

ОТДАЛЕННАЯ ОБЩАЯ И БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ С ЗАБРЮШИННЫМИ НЕОРГАНЫМИ ЛИПОСАРКОМАМИ

Колесников Е.Н., Максимов Р.А., Демидов С.И., Кожушко М.А., Санамянц С.В.,
Аверкин М.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Цель исследования: выявить основные клинические и молекулярные предикторы, определяющие уровень общей и безрецидивной выживаемости больных с забрюшинной неорганической дифференцированной липосаркомой. Исследование проведено на 102 пациентах с забрюшинными дифференцированными липосаркомами. Общую и безрецидивную отдаленную выживаемость пациентов изучали по методу Каплана–Мейера после операции. Влияние различных факторов на выживаемость оценивали с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Оценку экспрессии белков MDM2 и p53 в ткани опухоли проводили согласно стандартным технологиям иммуногистохимического исследования. Пятилетняя общая летальность составила 56,9% (n=58), рецидивы заболевания выявлены в 69,6% (n=71) случаев. По результатам однофакторного и многофакторного регрессионного анализа ведущим независимым фактором, определяющим величину общей выживаемости, были размер опухоли (относительный риск 2,17, p=0,021) и объем резекции (относительный риск 2,05, p=0,028). Предикторами безрецидивной выживаемости установлены статус края хирургической резекции (относительный риск 3,83, p=0,011), поражение крупных сосудов опухолевым процессом (относительный риск 5,85, p<0,001), повышение интегративного индекса экспрессии MDM2 и p53 выше 1,82 (относительный риск 4,12, p<0,001). Интегративный индекс молекулярной экспрессии как отношение суммарного балла экспрессии белка MDM2 опухолевыми клетками к аналогичному показателю для онкосупрессора p53 по итогам иммуногистохимического исследования позволяет охарактеризовать функциональное взаимодействие белков, регулирующих прогрессирование заболевания. Отдаленная выживаемость больных забрюшинными неорганическими липосаркомами зависит от комбинации предикторов и должна рассчитываться с учетом клинических и молекулярных факторов в каждом индивидуальном случае.

Ключевые слова: забрюшинные неорганические липосаркомы, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, предикторы выживаемости, регрессионный анализ.

LONG-TERM OVERALL AND RELAPSE-FREE SURVIVAL IN PATIENTS WITH RETROPERITONEAL NONORGAN LIPOSARCOMAS

Kolesnikov E.N., Maksimov R.A., Demidov S.I., Kozhushko M.A., Sanamjanc S.V.,
Averkin M.A.

«National Medical Research Center of Oncology» of Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

The aim of the study was to identify the main clinical and molecular predictors that determine the level of overall and relapse-free survival in patients with retroperitoneal non-organ dedifferentiated liposarcoma. The aim of the study was to identify the main clinical and molecular predictors that determine the level of overall and relapse-free survival in patients with retroperitoneal non-organ dedifferentiated liposarcoma. The study was conducted on 102 patients with retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma. The overall and relapse-free long-term survival of patients was studied using the Kaplan–Meyer method after surgery. The influence of various factors on survival was assessed using univariate and multifactorial regression analysis. The expression of MDM2 and p53 proteins in tumor tissue was evaluated according to standard immunohistochemical research technologies. The five-year total mortality was 56,9% (n=58), relapses of the disease were detected in 69,6% (n=71). According to the results of univariate and multifactorial regression analysis, the leading independent factor determining the overall survival rate was tumor size (relative risk 2,17, p=0,021) and resection volume (relative risk 2,05, p=0,028). Predictors of recurrence-free survival were the status of the surgical resection margin (relative risk 3,83, p=0,011), damage to large vessels by the tumor process (relative risk 5,85, p<0,001), an increase in the integrative expression index of MDM2 and p53 above 1,82 (relative risk 4,12, p<0,001). The integrative index of molecular expression as the ratio of the total MDM2 protein expression score by tumor cells to a similar indicator for the oncosuppressor p53 according to the results of an immunohistochemical study allows us to characterize the functional interaction of proteins regulating the progression of the disease. The long-term survival of patients with retroperitoneal non-

organ liposarcomas depends on a combination of predictors and should be calculated taking into account clinical and molecular factors in each individual case.

Keywords: retroperitoneal non-organ liposarcomas, overall survival, relapse-free survival, predictors of survival, regression analysis.

Саркомы забрюшинного пространства представляют собой редкую и гетерогенную группу опухолей, среди которых липосаркомы встречаются чаще других [1]. Частота забрюшинных сарком составляет до 1 нового случая на 100 000 человек в год, что занимает около 15% от всех сарком [2]. Даже при первичной радикальной резекции более чем у 50% пациентов с забрюшинными неорганными липосаркомами развивается локальный рецидив [3].

Локальные рецидивы, несмотря на достижения в области диагностики, хирургической техники и внедрение современных стратегий лечения, являются основной причиной смерти, связанной с заболеванием [4]. При первом рецидиве хирургическое вмешательство может дать второй шанс на полную ремиссию малому числу пациентов [5]. Частота радикальных резекций постепенно снижается по мере развития рецидивов [6]. У значительной части пациентов заболевание переходит в паллиативную стадию и становится неоперабельным и неизлечимым. Хотя состояние краев резекции, а также степень дифференцировки опухоли остаются наиболее важными предикторами локального рецидива и безрецидивной выживаемости больных липосаркомами [7, 8], сведения об иных прогностических параметрах все еще ограничены, что затрудняет формирование прогноза заболевания.

Дедифференцированная липосаркома (ДДЛС) представляет собой высокозлокачественный гистотип забрюшинной неорганный липосаркомы человека, встречающейся гораздо чаще, чем плеоморфный и миксоидный гистотипы [9]. Роль активации гена MDM2 и соответствующего ему белка в онкогенезе ДДЛС хорошо изучена. Белок MDM2 является важным ингибитором онкосупрессора p53 [10]. Высокий уровень белка MDM2 в клетках ДДЛС поддерживает низкий уровень эндогенного протеина p53 и, следовательно, обеспечивает устойчивость к p53-опосредованной апоптотической гибели клеток [11]. В связи с данным обстоятельством в качестве потенциальных химиотерапевтических средств для лечения ДДЛС были предложены нутлины как ингибиторы взаимодействия белков MDM2 и p53 [12]. Однако их клиническая эффективность невысока [13, 14], что делает необходимым дальнейшее изучение паритета между белками MDM2 и p53 для последующей разработки способов влияния на прогрессирование злокачественного заболевания. Перспективы дальнейшего изучения видятся в одновременной оценке экспрессии двух белков в ткани опухоли и определении соотношения их активности, анализе влияния индивидуальных характеристик паритета взаимодействия двух белков на течение заболевания.

В связи с этим целью работы явилось выявить основные клинические и молекулярные предикторы, определяющие уровень общей и безрецидивной выживаемости больных с забрюшинной неорганный дедифференцированной липосаркомой.

Материалы и методы

Исследование проведено на 102 пациентах с забрюшинными неорганными ДДЛС, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства здравоохранения РФ в 2016–2024 гг.

Критериями включения пациентов в исследование были: забрюшинные неорганные липосаркомы (МКБ-10 С 48.0) с дедифференцированным гистотипом, первичный характер опухолевого поражения, хирургическое лечение липосарком с гистологическим исследованием операционных образцов опухолевой ткани, непрерывный мониторинг состояния больных (летальный исход, рецидивы) после операции.

Критериями исключения явились: декомпенсированная соматическая патология у пациентов, носящая конкурирующий жизнеугрожающий характер, онкологические заболевания иной локализации.

Тип исследования рандомизированный, ретроспективный. Дизайн исследования включал следующие этапы: анализ кумулятивной общей и безрецидивной выживаемости больных с дедифференцированными забрюшинными неорганными липосаркомами в течение 7 лет; разделение пациентов по итогам отдаленного наблюдения на две подгруппы в зависимости от летального исхода (жив/умер) и наличия рецидивов (есть/нет). Сбор исходных основных клинических характеристик пациентов осуществляли по историям болезни и сведениям канцер-регистра. Осуществляли ретроспективное изучение экспрессии белков MDM2 и p53 методом иммуногистохимического (ИГХ) анализа в срезах архивных парафиновых блоков операционных образцов опухоли пациентов клинической группы. Проводили оценку прогностической информативности клинических и молекулярных факторов для общей и безрецидивной выживаемости больных с выявлением наиболее существенных комбинаций предикторов.

В качестве клинических факторов рассматривали пол, возраст, стадию заболевания, размеры опухоли, факт висцеральной инвазии, индекс массы тела (ИМТ), физический статус, состояние края хирургической резекции, объем резекции при хирургическом лечении, характеристику химиотерапии и лучевой терапии, поражение сосудов опухолевым процессом, наличие послеоперационных осложнений.

Гистологический класс забрюшинных сарком определяли по Международной гистологической классификации, разработанной экспертами ВОЗ (4 пересмотр, 2018), определяли стадию заболевания по классификации TNM (8 издание, 2017) [15]. Физический

статус больных оценивали по шкале Американского общества анестезиологов (ASA). Послеоперационные осложнения классифицировали по Clavien–Dindo [16].

Оценку экспрессии белков MDM2 и p53 в ткани опухоли проводили согласно стандартным технологиям ИГХ исследования при использовании моноклональных антител к MDM2 (1:50, клон 1B10, Novocastra Laboratories, Великобритания), мышинных моноклональных антител к p53 DO7 (Dako, США). Число окрашенных клеток пересчитывали на 1000 клеток опухоли и оценивали баллами: 0 – отсутствие позитивно окрашенных клеток, 1 – до 25% включительно, 2 – 26–50%, 3 балла – 51–100%. Интенсивность окрашивания ранжировалась 3 баллами: 0 – нет окрашивания, 1 – легкая, 2 – умеренная и 3 балла – интенсивная степень окрашивания клеток. Перемножали два балла. Если суммарно балл колебался от 7 до 9, экспрессия белка высокая, 0–6 баллов – низкая [15].

Общую и безрецидивную выживаемость пациентов изучали по методу Каплана–Мейера. Влияние факторов на выживаемость оценивали с помощью однофакторного регрессионного анализа. Следующим этапом проводили многофакторный регрессионный анализ Кокса с объединением в комплекс переменных, относительно которых при однофакторном анализе выявлено их статистически значимое влияние на выживаемость.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов с забрюшинными неорганными ДДЛС представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с забрюшинными неорганными ДДЛС

Признак	Категория признака	Абсолютное число	%
Пол	Мужской	38	37,3
	Женский	64	62,7
Возраст, годы	Среднее значение	51,2±1,39	
	<60	81	79,4
	≥60	21	20,6
Висцеральная инвазия	Да	56	54,9
	Нет	46	45,1
Размеры опухоли, см	≤10	69	67,6
	>10		32,4
Стадия	II	29	28,4
	III	48	47,1
	IV	25	24,5
ИМТ, кг/см ²	Среднее значение	23,9±1,62	
	<25	71	69,6
	≥25	31	30,4
Физический статус по шкале ASA	II	49	48,0
	III	47	46,1

	IV	6	5,9
Хирургическая резекция	R0	62	60,8
	R1	29	28,4
	R2	11	10,8
Объем резекции	Мультивисцеральная	51	50,0
	Экономная	51	50,0
Химиотерапия	Нет	58	56,9
	Неoadьювантная	4	3,9
	Адьювантная	40	39,2
Лучевая терапия	Нет	57	55,9
	Неoadьювантная	8	7,8
	Адьювантная	37	36,3
Поражение сосудов опухолевым процессом	Есть	44	43,1
	Нет	58	56,9

Среди пациентов клинической группы женщин было 64 (62,7%), мужчин – 38 (37,3%). Средний возраст пациентов составлял 51,2±1,39 года с большим числом больных до 60 лет (79,4%). Наибольшее число пациентов имели III (47,1%) и II (28,4%) стадии болезни. По физическому статусу преобладали II (48%) и III (46,1%) классы. В наибольшем проценте случаев (60,8%) хирургическая резекция опухоли была радикальной (R0). Мультивисцеральная резекция встречалась в 50% случаев. Наиболее часто компонентами комбинированных хирургических вмешательств были односторонняя нефрадrenalэктомия, гемиколэктомия, резекция диафрагмы, резекция поясничных мышц, спленэктомия, резекция поджелудочной железы. Инвазия опухолью крупных кровеносных сосудов наблюдалась у 44 больных (43,1%). Химиотерапию и лучевую терапию проводили в 43,1% и 44,1%, соответственно. Неадьювантные химио- и лучевое воздействия были единичными.

Госпитальная смертность составила 3 (2,9%) человека. Осложнения в течение 90 дней после операции выше третьего класса включительно по Clavien–Dindo развились у 35 пациентов (34,3%).

За 7 лет наблюдения среди 102 пациентов летальный исход наблюдали у 84 (82,4%) больных, рецидивы заболевания развивались у 86 (84,3%) человек. Пятилетняя общая летальность составила 56,9% (n=58), рецидивы заболевания за 5 лет выявлены в 69,6% случаев (n=71).

Снижение общей выживаемости больных забрюшинными неорганными ДДЛС после операции оценивали по методу Каплана–Мейера. Основное снижение общей выживаемости с 1,0 до 0,61 приходилось на первые 25 месяцев после операции. Кумулятивная общая семилетняя выживаемость составила в долях единицы 0,19, а пятилетняя – 0,48.

Основной градиент снижения безрецидивной выживаемости наблюдался с 16-й недели, и к семилетнему рубежу показатель составил 0,17, а за пять лет – 0,33.

Следующим этапом оценивали величину экспрессии белков MDM2 и p53 в опухолевой ткани у пациентов клинической группы в зависимости от статуса по летальному исходу и развитию рецидива (табл. 2). По результатам анализа установлено, что одновременное повышение экспрессии MDM2 и снижение экспрессии p53 установлены в меньшем проценте случаев, чем изменение экспрессии изучаемых белков по отдельности.

Таблица 2

Особенности экспрессии белков MDM2 и p53 у больных с забрюшинными неорганными липосаркомами в зависимости от исхода и течения заболевания

Статус	Ранг	Высокая экспрессия MDM2		Низкая экспрессия p53		Высокая экспрессия MDM2 и низкая экспрессия p53	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Летальный исход	Умер (n=58)	46	79,3	37	63,8	33	56,9
	Жив (n=44)	17	38,6	14	31,8	7	15,9
	p	p<0,001		p=0,002		p<0,001	
Рецидив	Есть (n=71)	52	73,2	49	69,0	38	73,1
	Нет (n=31)	14	45,2	11	35,5	10	32,3
	p	p=0,007		p=0,002		p=0,049	

Для характеристики одновременного изменения экспрессии двух белков рассчитывали интегративный индекс путем деления балльной оценки экспрессии белка MDM2 на аналогичный показатель для p53 по каждому больному. Затем в подгруппах больных находили среднее значение интегративного индекса. У пациентов с летальным исходом интегративный молекулярный индекс составлял $1,76 \pm 0,28$, а у выживших больных был статистически значимо ниже – $1,39 \pm 0,24$ ($p=0,035$). У больных с рецидивами заболевания интегративный молекулярный индекс имел значение $2,84 \pm 0,32$, а у пациентов без рецидивов имел сниженную величину – $1,45 \pm 0,27$ ($p=0,002$). Методом ROC-анализа выявлено, что разделительный уровень индекса, при превышении которого возрастал риск летального исхода, составил 1,56 (чувствительность 76,5%, специфичность 80,1%, $p=0,037$), а для определения высокого риска рецидива дифференциальная точка разделения составила 1,82 (чувствительность 87,2%, специфичность 85,6%, $p=0,018$).

По результатам однофакторного регрессионного анализа прогностическими факторами, связанными с общей выживаемостью, были размеры опухоли, стадия заболевания, физический статус, висцеральная инвазия опухолью и объем резекции, высокая экспрессия MDM2 и низкая экспрессия p53 в опухолевых клетках с повышением интегративного молекулярного индекса выше 1,56 (табл. 3). Факторами, ассоциированными с развитием рецидива заболевания, были возраст пациентов, висцеральная инвазия, стадия заболевания, радикальность хирургического лечения и вовлечение в опухолевый процесс крупных сосудов,

высокая экспрессия MDM2 как по отдельности, так и с одновременным снижением экспрессии p53 в опухолевых клетках с повышением интегративного молекулярного индекса выше 1,82 (табл. 3). Ожидаемого улучшения от проведения химиотерапии и лучевой терапии у пациентов с забрюшинными ДДЛС обнаружено не было (табл. 3).

Таблица 3

Результаты однофакторного регрессионного анализа влияния предикторов на общую и безрецидивную выживаемость больных с забрюшинными ДДЛС

Фактор	Однофакторный регрессионный анализ, p	
	Влияние на общую выживаемость	Влияние на безрецидивную выживаемость
Пол	0,723	0,782
Возраст	0,083	0,005
Размеры опухоли	0,046	0,085
Висцеральная инвазия	0,027	0,019
Стадия	0,033	0,004
ИМТ	0,389	0,592
Физический статус по шкале ASA	0,044	0,693
Хирургическая резекция	0,117	0,041
Объем резекции	0,016	0,007
Химиотерапия	0,382	0,127
Лучевая терапия	0,507	0,395
Поражение сосудов опухолевым процессом	0,109	0,038
Послеоперационные осложнения ≥ 3 по Clavien–Dindo	0,130	0,115
Высокая экспрессия MDM2	0,067	0,042
Низкая экспрессия p53	0,061	0,085
Высокая экспрессия MDM2 и низкая экспрессия p53	0,038	0,026
Интегративный индекс экспрессии MDM2 и p53 выше разделительного уровня	0,002	<0,001

Примечание: жирным шрифтом выделены уровни значимости $\leq 0,05$.

При многофакторном регрессионном анализе Кокса были выявлены факторы, которые самостоятельно и независимо от других предикторов определяли величину общей и безрецидивной выживаемости. Ведущими независимыми факторами, определяющими величину общей выживаемости, были размер опухоли (относительный риск 2,17, $p=0,021$) и объем резекции (относительный риск 2,05, $p=0,028$). Предикторами безрецидивной выживаемости были статус края хирургической резекции (относительный риск 3,83, $p=0,011$), поражение крупных сосудов опухолевым процессом (относительный риск 5,85, $p<0,001$),

повышение интегративного индекса экспрессии MDM2 и p53 выше 1,82 (относительный риск 4,12, $p < 0,001$).

При наличии двух предикторов – размере опухоли выше 10 см и мультивисцеральной резекции при хирургическом лечении – риск развития летального исхода больных с ДДЛС возрастал в 4,83 раза ($p < 0,001$). Риск развития рецидива опухоли у больных ДДЛС резко повышался до 7,12 ($p < 0,001$) при комбинации трех высокозначимых по информативности предикторов: нерадикальность хирургического лечения с краем R1/R2, вовлечение сосудов в опухолевый процесс и повышение интегративного индекса экспрессии MDM2 и p53 выше критического уровня 1,82.

Больные с плохим прогнозом развития рецидивов и выживаемости нуждаются в применении к ним стратегически верных решений относительно активного комплексного лечения. Ввиду усиления риска развития рецидива ДДЛС при одновременном изменении экспрессии белков MDM2 и p53 в опухолевых клетках данная категория больных перспективна для применения ингибиторов взаимодействия MDM2-p53 при химиотерапевтическом лечении, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Выводы

1. Для оценки риска летального исхода больных с забрюшинными дедифференцированными липосаркомами информативной комбинацией предикторов являются превышение размера опухоли выше 10 см и проведение мультивисцеральной резекции при хирургическом лечении.

2. Риск развития рецидива опухоли у больных ДДЛС резко повышается при комбинации трех предикторов: нерадикальность хирургического лечения с краем R1/R2, вовлечение сосудов в опухолевый процесс, а также высокая экспрессия MDM2 и низкая экспрессия p53 в опухолевых клетках при превышении интегративного индекса экспрессии двух белков выше критического уровня 1,82.

3. Интегративный индекс молекулярной экспрессии как соотношение суммарного балла экспрессии белка MDM2 опухолевыми клетками к аналогичному показателю для онкосупрессора p53 по итогам иммуногистохимического исследования позволяет охарактеризовать функциональное взаимодействие белков, регулирующих прогрессирование заболевания.

Список литературы

1. Волков А.Ю., Неред С.Н., Любченко Л.Н. Забрюшинные неорганные липосаркомы: современный взгляд на проблему // Сибирский онкологический журнал. 2019. Т. 18. № 5. С. 86-96. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96.

2. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022 // *CA Cancer J. Clin.* 2022. Vol. 72. P. 7-33.
3. Paik B., Seo C.J., Tan J.W., Juan W.K.D., Soo K.C., Ong C.J. et al. A systematic review of margin status in retroperitoneal liposarcomas: does the R0 margin matter? // *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 891710. DOI: 10.3389/fonc.2022.891710.
4. Dingley B., Fiore M., Gronchi A. Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas: an update // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019. Vol. 19. P. 613-631. DOI: 10.1080/14737140.2019.1625774.
5. Gundle K.R., Kafchinski L., Gupta S., Griffin A.M., Dickson B.C., Chung P.W. et al. Analysis of margin classification systems for assessing the risk of local recurrence after soft tissue sarcoma resection // *J. Clin Oncol Am Soc Clin Oncol.* 2018. Vol. 36. Is. 7. P. 704-709. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.6941.
6. Herzberg J., Niehaus K., Holl-Ulrich K., Honarpisheh H., Guraya S.Y., Strate T. Giant retroperitoneal liposarcoma: a case report and literature review // *J. Taibah Univ Med Sci.* 2019. Vol. 14. P. 466-471. DOI: 10.1016/j.jtumed.2019.08.005.
7. Strauss D.C., Renne S.L., Gronchi A. Adjacent, adherent, invaded: a spectrum of biologic aggressiveness rather than a rationale for selecting organ resection in surgery of primary retroperitoneal sarcomas // *Ann Surg Oncol.* 2018. Vol. 25. P. 13-16. DOI: 10.1245/s10434-017-6137-3.
8. Li Y., Wu G., Zhang Y., Yang W., Wang X., Duan L. et al. Development and validation of a prognostic model to predict the prognosis of patients with retroperitoneal liposarcoma: a large international population-based cohort study // *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 57827. DOI: 10.3389/fonc.2022.857827.
9. Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: an updated review // *Semin Diagn Pathol.* 2019. Vol. 36. Is. 2. P. 112-121. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.02.006.
10. Patt A., Demoret B., Stets C., Bill K.L., Smith P., Vijay A. et al. MDM2-dependent rewiring of metabolomic and lipidomic profiles in dedifferentiated liposarcoma models // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12. Is. 8. P. 2157. DOI: 10.3390/cancers12082157.
11. Traweek R.S., Cope B.M., Roland C.L., Keung E.Z., Nassif E.F., Erstad D.J. Targeting the MDM2-p53 pathway in dedifferentiated liposarcoma // *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 1006959. DOI: 10.3389/fonc.2022.1006959.
12. Casadei L., de Faria F.C.C., Lopez-Aguiar A., Pollock R.E., Grignol V. Targetable pathways in the treatment of retroperitoneal liposarcoma // *Cancers.* 2022. Vol. 14. Is. 6. P. 1362. DOI: 10.3390/cancers14061362.

13. Italiano A., Jr Miller W.H., Blay J.Y., Gietema J.A., Bang Y.J., Mileskin L.R. et al. Phase I study of daily and weekly regimens of the orally administered MDM2 antagonist idasanutlin in patients with advanced tumors // *Invest New Drugs*. 2021. Vol. 39. Is. 6. P. 1587-1597. DOI: 10.1007/s10637-021-01141-2.
14. Papai Z., Chen L.C., Costa Da D., Blotner S., Vazvaei F., Gleave M. et al. A single-center, open-label study investigating the excretion balance, pharmacokinetics, metabolism, and absolute bioavailability of a single oral dose of [(14)C]-labeled idasanutlin and an intravenous tracer dose of [(13)C]-labeled idasanutlin in a single cohort of patients with solid tumors // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019. Vol. 84. Is. 1. P. 93-103. DOI: 10.1007/s00280-019-03851-0.
15. Егоренков В.В., Бохян А.Ю., Конев А.А., Нестерова А.И., Тарарыкова А.А., Тюляндина А.С. с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1 // *Злокачественные опухоли*. 2023. Т. 13. № 3s2. С. 356-374. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-356-374.
16. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann Surg*. 2004. Vol. 240. Is. 2. P. 205-213.