



Серия случаев метастазирования рака предстательной железы в брыжейку сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком

А.В. Никишина, И.С. Игнатов*, В.В. Балабан, Н.В. Кретьова, И.А. Тулина, А.Н. Стецюк, Ю.В. Лернер, П.В. Царьков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

В данной статье представлены три редких клинических случая метастазирования рака предстательной железы в лимфатические узлы брыжейки сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком предстательной железы и сигмовидной кишки. Нам удалось найти описания всего трех подобных случаев в мировой литературе. Во всех случаях источник метастазирования был подтвержден с помощью иммуногистохимического исследования: была выявлена экспрессия биомаркеров предстательной железы и отсутствие экспрессии маркеров кишечной аденокарциномы. Кроме того, нами описан случай так называемого феномена «столкновения» (collision phenomenon) в одном из лимфоузлов. Обнаружение метастазов рака предстательной железы в брыжейке толстой кишки демонстрирует взаимосвязь лимфатических коллекторов толстой кишки и предстательной железы. Таким образом, важно проводить тщательное патоморфологическое исследование хирургического препарата, а в неоднозначных случаях показано проведение иммуногистохимических реакций для точной диагностики и планирования лечения. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи путей лимфооттока от простаты и дистальных отделов толстой кишки.

Ключевые слова: феномен коллизии, колоректальный рак, рак предстательной железы, первично-множественный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Никишина А.В., Игнатов И.С., Балабан В.В., Кретьова Н.В., Тулина И.А., Стецюк А.Н., Лернер Ю.В., Царьков П.В. Серия случаев метастазирования рака предстательной железы в брыжейку сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5): 100–111. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-100-111>

A Case Series of Prostate Cancer Metastases to the Sigmoid Mesocolon in Patients with Colorectal Cancer

Anna V. Nikishina, Ivan S. Ignatov*, Vladimir V. Balaban, Natalia V. Kretova, Inna A. Tulina, Andrey N. Stetsyuk, Yulia V. Lerner, Petr V. Tsarkov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

This article presents three rare clinical cases of prostate cancer metastasis to the mesosigmoid lymph nodes in patients with primary multiple prostate and sigmoid colon cancer. We were able to find descriptions of only three similar cases in international literature. In all cases, the source of metastasis was confirmed by immunohistochemistry: expression of prostate biomarkers and the absence of expression of intestinal adenocarcinoma markers were detected. Furthermore, we describe a case of the so-called “collision phenomenon” in one of the lymph nodes. The detection of prostate cancer metastases to the mesocolic region demonstrates the interconnection between the lymphatic collectors of the colon and the prostate gland. Therefore, it is important to conduct a thorough pathological examination of the surgical specimen, and in ambiguous cases, immunohistochemistry is indicated for accurate diagnosis and treatment planning. Further studies are needed to investigate the relationship between lymphatic drainage pathways from the prostate and distal colon.

Keywords: collision phenomenon, colorectal cancer, prostate cancer, multiple primary cancer

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Nikishina A.V., Ignatov I.S., Balaban V.V., Kretova N.V., Tulina I.A., Stetsyuk A.N., Lerner Yu.V., Tsarkov P.V. A Case Series of Prostate Cancer Metastases to the Sigmoid Mesocolon in Patients with Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(5):100–111. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-100-111>

Введение

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (The International Agency for Research on Cancer, IARC), рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности онкологическим заболеванием среди мужского населения, в то время как колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди взрослого населения [1]. Несмотря на высокую встречаемость этих двух злокачественных опухолей, частота первично-множественного синхронного рака толстой кишки и предстательной железы составляет 0,45 %, а метасинхронного рака — 2,1–10,8 % среди всех пациентов с КРР и РПЖ [2–5]. Наиболее частые локализации гематогенных метастазов РПЖ: кости (84 %), отдаленные лимфоузлы (10,6 %), печень (10,2 %), легкие (9,1 %); при этом примерно 20 % пациентов имеют метастазы в нескольких органах [6]. Лимфогенное метастазирование осуществляется по периректальным и нижним сакральным лимфатическим сосудам, а также в группы проксимальных наружных подвздошных, запирательных, верхних сакральных, общих подвздошных и парааортальных лимфоузлов [7].

Метастазы РПЖ в мезоректальные лимфоузлы являются редкой находкой. В мировой литературе описано всего 20 наблюдений гистологически верифицированных метастазов данной локализации [8–18]. Вовлечение в метастатический процесс лимфоузлов мезоколона является еще большей редкостью; нами были найдены сообщения лишь о трех подобных клинических наблюдениях [9, 15, 19].

В нашей работе представлены три клинических наблюдения метастазов РПЖ, обнаруженных в брыжейке сигмовидной кишки у пациентов с первично-множественным раком. Кроме того, у одного из пациентов был обнаружен collision-феномен в одном из лимфоузлов.

Материалы и методы

Случай 1

У 84-летнего пациента был диагностирован РПЖ в 2012 г. в стадии pT3N0M0 I St. Данные о степени злокачественности по Глиссону не были предоставлены. В том же году пациент прошел хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией. Затем у пациента случился биохимический рецидив, в связи с чем он получал лечение в объеме гормональной терапии и лучевой терапии.

В 2023 г., по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии с простат-специфическим мембранным антигеном (ПЭТ-КТ с ПСМА) были обнаружены местный рецидив, метастазы в кости и метастазы в правое легкое, было зарегистрировано прогрессирование заболевания.

При колоноскопии, выполненной в связи с рецидивирующим кишечным кровотечением, была обнаружена злокачественная опухоль дистальной трети сигмовидной кишки. По данным КТ, опухоль также была локализована в дистальном отделе сигмовидной кишки без признаков инвазии

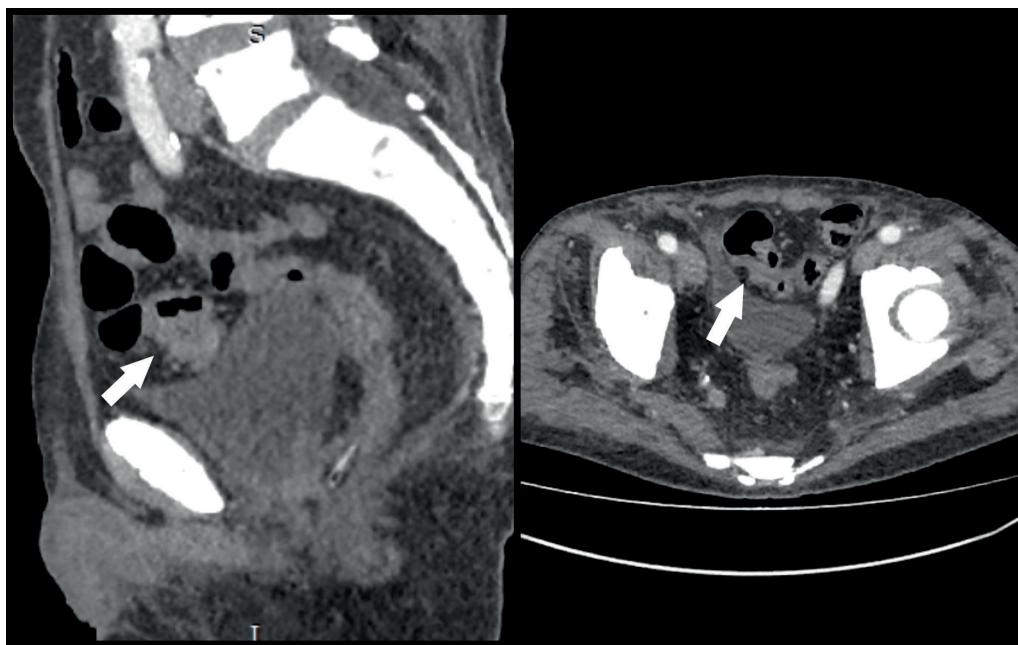


Рисунок 1. КТ-изображение опухоли дистальной трети сигмовидной кишки (белые стрелки)
Figure 1. CT image of a tumor in the distal third of the sigmoid colon (white arrows)

в мезоколон, в параколической клетчатке определялось несколько увеличенных лимфоузлов (рис. 1). Клиническая стадия опухоли была определена как cT2N0M0 I St.

Пациенту была проведена лапароскопическая операция по типу Гартмана с D2-лимфодиссекцией. Первичный анастомоз не был сформирован ввиду тяжелого соматического состояния пациента.

Случай 2

У мужчины 76 лет во время проведения колоноскопии была обнаружена опухоль дистальной трети сигмовидной кишки, гистологически — умеренно-дифференцированная аденокарцинома. По данным МРТ органов малого таза визуализировалась опухоль с инвазией в мезоколическую клетчатку глубиной до 4 мм, увеличенные периколические лимфоузлы до 11 мм, а также увеличенный правый наружный подвздошный лимфоузел до 14 мм и левый наружный подвздошный лимфоузел до 21 мм. Кроме того, определялась экстрамуральная лимфоваскулярная инвазия опухоли. Помимо рака сигмовидной кишки, было обнаружено образование в левой доле предстательной железы размера 14 × 5 мм (рис. 2).

При трансректальной биопсии предстательной железы была гистологически верифицирована ацинарная аденокарцинома (5 + 3 по шкале Глисона) с наличием периваскулярной и периневральной инвазии. Уровень простатического специфического антигена (prostate-specific antigen, PSA) был повышен до 42,9 нг/мл. По данным КТ определялись

увеличенные забрюшинные лимфоузлы, включая парааортальные и аортокавальные размерами до 11 мм по короткой оси (рис. 3). Стадия рака сигмовидной кишки была определена как cT4aN1M0 III St, а РПЖ был стадирован как cT2N1M1 IV St. Парааортальная лимфаденопатия имела признаки метастатического характера, однако оставалась неясной природа поражения данной группы лимфоузлов.

Пациенту была выполнена лапароскопически ассистированная передняя резекция прямой кишки с D3-лимфодиссекцией, сформирован аппаратный сигморектальный анастомоз.

Случай 3

Пациент 75 лет поступил в хирургическое отделение с клинической картиной острой кишечной непроходимости, которую удалось разрешить консервативно. Последующее дообследование выявило стенозирующую опухоль сигмовидной кишки, гистологически верифицированную как аденокарцинома. По данным предоперационной КТ определялась сужающая просвет опухоль проксимальной трети сигмовидной кишки протяженностью до 75 мм. Клиническая стадия опухоли была определена как cT3N0M0 II St.

По жизненным показаниям пациенту была проведена обструктивная резекция сигмовидной кишки с D2-лимфодиссекцией и аппендэктомия ввиду местного распространения опухоли. В связи с признаками субкомпенсированной кишечной непроходимости первичный анастомоз не был сформирован.

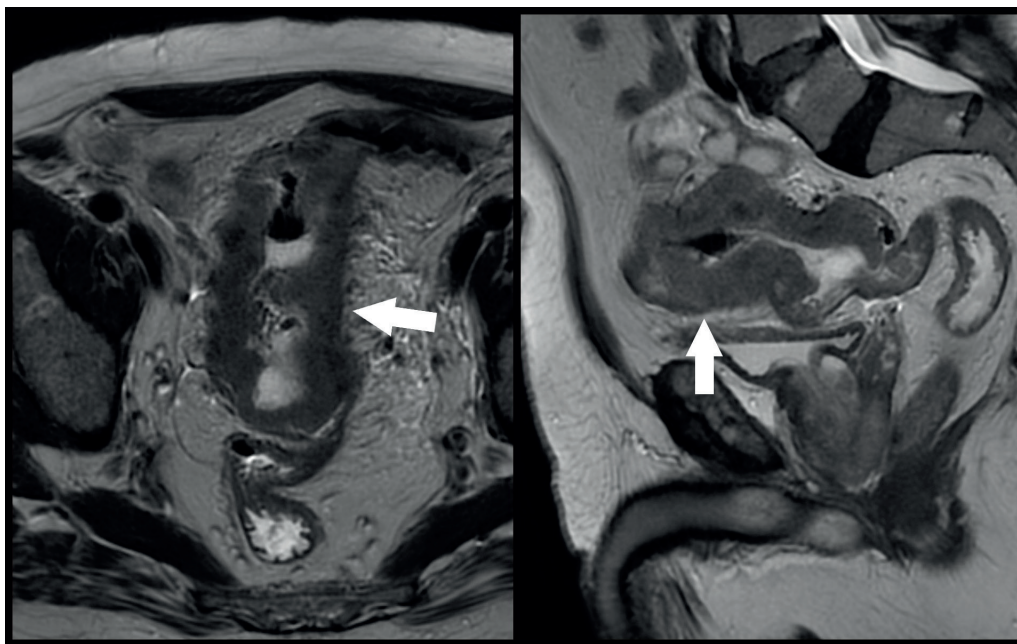


Рисунок 2. МРТ опухоли дистальной трети сигмовидной кишки протяженностью до 80 мм, с инвазией в клетчатку мезоколона на 4 мм (белые стрелки)

Figure 2. MRI of a tumor in the distal third of the sigmoid colon, up to 80 mm in length, with 4 mm of invasion into the mesocolon tissue (white arrows)

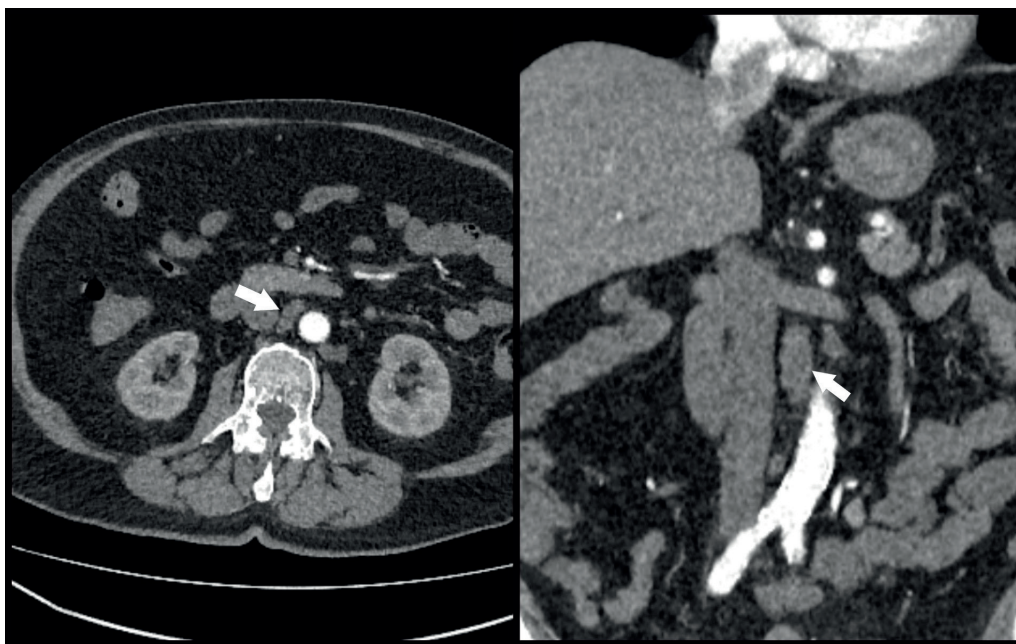


Рисунок 3. КТ-изображение увеличенных забрюшинных лимфоузлов (белые стрелки)
Figure 3. CT image of enlarged retroperitoneal lymph nodes (white arrows)

Результаты

Случай 1

Гистологическое исследование выявило низкодифференцированную колоректальную аденокарциному с инвазией в мезоколическую клетчатку. Всего было исследовано 34 лимфоузла, и три из них имели метастазы КРР. Таким образом, патоморфологическая стадия рака сигмовидной кишки была pT3N1b.

Однако лимфоузлы 252-й и 242-й групп при микроскопическом исследовании имели морфологический паттерн, отличный от метастазов колоректальной карциномы. Было предположено поражение лимфоузлов данных групп метастазами ацинарной аденокарциномы простаты. Чтобы подтвердить данное предположение, было проведено иммуногистохимическое исследование, выявившее экспрессию NKX3.1 и отсутствие экспрессии цитокератина 20 (СК20) (рис. 4). NKX3.1, являющийся высокоспецифичным и чувствительным маркером рака простаты, подтвердил поражение лимфоузлов клетками РПЖ, в то время как негативный СК20 позволил исключить метастазы рака сигмовидной кишки.

Вследствие выраженной сопутствующей патологии пациент не проходил какое-либо адъювантное лечение КРР или РПЖ.

Случай 2

Патоморфологическое исследование удаленного препарата подтвердило умеренно-дифференцированную аденокарциному толстой кишки без инвазии в мезоколон (pT2N0) (рис. 5А). Всего

был исследован 51 лимфоузел. Примечательно, что в одном из лимфоузлов 241-й группы были обнаружены клетки аденокарциномы предстательной железы. Иммуногистохимическое исследование подтвердило метастаз РПЖ, выявив экспрессию NKX3.1 и отсутствие экспрессии CDX2 (рис. 5Б–Г). Маркер NKX3.1 сыграл решающую роль в дифференциальной диагностике метастаза РПЖ и колоректальной аденокарциномы, которая экспрессирует CDX2.

В послеоперационном периоде пациент получал гормональную терапию для лечения РПЖ и 6 циклов полихимиотерапии по схеме XELOX (капецитабин и оксалиплатин) для лечения КРР.

Случай 3

По данным гистологического исследования опухоль сигмовидной кишки была низкодифференцированной аденокарциномой с инвазией в переднюю брюшную стенку (pT4bN1). Метастазы КРР были обнаружены в 2 из 17 удаленных лимфоузлов. Обратило на себя внимание, что в одном из лимфоузлов были обнаружены опухолевые клетки, напоминающие клетки карциномы предстательной железы. Для определения природы этого метастаза было проведено иммуногистохимическое исследование. Подозрительные участки демонстрировали цитоплазматическую экспрессию PSAP (простат-специфическая кислая фосфатаза) и ядерную экспрессию NKX3.1 (рис. 6Д, Е), подтверждая метастаз РПЖ. В дополнение другие участки этого лимфоузла давали положительную реакцию с CDX2 и СК20 — маркерами колоректальной карциномы (рис. 6В, Г).

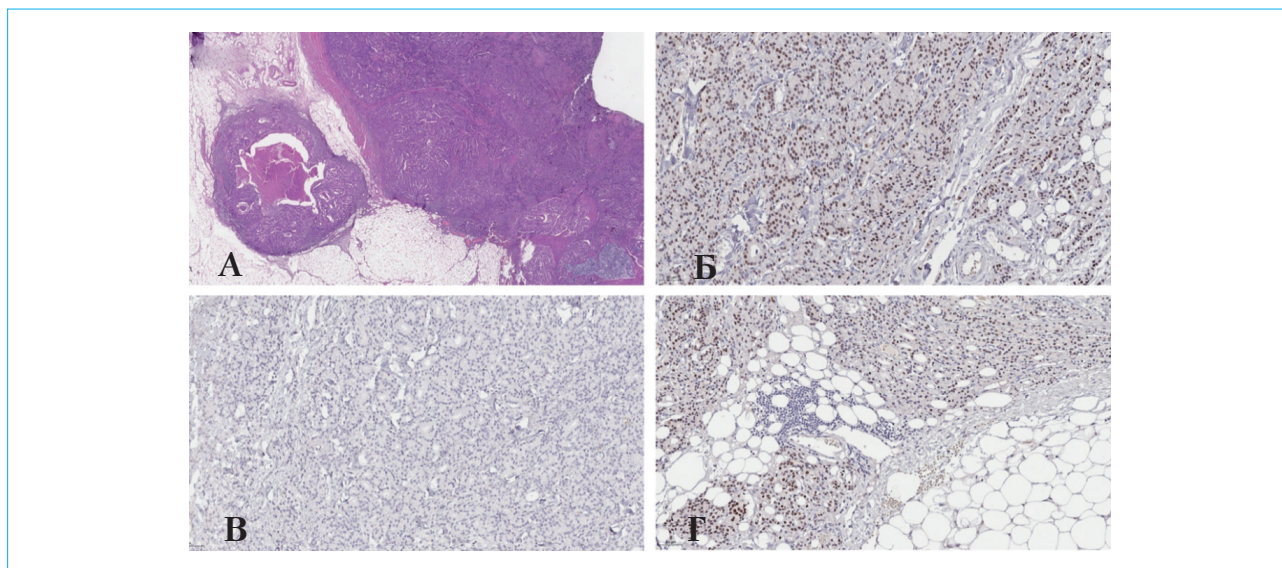


Рисунок 4. Патоморфологическая картина опухоли толстой кишки: А — кишечная аденокарцинома с метастазом колоректального рака в параколический лимфоузел (гематоксилин-эозин, ×50); Б и Г — метастаз рака предстательной железы в лимфоузел мезоколона сигмовидной кишки, выраженная экспрессия NKX3.1 (×200); В — метастаз рака предстательной железы в лимфоузел сигмовидной кишки, экспрессия CK 20 отсутствует (×200)

Figure 4. Pathological picture of colon tumor: A — intestinal adenocarcinoma with metastasis of colorectal cancer to the paracolic lymph node (hematoxylin and eosin, ×50); Б and Г — metastasis of prostate cancer to the lymph node of the mesocolon of the sigmoid colon, pronounced expression of NKX3.1 (×200); В — metastasis of prostate cancer to the lymph node of the sigmoid colon, no expression of CK20 (×200)

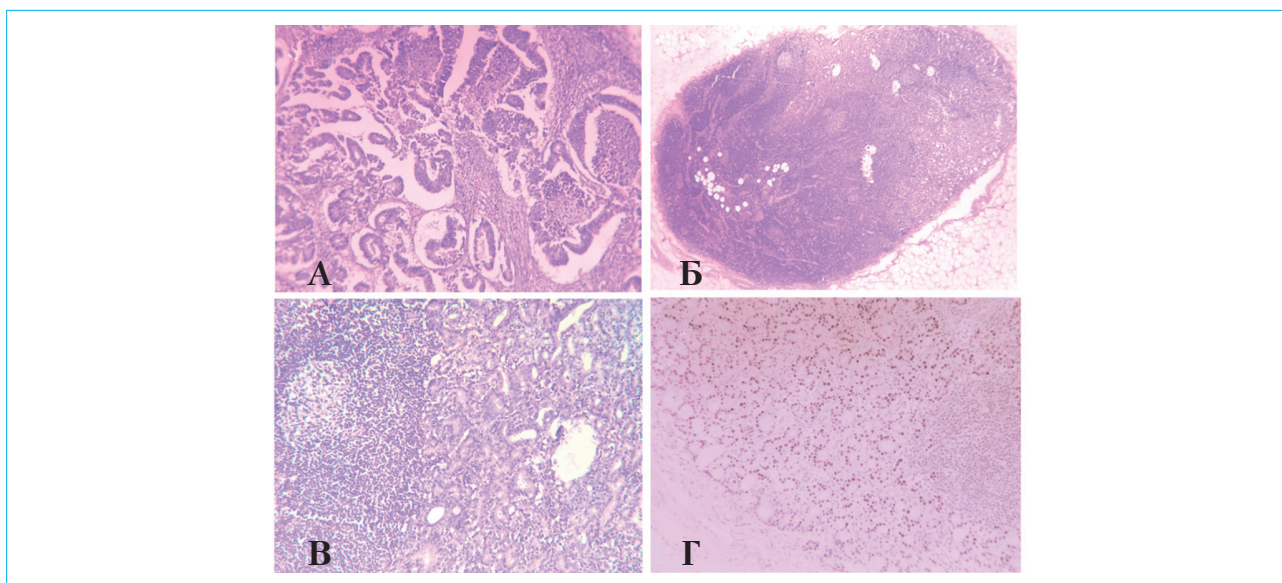


Рисунок 5. Патоморфологическое исследование удаленного препарата толстой кишки: А — умеренно-дифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки (гематоксилин-эозин, ×200); Б — метастаз аденокарциномы предстательной железы в лимфоузел (гематоксилин-эозин, ×50); В — метастаз аденокарциномы предстательной железы в лимфоузел брыжейки сигмовидной кишки (гематоксилин-эозин, ×200); Г — выраженная ядерная экспрессия NKX3.1, свидетельствующая о метастазе ацинарной карциномы предстательной железы (×200)

Figure 5. Pathomorphological examination of the removed colon specimen: A — moderately differentiated adenocarcinoma of the sigmoid colon (hematoxylin and eosin, ×200); Б — metastasis of prostate adenocarcinoma to a lymph node (hematoxylin and eosin, ×50); В — metastasis of prostate adenocarcinoma to a lymph node of the mesentery of the sigmoid colon (hematoxylin and eosin, ×200); Г — pronounced nuclear expression of NKX3.1, indicating metastasis of acinar carcinoma of the prostate gland (×200)

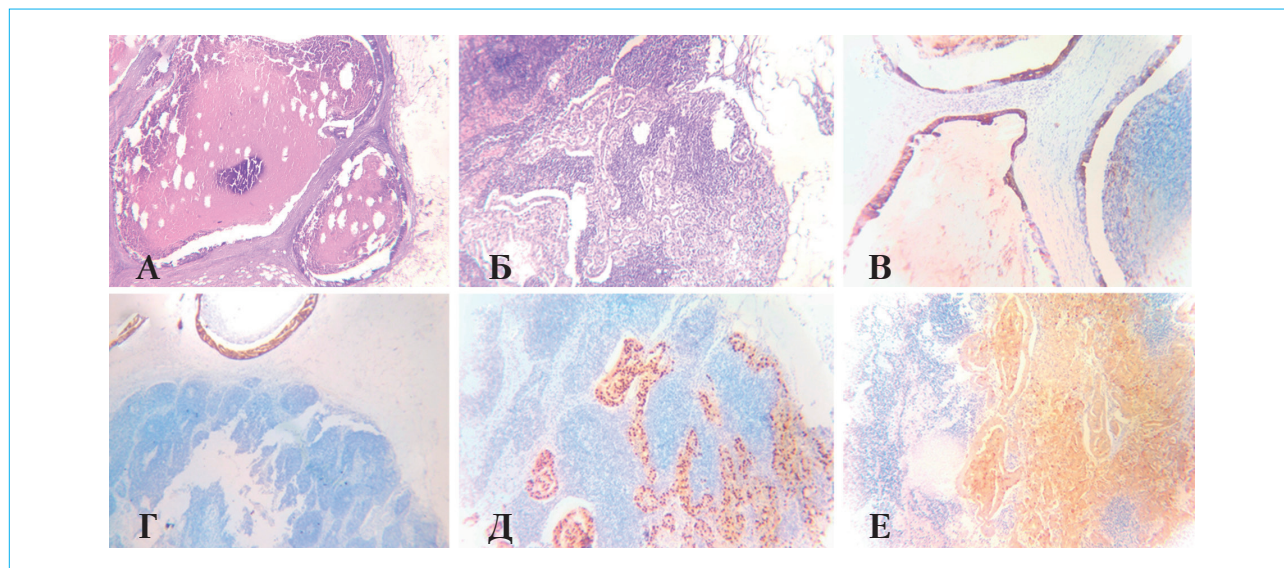


Рисунок 6. Лимфоузел с феноменом «коллизии»: А — метастаз колоректальной карциномы в лимфоузел (гематоксилин-эозин, $\times 50$); Б — представлен морфологический паттерн, характерный для простатической ацинарной аденокарциномы (гематоксилин-эозин, $\times 100$); В, Г — отмечается экспрессия CDX2 ($\times 50$) и CK20 ($\times 100$), подтверждающая метастаз колоректальной аденокарциномы; Д — экспрессия NKX3.1 в ткани лимфоузла ($\times 100$); Е — экспрессия PSAP, подтверждающая метастаз РПЖ ($\times 100$)

Figure 6. Lymph node with the “collision” phenomenon: A — colorectal carcinoma metastasis to the lymph node (hematoxylin and eosin, $\times 50$); Б — a morphological pattern characteristic of prostatic acinar adenocarcinoma is shown (hematoxylin and eosin, $\times 100$); В, Г — expression of CDX2 ($\times 50$) and CK20 ($\times 100$) is noted, confirming metastasis of colorectal adenocarcinoma; Д — expression of NKX3.1 in lymph node tissue ($\times 100$); Е — expression of PSAP, confirming metastasis of prostate cancer ($\times 100$)

Такое «двойное» окрашивание свидетельствовало о наличии в одном лимфоузле метастазов сразу двух опухолей — колоректального рака и рака предстательной железы, также известном как феномен «коллизии» (англ. collision metastases).

В послеоперационном периоде пациенту было рекомендовано определение PSA, который был повышен до 47,5 нг/мл. Тем не менее дальнейшее обследование и лечение РПЖ не проводились ввиду низкой приверженности пациента к лечению.

Обсуждение

Лимфатический отток от предстательной железы осуществляется в три основные группы лимфоузлов: наружные подвздошные, внутренние подвздошные (гипогастральные) и общие подвздошные лимфоузлы. В мировой литературе имеются данные о взаимосвязи лимфатических коллекторов предстательной железы и мезоректума. Исследование на кадаверном материале продемонстрировало взаимосвязь лимфатических сосудов, начинающихся от задней поверхности предстательной железы, с параректальным лимфатическим сплетением [20].

Эти анатомические связи позволяют объяснить распространение опухолевых клеток в мезоректальные лимфоузлы у пациентов с местнораспространенными формами РПЖ. Тем не менее вовлечение в метастатический процесс РПЖ

мезоколических лимфоузлов — явление казуистическое. В данном разделе статьи представлены опубликованные в литературе случаи этого редкого феномена и предположительные механизмы лимфогенного метастазирования, которые описаны в наших клинических наблюдениях.

Гистологически верифицированные метастазы РПЖ в лимфоузлы мезоректума были описаны у 20 пациентов в 11 публикациях.

Первый подобный случай опубликовал A.D. Morgan в 1969 г.: пациентом был мужчина 72 лет с раком прямой кишки, которому была проведена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с резекцией задней доли простаты *en bloc*. Гистологическое исследование выявило аденокарциному прямой кишки и ацинарную аденокарциному предстательной железы, а также метастазы обеих опухолей в двух из шести удаленных лимфоузлов [8].

S.K. Murray et al. проанализировали результаты 112 резекций прямой кишки по поводу аденокарциномы с позитивными мезоректальными лимфоузлами и обнаружили, что в 5 (4,5 %) случаях в них были метастазы РПЖ. У четырех пациентов из данной группы не было каких-либо данных о синхронном или метасинхронном РПЖ. В 40 % (у двух из пяти пациентов) изначально природа метастазов в этих лимфоузлах была определена как метастазы рака прямой кишки. В представленном

исследовании подчеркивается важность дифференциальной диагностики источника метастазирования в лимфоузлы мезоректума с учетом их возможного поражения раком простаты. Интересно, что в этой работе было впервые выдвинуто предположение, что мезоректальные лимфоузлы могут служить региональными (N1 по Японской классификации) как для рака прямой кишки, так и для опухолей предстательной железы [10].

N. Mourga et al. также представили пять случаев метастазов РПЖ в мезоректальные лимфоузлы у пациентов с опухолями прямой кишки. В одном случае в лимфоузле был обнаружен феномен «коллизии», когда лимфоузел содержал опухолевые клетки из двух разных злокачественных неоплазий. Авторы предположили существование лимфатического оттока от предстательной железы в мезоректум через фасцию Денонвилле. Этот путь был сопоставлен с возникновением латеральных экстрамезоректальных метастазов у пациентов с низкими опухолями прямой кишки [11].

В публикациях N. Mourga et al. и S.K. Murray et al. описана почти половина всех случаев метастазирования РПЖ в мезоректум, встречающихся в мировой литературе. С 2005 г. упоминания этого пути лимфооттока стали более частыми, преимущественно среди японских ученых, большинство из них представлены единичными клиническими наблюдениями. Авторы выдвигают гипотезу о существовании взаимосвязи гипогастрального и мезоректального лимфатических путей.

Анатомическая взаимосвязь между простатой и мезоректумом может закономерно объяснить появление метастазов РПЖ в мезоректальных лимфоузлах. Однако механизм, обуславливающий появление опухолевых клеток простатической карциномы в брыжейке сигмовидной кишки, наблюдаемый в представленных нами случаях, остается неясным. К настоящему моменту нам удалось найти всего три похожих случая в мировой литературе.

В 2004 г. Z.K. Wade et al. опубликовали первый случай «коллизии» метастазов РПЖ и кишечной аденокарциномы. Пациент 80 лет с РПЖ, по поводу которого он не получал лечения, обратился в лечебное учреждение с анемией и положительным анализом кала на скрытую кровь; уровень PSA достигал 303 нг/мл. Во время колоноскопии была выявлена злокачественная опухоль на 15 см от анального края. После проведенной передней резекции прямой кишки результаты гистологического исследования показали наличие метастазов в 6 из 15 лимфоузлов, которые позитивно окрашивались при использовании PSA и PSAP, подтверждая метастазы РПЖ. В одном лимфоузле определялись опухолевые клетки как кишечной аденокарциномы, так и карциномы предстательной железы, представляя собой первый задокументированный случай «коллизии» метастазов в лимфоузле сигмовидной кишки [9].

Два других случая были опубликованы исследователями из Японии. F. Asahara et al. (2019) представили случай 64-летнего пациента с хроническим раком предстательной железы и сигмовидной кишки, метастатическим поражением печени. Была проведена операция по типу Гартмана с D3-лимфодиссекцией, обнаружены метастазы РПЖ в мезоколических лимфоузлах [15].

В 2021 г. M. Mino et al., проводя лапароскопически ассистированную резекцию сигмовидной кишки, обнаружили увеличенные парааортальные лимфоузлы. Выполнение свежесамозамороженного среза этих лимфоузлов показало аденокарциному с крибриформным и солидным паттернами роста. Объем хирургического вмешательства был расширен до парааортальной лимфодиссекции. При гистологическом исследовании эти лимфоузлы были позитивны на PSA и негативны на CDX2, подтверждая наличие метастаза РПЖ. Последующее дообследование выявило повышенный уровень PSA до 17,76 нг/мл и аденокарциному предстательной железы с перинеуральной инвазией, $4 + 5 = 9$ по Глисон [19].

Эти находки подчеркивают редкость метастазирования РПЖ в лимфатические узлы брыжейки толстой кишки и необходимость дальнейшего изучения механизмов атипичного лимфогенного пути распространения.

В таблице суммированы все представленные в литературе гистологически верифицированные случаи метастазов РПЖ в мезоколон и мезоректум, которые нам удалось найти в литературе. Все пациенты были оперированы по поводу опухолей прямой или сигмовидной кишки.

Иммуногистохимическое исследование по праву стало незаменимым инструментом для дифференциальной диагностики природы метастатического поражения, особенно в нестандартных случаях, когда РПЖ и КРР сосуществуют или поражают перекрывающиеся группы лимфоузлов. Использование иммуногистохимического исследования позволяет точно определить источник метастазирования, что необходимо для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.

Простат-специфические маркеры, такие как NKX3.1 и PSA, продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность для РПЖ. NKX3.1, являющийся фактором ядерной транскрипции и экспрессируемый эпителиальными клетками простаты, стал надежным маркером для идентификации метастатического РПЖ, особенно в экстрапростатических локализациях. Аналогично, PSA остается незаменимым маркером для определения опухолевых клеток, происходящих из предстательной железы, даже в случаях низкодифференцированных опухолей, где морфологический паттерн может быть неочевидным.

В отличие от РПЖ колоректальная аденокарцинома, как правило, характеризуется позитивным окрашиванием при использовании маркеров

Таблица. Случаи метастазов рака предстательной железы в брыжейку толстой кишки и мезоректальные лимфатические узлы у пациентов, перенесших колоректальную операцию по поводу колоректального рака

Table. Cases of prostatic carcinoma metastases to mesocolon and mesorectal lymph nodes in patients who underwent colorectal surgery for colorectal cancer

Автор(ы) <i>Author(s)</i>	Год <i>Year</i>	Возраст <i>Age</i>	Диагноз РПЖ перед колоректальной резекцией <i>PCa diagnosis prior to colorectal resection</i>	Локализация ЛУ <i>Localization of LN</i>
A.D. Morgan [8]	1969	72	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
Z.K. Wade et al. [9]	2004	61	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
Z.K. Wade et al. [9]	2004	80	Да / <i>Yes</i>	Брыжейка <i>Mesenteric</i>
S.K. Murray et al. [10]	2004	74	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
S.K. Murray et al. [10]	2004	68	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
S.K. Murray et al. [10]	2004	82	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
S.K. Murray et al. [10]	2004	81	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
S.K. Murray et al. [10]	2004	79	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
N. Mourra et al. [11]	2004	65	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
N. Mourra et al. [11]	2004	52	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
N. Mourra et al. [11]	2004	67	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
N. Mourra et al. [11]	2004	70	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
N. Mourra et al. [11]	2004	74	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
I.J. Park et al. [12]	2005	76	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
J. Miyauchi et al. [13]	2013	82	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
J.J. Arenal et al. [14]	2015	68	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
J.J. Arenal et al. [14]	2015	75	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
F. Asahara et al. [15]	2019	82	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
F. Asahara et al. [15]	2019	64	Да / <i>Yes</i>	Мезоколон <i>Mesocolon</i>
A. Ichihara et al. [16]	2020	75	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
M. Mino et al. [19]	2021	около 70 <i>mid-seventies</i>	Нет / <i>No</i>	Мезоколон <i>Mesocolon</i>
T. Udagawa et al. [17]	2022	67	Да / <i>Yes</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>
D. Kato et al. [18]	2023	65	Нет / <i>No</i>	Мезоректум <i>Mesorectum</i>

Примечание: РПЖ – рак предстательной железы, ЛУ – лимфоузел.

Note: PC – prostate cancer, LN – lymph node.

СК20 и CDX2. CDX2 — это фактор ядерной транскрипции, экспрессируемый клетками кишечного эпителия и являющийся специфичным для опухолей колоректального происхождения. Цитоплазматический маркер СК20 дополнительно помогает подтвердить диагноз КРР при использовании в сочетании с CDX2.

В одном из наших случаев (Случай 3) в одном и том же лимфоузле мезоколона были обнаружены два разных морфологических паттерна метастатической опухоли. При проведении иммуногистохимического исследования в одном из них опухолевые клетки экспрессировали NKX3.1 и PSA, подтверждая метастаз РПЖ, во втором же отмечена позитивная экспрессия CDX2 и СК20, биомаркеров колоректальной карциномы. Данная находка свидетельствует о присутствии феномена «collision metastases», при котором метастатические клетки из разных опухолей сосуществуют в одном лимфоузле. Без использования иммуногистохимического исследования эта редкая и сложная для диагностики патоморфологическая картина могла быть неправильно интерпретирована, приведя к выбору неоптимальной стратегии лечения.

Кроме того, иммуногистохимическое исследование играет ключевую роль в устранении диагностических расхождений, наблюдаемых в случаях, когда метастазы РПЖ принимаются за метастазы КРР, особенно в мезоректальных или мезоколических лимфоузлах. По данным литературы, до 40 % таких случаев были первоначально диагностированы неверно ввиду морфологической схожести этих двух опухолей [10]. Рутинное использование иммуногистохимического исследования в патоморфологической оценке снижает частоту подобных ошибок, обеспечивая точное стадирование опухолевого процесса и выбор оптимальной терапевтической тактики.

Учитывая большое значение иммуногистохимического исследования в диагностическом плане и способность разрешать сложные диагностические задачи, этот метод должен быть принят в качестве стандарта гистопатологического исследования препарата у пациентов с первично-множественными неоплазиями или неожиданным поражением лимфоузлов. В дальнейшем может быть изучена возможность интеграции дополнительных биомаркеров, таких как PSAP или андрогенный рецептор (AR), для дальнейшего повышения точности диагностики в сложных случаях.

Неизвестно, как наличие «коллизии» метастазов влияет на прогноз КРР и РПЖ. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния феномена «столкновения» на общую выживаемость, безрецидивную выживаемость и ответ на терапию у пациентов с первично-множественными неоплазиями.

В нашей работе представлено наибольшее число случаев метастазов РПЖ в брыжейку сигмовидной кишки в мировой литературе. Основываясь на наших выводах и обзоре литературы, можно выделить несколько ключевых моментов.

Встречаемость первично-множественного рака предстательной железы и толстой кишки продолжает расти и составляет 0,45 % для синхронного рака и 2,1–10,8 % для метасинхронного рака [2–5], что говорит о высокой вероятности сосуществования этих двух злокачественных опухолей. Рутинное исследование уровня PSA у мужчин с диагностированным КРР может быть полезным. М.К. Terris и S.M. Wren рекомендовали PSA-скрининг для всех мужчин старше 50 лет с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет перед проведением резекции прямой кишки по поводу рака. В случае повышенного PSA (> 4 нг/мл) или возникновения предположения на злокачественный процесс в предстательной железе при проведении пальцевого ректального исследования скрининг должен быть дополнен проведением трансректальной биопсии простаты [21]. И наоборот, рутинное проведение колоноскопии может быть рекомендовано всем пациентам с только что диагностированным РПЖ для обнаружения кишечных неоплазий на ранних стадиях.

Возникновение метастазов РПЖ в лимфоузлах мезоректума может быть объяснено наличием лимфатических протоков, соединяющих заднюю поверхность простаты с периректальным лимфатическим сплетением. Однако метастазы в брыжейку сигмовидной кишки, вероятно, обусловлены более сложным ретроградным путем лимфооттока, как предполагают М. Mino et al. [19]. Этот механизм может включать первоначальное вовлечение парааортальных лимфоузлов с последующим ретроградным распространением опухолевых клеток по лимфатическим протокам вокруг нижней брыжечной артерии к лимфоузлам мезоколона. Стоит отметить, что Случай 2 ставит под сомнение эту гипотезу, так как в лимфоузлах 253-й группы, удаленных во время D3-лимфодиссекции, не было обнаружено очагов метастатического поражения.

Точная диагностика первично-множественных злокачественных новообразований предстательной железы и толстой кишки во многом зависит от тщательной патоморфологической оценки препарата. Среди пациентов с РПЖ, метастазирующим в лимфоузлы мезоколона и мезоректума, у 43,5 % (10 из 23) пациентов РПЖ не был диагностирован на момент операции на толстой кишке, поэтому точный диагноз был поставлен лишь после того, как патоморфологи обнаружили атипичные клетки в лимфоузлах и подтвердили их происхождение с использованием иммуногистохимического исследования. Похожий диагностический сценарий описан нами в Случае 3.

Патоморфологи также должны проявлять настороженность в отношении редкого феномена «коллизии» опухолей, когда два различных злокачественных новообразования «соседствуют» в одном лимфоузле. В нашем исследовании задокументирован один случай «коллизии» метастазов в мезоколон (Случай 3), подходящий под критерии, описанные в литературе: а) опухоли происходят из анатомически различных первичных очагов

и различных типов клеток; б) лимфатический узел содержит отдельные области с различными гистологическими структурами; в) между двумя новообразованиями нет «переходной» зоны [9, 13, 22]. К настоящему моменту только семь случаев «коллизии» метастазов с вовлечением РПЖ и КРП описано в литературе [8–11, 13, 15].

Заключение

Наши результаты вносят вклад в растущее количество доказательств относительно редкого явления метастазов рака предстательной железы в лимфоузлы мезоколона и подчеркивают важность понимания атипичных путей метастазирования. В то время как анатомическая взаимосвязь предстательной железы и мезоректальных лимфатических путей достаточно хорошо описана, механизмы, обуславливающие распространение

опухолевых клеток рака предстательной железы в брыжейку сигмовидной кишки, остаются неясными. Ретроградный путь метастазирования, описанный в литературе, может быть возможным объяснением этого редкого феномена, однако требует дальнейшего подтверждения в исследованиях.

Наши наблюдения также демонстрируют актуальность вопроса синхронных опухолей предстательной железы и толстой кишки, указывая на необходимость рутинного PSA-скрининга у мужчин с диагностированным колоректальным раком и регулярное эндоскопическое исследование у мужчин с раком предстательной железы.

Дальнейшие анатомические и клинические исследования необходимы для лучшего понимания механизмов лимфогенного метастазирования и усовершенствования диагностических и терапевтических стратегий у пациентов с первично-множественными неоплазиями.

Литература / References

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Siddiqui B.U., Nosrati J.D., Wu V., Kobritz M., La Gamma N., Whelan R.L., et al. The prevalence and management of synchronous prostate and rectal cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2023;117(2):e339. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.2398
3. Lakkis Z., Vernerey D., Mege D., Faucheron J.L., Panis Y., Tuech J.J., et al.; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). Morbidity and oncological outcomes of rectal cancer impaired by previous prostate malignancy. *Br J Surg.* 2019;106(8):1087–98. DOI: 10.1002/bjs.11176
4. Guandalino M., Dupré A., François M., Leroy B., Antomarchi O., Buc E., et al. Previous radiation for prostate neoplasm alters surgical and oncologic outcomes after rectal cancer surgery. *J Surg Oncol.* 2015;112(8):802–8. DOI: 10.1002/jso.24075
5. Buscail E., Blondeau V., Adam J.P., Pontallier A., Laurent C., Rullier E., et al. Surgery for rectal cancer after high-dose radiotherapy for prostate cancer: Is sphincter preservation relevant? *Colorectal Dis.* 2015;17(11):973–9. DOI: 10.1111/codi.12962
6. Gandaglia G., Abdollah F., Schiffmann J., Trudeau V., Shariat S.F., Kim S.P., et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate.* 2014;74(2):210–6. DOI: 10.1002/pros.22742
7. Swanson G.P., Hubbard J.K. A better understanding of lymphatic drainage of the prostate with modern imaging and surgical techniques. *Clin Genitourin Cancer.* 2013;11(4):431–40. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.04.031
8. Morgan A.D. Carcinomas of rectum and prostate metastasizing of the same lymph-nodes. *J Pathol.* 1969;97(1):143–5. DOI: 10.1002/path.1710970119
9. Wade Z.K., Shippey J.E., Hamon G.A., Smoak R.L., Argani P., Allsbrook W.C. Jr. Collision metastasis of prostatic and colonic adenocarcinoma: Report of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(3):318–20. DOI: 10.5858/2004-128-318-CMOPAC
10. Murray S.K., Breau R.H., Guha A.K., Gupta R. Spread of prostate carcinoma to the perirectal lymph node basin: Analysis of 112 rectal resections over a 10-year span for primary rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(9):1154–62. DOI: 10.1097/01.pas.0000131543.80147.3d
11. Mourra N., Parc Y., McNamara D., Turet E., Flejou J.F., Parc R. Lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in the mesorectum in patients with adenocarcinoma or villous tumor of the rectum with collision phenomenon in a single lymph node: Report of five cases. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(2):384–9. DOI: 10.1007/s10350-004-0776-8
12. Park I.J., Kim H.C., Yu C.S., Kim C.S., Kim J.S., Kim J.C. Lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in the mesorectum in patients with rectal cancer. *Cancer Res Treat.* 2005;37(2):129–32. DOI: 10.4143/crt.2005.37.2.129
13. Miyauchi J., Asahara F., Matsui J. Collision lymph node metastasis of rectal and prostate adenocarcinomas. *Pathol Int.* 2013;63(8):425–7. DOI: 10.1111/pin.12084
14. Arenal J.J., Torres A., Tinoco C., Citores M.A., Benito C., Madrigal B., et al. Metastasis of mesorectal lymph nodes by a prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol: Case Reports.* 2015;2(2):42–4. DOI: 10.1016/j.ehpc.2014.11.010
15. Asahara F., Hasegawa H., Suda S., Bekku E., Hashimoto K., Sasaki A., et al. Two cases of colorectal cancer with mesenteric lymph node metastasis derived from prostatic cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg.* 2020;53(1):61–8. (In Japanese). DOI: 10.5833/jjgs.2019.0014
16. Ichihara A., Ikeda T., Nagatomo K., Nanashima A., Terada N., Nakamura E. A case of rectal carcinoma with synchronous neuroendocrine differentiated prostate carcinoma that spread to the mesorectal lymph node. *Jpn J Gastroenterol Surg.* 2020;53(10):817–25. (In Japanese). DOI: 10.5833/jjgs.2019.0088
17. Udagawa T., Suzuki Y., Ito Y., Tamate Y., Yanagawa N., Kamei T. A case of rectal cancer with lymph node metastasis of prostate cancer in the mesorectum after radical prostatectomy. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association).* 2022;83(4):775–9. (In Japanese). DOI: 10.3919/jjsa.83.775
18. Kato D., Kitamura C., Yamada J. A case of prostate cancer diagnosed by the discovery of pararectal lymph node metastases during sigmoid colon cancer surgery. *Nihon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (Journal of Japan Surgical Association).* 2023;84(9):1515–9. (In Japanese). DOI: 10.3919/jjsa.84.1515
19. Mino M., Sumitani D., Hashimoto K., Yoshida S., Ooka N., Shishida M., et al. Incidentally found ab-

- dominal para-aortic and inferior mesenteric root lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in a surgical case with sigmoid colon cancer. *Hiroshima J Med Sci.* 2021;70(1):23–6. DOI: 10.24811/hjms.70.1_23
20. *Boscolo-Berto R., Siracusano S., Porzionato A., Polguj M., Porcaro A.B., Stecco C., et al.* The underestimated posterior lymphatic drainage of the prostate: A historical overview and preliminary anatomical study on cadaver. *Prostate.* 2020;80(2):153–61. DOI: 10.1002/pros.23927
21. *Terris M.K., Wren S.M.* Results of a screening program for prostate cancer in patients scheduled for abdominoperineal resection for colorectal pathologic findings. *Urology.* 2001;57(5):943–5. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)00943-8
22. *Mattioli F., Masoni F., Ponti G., Rossi G., Molteni G., Alicandri-Ciuffelli M., et al.* “Collision” metastasis from unknown primary squamous cell carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid presenting as lateral cervical cystic mass. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(3):372–5. DOI: 10.1016/j.anl.2008.04.015

Сведения об авторах

Никишина Анна Вячеславовна — студентка 5-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: anna.nikishina.15@bk.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6386-9235>

Игнатов Иван Сергеевич* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-онколог, колопроктолог отделения онкологической колопроктологии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ignatov.mac93@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-1909>

Балабан Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением колопроктологии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: balaban_v_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Кретова Наталья Валерьевна — врач-патологоанатом научно-клинического центра, аналитик лаборатории молекулярной генетики заболеваний человека Института клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: prozector76@mail.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-4830>

Тулина Инна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: inna.tulina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6404-389X>

Information about the authors

Anna V. Nikishina — Student, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: anna.nikishina.15@bk.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6386-9235>

Ivan S. Ignatov* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Oncologist, Coloproctologist at the Department of Oncologic Coloproctology, University Clinic No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ignatov.mac93@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8550-1909>

Vladimir V. Balaban — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Coloproctology, University Clinic No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: balaban_v_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-4641>

Natalia V. Kretova — Pathologist of the Clinical Science Center, Analyst at the Laboratory of Molecular Genetics of Human Diseases, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: prozector76@mail.ru; 119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-4830>

Inna A. Tulina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: inna.tulina@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6404-389X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Стецюк Андрей Николаевич — врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения Университетской клинической больницы № 1, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: drstetsyuk@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9194-6744>

Лернер Юлия Владимировна — ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии, врач-патологоанатом научно-клинического центра, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: julijalerner@inbox.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-5303>

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tsarkovpetr@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Игнатов И.С.
Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Игнатов И.С., Стецюк А.Н.
Подбор и анализ литературы: Никишина А.В., Игнатов И.С.
Проведение патолого-анатомического исследования гистологических препаратов: Кретьова Н.В., Лернер Ю.В.
Написание текста и подбор рисунков: Никишина А.В., Игнатов И.С.
Редактирование: Балабан В.В., Кретьова Н.В., Тулина И.А., Царьков П.В.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Никишина А.В.

Andrey N. Stetsyuk — Oncologist at the Oncological Department of Surgical Treatment methods, University Clinic No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: drstetsyuk@mail.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9194-6744>

Yulia V. Lerner — Assistant, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Pathologist of the Clinical Science Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: julijalerner@inbox.ru;
119435, Moscow, Abrikosovsky lane, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-5303>

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tsarkovpetr@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ignatov I.S.
Patient management and participation in the establishment of clinical diagnosis, examination and treatment: Ignatov I.S., Stetsyuk A.N.
Selection and analysis of the literature: Ignatov I.S., Nikishina A.V.
Performing a histopathological examination: Kretova N.V., Lerner Yu.V.
Writing of the text and selection of figures: Nikishina A.V., Ignatov I.S.
Editing: Balaban V.V., Kretova N.V., Tulina I.A., Tsarkov P.V.
Proof checking and approval with authors: Nikishina A.V.

Поступила: 10.03.2025 Принята: 16.06.2025 Опубликовано: 31.10.2025
Submitted: 10.03.2025 Accepted: 16.06.2025 Published: 31.10.2025