. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000504>
59. Lugli A., Karamitopoulou E., Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;106:1713–1717. <https://dx.doi.org/10.1038%2Fbjc.2012.127>
60. Tomita S., Yamauchi M., Ichikawa K. et al. The brand new trend of colorectal carcinoma pathology. *Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2014;72:63–70.
61. Kaneko I., Tanaka S., Oka S. et al. Immunohistochemical molecular markers as predictors of curability of endoscopically resected submucosal colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13:3829–3835. <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v13.i28.3829>
62. Nakadoi K., Tanaka S., Kanao H. et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012;27:1057–1062. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07041.x>
63. Miyachi H., Kudo S.E., Ichimasa K. et al. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31:1126–1132. <https://doi.org/10.1111/jgh.13257>
64. Nishida T., Egashira Y., Akutagawa H. et al. Predictors of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma: an immunophenotypic analysis of 265 patients. *Disease of the Colon and Rectum*. 2014;57:905–915. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000168>
65. Okamura T., Shimada Y., Nogami H. et al. Tumor budding detection by immunohistochemical staining is not superior to hematoxylin and eosin staining for predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer. *Disease of the Colon and Rectum*. 2016;59:396–402. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000567>
66. Pai R.K., Chen Y., Jakubowski M.A. et al. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. *Modern Pathology*. 2017;30:113–122. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.166>
67. Petrelli F., Pezzica E., Cabiddu M. et al. Tumor budding and survival in stage II colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2015;46:212–218. <https://doi.org/10.1007/s12029-015-9716-1>
68. Choi J.Y., Jung S.A., Shim K.N. et al. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30:398–406. <https://dx.doi.org/10.3346%2Fjkms.2015.30.4.398>
69. Di Gregorio C., Bonetti L.R., de Gaetani C. et al. Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. *Internal and Emergency Medicine*. 2014;9:151–160. <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0772-2>
70. Glasgow S.C., Bleier J.I., Burgart L.J. et al. Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;16:1019–1028.

71. Mou S., Soetikno R., Shimoda T. et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sur-*

gical Endoscopy. 2013;27:2692–2703. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хрыков Глеб Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и радиологии им. проф. Н.Е. Яхонтова Поволжского исследовательского медицинского университета; руководитель 3-го стационара ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0249-4759>

Gleb N. Khrykov — Dr. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiology named after Prof. N.E. Yakhontov, Volga Research Medical University; Head of the 3rd Inpatient Facility of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Research Institute of Clinical Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0249-4759>

Ковтун Демьян Павлович — кандидат медицинских наук, заведующий Центральным патолого-анатомическим отделением общей патологии ГКУЗ Ленинградской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», 194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 7; доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5526-1385>, e-mail: damian85@mail.ru

Demyan P. Kovtun — Cand. Sci. (Medicine), Head of the Central Pathological and Anatomical Department of General Pathology of the Leningrad Bureau of Forensic Medical Examination, 7 Santiago de Cuba str., 194291, Saint Petersburg; Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a course in Forensic Medicine named after Professor D.D. Lokhova, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., 194100, St. Petersburg
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5526-1385>, e-mail: damian85@mail.ru

Савчук Сергей Андреевич — врач-онколог, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45а
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5312-934X>, e-mail: savchuk-sergej@mail.ru

Sergey A. Savchuk — Oncologist, Leningrad Regional Clinical Hospital, 45A Lunacharsky ave., 194291, St. Petersburg
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5312-934X>, e-mail: savchuk-sergej@mail.ru

Попов Максим Андреевич — врач-онколог, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45а
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0695-3625>, e-mail: 123456@mail.ru

Maxim A. Popov — Oncologist, Leningrad Regional Clinical Hospital, Leningrad Regional Clinical Hospital, 45A Lunacharsky ave., 194291, St. Petersburg
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0695-3625>, e-mail: 123456@mail.ru