

ISSN 0507-3758 (Print)
ISSN 2949-4915 (Online)

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1928 ГОДА



150 ЛЕТ

4–2026

TOM 72 VOL. 72

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

4
ТОМ 72
2026

ОСНОВАН В 1928 ГОДУ

Научно-практический журнал «Вопросы онкологии» — официальное рецензируемое издание ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Журнал посвящен изучению злокачественных новообразований и борьбе с ними.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России (категория K1), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, РИНЦ, «Белый список» научных журналов, SCOPUS.

Журнал в «Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)



УЧРЕДИТЕЛЬ**ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ****ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР****БЕЛЯЕВ А.М.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5580-4821**ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР****Семиглазова Т.Ю.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4305-6691**НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ****Арсеньев А.И.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3100-6451**Артемяева А.С.**, к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2948-397X**Багненко С.С.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4131-6293**Новик А.В.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2430-4709**Новиков С.Н.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7185-1967**Филатова Л.В.** (контроль текстового заимствования), д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0728-4582**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ****Алиев Д.А.**, акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО (Баку, Азербайджан), orcid.org/0000-0001-9434-0695**Бабаев В.А.**, к.ф.-м.н., Университет Любека (Любек, Германия), orcid.org/0009-0000-3040-3888**Важенин А.В.**, акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ (Челябинск, Россия), orcid.org/0000-0002-7807-8479**Кабулов М.К.**, д.м.н., проф., Каракалпакстанский медицинский институт Минздрава РУз (Нукус, Республика Узбекистан), orcid.org/0009-0007-3611-4586**Кайдарова Д.Р.**, акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОиР (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983**Канаев С.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1753-7926**Кудайбергенова И.О.**, д.м.н., проф., КГМА имени И. К. Ахунбаева, (Бишкек, Кыргызская Республика), orcid.org/0000-0003-3007-8127**Куннуммал М.**, д.м.н., проф., Керальский университет медицинских наук (Триссур, Индия), orcid.org/000-0008-4322-7269**Лазарев А.Ф.**, д.м.н., проф., АГМУ (Барнаул, Россия), orcid.org/0000-0003-1080-5294**Лемехов В.Г.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/**Манукян Н.В.**, проф., НЦО имени В.А. Фаранджяна (Ереван, Республика Армения)**Мерабишвили В.М.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1521-455X**Полатова Д.Ш.**, д.м.н., проф., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553**Поляков С.Л.**, д.м.н., проф., РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (аг. Лесной, Республика Беларусь), orcid.org/0000-0003-1591-6313**Порханов В.А.**, академик РАН, д.м.н., проф., НИИ - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия), orcid.org/0000-0003-0572-1395**Семиглазов В.Ф.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0077-9619**Трофимова Т.Н.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4871-2341**Урманчиева А.Ф.**, д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-2835-2983**Хасанов Р.Ш.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., КГМА – филиал РМАНПО (Казань, Россия), orcid.org/0000-0003-4107-8608**Хусейнов З.Х.**, д.м.н., проф., РОНЦ (Душанбе, Республика Таджикистан), orcid.org/0000-0001-8956-7895**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****Ашрафян Л.А.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-6396-4948**Багненко С.Ф.**, акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6380-137X**Балдуева И.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7472-4613**Барчук А.А.**, к.м.н., МАИР (Лион, Франция), orcid.org/0000-0002-4629-3326**Берлев И.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6937-2740**FOUNDER**

The FSBI «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of MoH of Russia

EDITOR-IN-CHIEF**BELYAEV A.M.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5580-4821**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF****Semiglazova T.Yu.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4305-6691**SCIENTIFIC EDITORS****Arseniev A.I.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3100-6451**Artemyeva A.S.**, PhD Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2948-397X**Bagnenko S.S.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4131-6293**Novik A.V.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2430-4709**Novikov S.N.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7185-1967**Filatova L.V.** (Editor of Originality & plagiarism), DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0728-4582**EDITORIAL COUNCIL****Aliiev D.A.**, Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO (Baku, Azerbaijan), orcid.org/0000-0001-9434-0695**Babaev V.A.**, Ph.D., Universität zu Lübeck, (Lübeck, Germany), orcid.org/0009-0000-3040-3888**Vazhenin A.V.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU (Chelyabinsk, Russia), orcid.org/0000-0002-7807-8479**Kabulov M.K.**, DSc Med., Prof., Karakalpakstan Medical Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Nukus, Uzbekistan), orcid.org/0009-0007-3611-4586**Kaidarova D.R.**, Acad. of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan), orcid.org/0000-0002-0969-5983**Kanaev S.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1753-7926**Kudaibergenova I.O.**, DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KSMA, (Bishkek, Kyrgyzstan), orcid.org/0000-0003-3007-8127**Kunnummal M.**, DSc Med., Prof., Kerala University of Health Sciences, (Thrissur, Indian), orcid.org/000-0008-4322-7269**Lazarev A.F.**, DSc Med., Prof., ASMU (Barnaul, Russia), orcid.org/0000-0003-1080-5294**Lemekhov V.G.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg)**Manukyan N.V.**, Prof., NCO named after V.A. Fanarjyan (Yerevan, Armenia)**Merabishvili V.M.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1521-455X**Polatova D.Sh.**, DSc Med., Prof., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology (Tashkent, Uzbekistan), orcid.org/0000-0001-8128-2553**Polyakov S.L.**, DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov NCC of Belarus (Lesnoy, Republic of Belarus), orcid.org/0000-0003-1591-6313**Porkhanov V.A.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Research Institute - Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), orcid.org/0000-0003-0572-1395**Semiglazov V.F.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0077-9619**Trofimova T.N.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4871-2341**Uрманчиева А.Ф.**, DSc Med., Prof., NWSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983**Khasanov R.Sh.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., KSMU, (Kazan, Russia), orcid.org/0000-0003-4107-8608**Huseinzoda Z.H.**, DSc Med., NCRC (Dushanbe, Tajikistan), orcid.org/0000-0001-8956-7895**EDITORIAL BOARD****Ashrafyan L.A.**, Acad. of the RAS, DSc Med., Prof., NMRC OGP named after V.I. Kulakov (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-6396-4948**Bagnenko S.F.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6380-137X**Baldueva I.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7472-4613**Barchuk A.A.**, PhD Med., International Agency For Research On Cancer, (Lyon, France), orcid.org/0000-0002-4629-3326**Berlev I.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6937-2740

Бусько Е.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Вальков М.Ю., д.м.н., проф., Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), orcid.org/0000-0003-3230-9638

Владимирова Л.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-4822-5044

Гафтон Г.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Горошинская И.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0001-6265-8500

Гранов Д.А., акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Дженкова Е.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Иванов А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8899-7524

Иванов С.А., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Имянитов Е.Н., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Каприн А.Д., акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Карачун А.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Кит О.И., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Комаров Ю.И., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Крживицкий П.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Криворотко П.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Кулева С.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Левченко Е.В., чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Литвяков Н.В., д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-0714-8927

Малек А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Моисеенко В.М., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Омельяновский В.В., д.м.н., проф., ЦЭКМП (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-1581-0703

Орлова Р.В., д.м.н., проф., СПбГУ (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Панченко А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5346-7646

Петров С.Б., д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Полторацкий А.Н., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7650-1122

Прохоров Г.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Раджабова З.А.-Г., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ратников В.А., д.м.н., проф., СЗОНК им. Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Решетов И.В., акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Лёвшина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Рубцова Н.А., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338

Семиглазов В.В., д.м.н. проф, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Солодкий В.А., акад. РАН, проф., РНЦРП (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Стилиди И.С., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493

Топузов Э.Э., д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ульрих Е.А., д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812

Хатков И.Е., акад. РАН, д.м.н., проф., МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-3107-3731

Чойзонзон Е.Л., акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-3651-0665

Шавловский М.М., д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Шихлярова А.И., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Busko E.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Valkov M.Yu., DSc Med., Prof., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia), orcid.org/0000-0003-3230-9638

Vladimirova L.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don), orcid.org/0000-0002-4822-5044

Gafon G.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Goroshinskaya I.A., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0001-6265-8500

Granov D.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Dzhenkova E.A. DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Ivanov A.M. Corr. Member of the RAS, DSc Med., SRI HPB, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8899-7524

Ivanov S.A., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC (Obninsk, Russia), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Imyanitov E.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Kaprin A.D., Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Karachun A.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Kit O.I., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Komarov Yu.I., PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Krzhivitskiy P.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Krivorotko P.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Kuleva S.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Levchenko E.V., Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Litviakov N.V., DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-0714-8927

Malek A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Moiseenko V.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Omelyanovskiy V.V., DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703

Orlova R.V., DSc Med., Prof., SPBU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Panchenko A.V., Dsc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5346-7646

Petrov S.B., DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Poltoratsky A.N. PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7650-1122

Prokhorov G.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Radzhabova Z.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ratnikov V.A., DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after I.G. Sokolov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Reshetov I.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Rubtsova N.A., DSc Med., P.A. Herzen MORC (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8378-4338

Semiglazov V.V., DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Solodkiy V.A., Acad. of RAS, Prof., RSCRR (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Stilidi I.S., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493

Topuzov E.E., DSc Med., Prof., St. Petersburg City Oncology Hospital, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ulrikh E.A., DSc Med., Prof., Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2701-8812

Khatkov I.E., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., A.S. Loginov MCSC (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-3107-3731

Choyzonzon E.L., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665

Shavlovsky M.M., DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Shikhlyarova A.I., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ (категория К1), в «Белый список» — Единый государственный перечень научных изданий (уровень 1), индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Журнал выходит 6 раз в год

Рассылается по подписке

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» — 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:

<http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия,

Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала:

journal@voprosyonkologii.ru

Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru

Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора: И.М. Быкова

Редактор: Е.Д. Герасимова

Корректор: А.С. Комарова

Переводчик: А.Ю. Токарева

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала <https://voprosyonkologii.ru>. Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Все права защищены.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 642. Тираж 100 экз.

Подписано в печать: 08.09.2026

Дата выхода в свет: 15.09.2026

Отпечатано в ООО «ЛАДОГА ПРИНТ»,
СПб., ул. Александра Матросова, 8к1, 248

© АННМО «Вопросы онкологии»

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, to the “White List” — Unified State List of Scientific Publications (level 1), indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science, SCOPUS

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

The magazine is published six times a year

Distribution by subscription

The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website

<http://voprosyonkologii.ru>

Editorial office address: 197758, Russia,

St.Petersburg, Pesochny village,

68 Leningradskaya street

E-mail: journal@voprosyonkologii.ru

Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru

Publisher office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova

Editor E.D. Gerasimova

Proofreader A.S. Komarova

Translator A.Yu. Tokareva

The scientific journal "Voprosy Onkologii" peer-reviews all materials submitted to the editorial office that correspond to its subject matter for the purpose of expert evaluation. Manuscripts prepared in accordance with the requirements published in the journal and on the journal's website <https://voprosyonkologii.ru/> are accepted for review. The views expressed by the authors in published articles do not necessarily reflect the views of the editorial board. All rights reserved.

Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Advertisers are responsible for the content of their advertisements.

Serial number: 642. The circulation is 100 copies

Signed to print: 08.09.2026

Published by: 15.09.2026

Printed in «LADOGA PRINT»,
St. Petersburg, 8k1, Alexander Matrosov street, 248

© ANSMO «Questions of Oncology»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

Халафян Д.А., Бекашев А.Х., Строганова А.М., Рогожин Д.В., Козлов Н.А., Насхлеташвили Д.Р., Митрофанов А.А., Алешин В.А., Суфианов Р.А., Абдулаева Р.Ш., Макиев Г.Г., Хабарова А.В., Андреева К.В., Баканева Е.И., Круглова П.А., Чотчаев Р.Б., Рощупкин А.А., Трякин А.А.

Мутационные особенности первичной опухоли у пациентов с метастазами колоректального рака в головном мозге

Егоров В.И., Ахметзянов Ф.Ш., Федотова Н.В., Рувинский Д.М., Струнkin В.В.

Две стороны одной болезни? Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения рака культи желудка и рака желудка

Соловьева Ю.А., Рубцова Н.А., Хомяков В.М., Кабанов Д.О.

Возможности компьютерной томографии в предоперационной оценке перитонеального карциноматоза у больных раком желудка

Скоропад В.Ю., Агабабян Т.А., Гриневич В.Н., Смоленов Е.И., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Влияние статуса лимфатических узлов при клиническом обследовании и после неoadъювантной терапии и операции (cN и ypN) на отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком желудка

Яковлев А.Ю., Симутис И.С., Леваднев И.В., Савельева М.А., Блицын К.С., Перфильев Р.С., Дудорова М.В., Попова О.А.

Безопасность аминокислотных растворов для парентерального питания в абдоминальной онкохирургии

Пасынков Д.В., Михальцова М.А., Петров Е.А., Бусыгина О.В., Романычева Е.А., Меринов С.Н.

Моделирование вероятности рака молочной железы с учетом традиционных факторов риска и непрерывной оценки маммографической плотности паренхимы

Лавринович О.Е., Смирнова О.А., Карицкий А.П., Новкунская А.А., Котив Х.Б.

Оценка параметров качества жизни у пациенток со злокачественными новообразованиями в аспекте риска бесплодия, обусловленного противоопухолевой терапией

Тимофеева Д.Р., Шевчук А.С., Князев Р.И., Самойленко И.В.

Меланома вульвы и влагалища: хирургическое лечение и факторы прогноза

ORIGINAL ARTICLES
Clinical research

761 Khalafyan D.A., Bekyashev A.Kh., Stroganova A.M., Rogozhin D.V., Kozlov N.A., Naskhletashvili D.R., Mitrofanov A.A., Aleshin V.A., Sufianov R.A., Abdulaeva R.Sh., Makiev G.G., Khabarova A.V., Andreeva K.V., Bakaneva E.I., Kruglova P.A., Chotchaev R.B., Roschupkin A.A., Tryakin A.A.
Mutational profile of primary tumors in patients with brain metastases from colorectal cancer

771 Egorov V.I., Akhmetzyanov F.Sh., Fedotova N.V., Ruvinsky D.M., Strunkin V.V.
Two sides of one disease? A comparative analysis of immediate and long-term outcomes of surgical treatment for gastric stump cancer versus stomach cancer

780 Solovyova Yu.A., Rubtsova N.A., Khomyakov V.M., Kabanov D.O.
Diagnostic performance of computed tomography in the preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer patients

790 Skoropad V.Yu., Agababian T.A., Grinevich V.N., Smolenov E.I., Ivanov S.A., Kaprin A.D.
The effect of lymph node status on clinical examination and after neoadjuvant therapy and surgery (cN and ypN) on long-term outcomes in patients with locally advanced gastric cancer

799 Yakovlev A.Yu., Simutis I.S., Levadnev I.V., Savelyeva M.A., Blitsön K.S., Perfilev R.S., Dudorova M.V., Popova O.A..
Safety of amino acid solutions for parenteral nutrition in abdominal oncosurgery

809 Pasyнков D.V., Mikhaltsova M.A., Petrov E.A., Busygina O.V., Romanycheva E.A., Merinov S.N.
Modeling approaches for estimating breast cancer probability using conventional risk factors and continuous assessment of mammographic parenchymal density

821 Lavrinovich O.E., Smirnova O.A., Karitsky A.P., Novkunskaia A.A., Kotiv K.B.
Assessment of quality of life in female cancer patients in relation to the risk of treatment-related infertility

831 Timofeeva J.R., Shevchuk A.S., Knyazev R.I., Samoylenko I.V.
Melanoma of the vulva and vagina: surgical treatment and prognostic factors

Самкович Е.В., Панова И.Е., Бойко Э.В.,
Воробьев С.Л., Калашникова Е.С., Инсаркина Л.А.,
Шевченко С.Б.

**Ультразвуковые характеристики увеальной
меланомы в корреляции с морфологическими
данными при проведении фотодинамической
терапии с хлорином е6**

Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р.,
Дешкина Т.И., Голубева С.А., Белохвостова А.С.,
Каприн А.Д.

**Перспективное нерандомизированное
многоцентровое исследование по изучению
эффективности деэскалированного режима
индукционной химиотерапии при ВПЧ-
ассоциированном плоскоклеточном раке
ротоглотки: результаты трехлетнего наблюдения**

Куплевацкая Д.И., Куплевацкий В.И., Топузов М.Э.,
Водопьян С.С., Сурнин Н.В., Трофимова Т.Н.,
Топузов Т.М., Атамас М.М., Абузарова С.Ф.

**Сопоставление MPT-семиотики категорий
PI-RADS 3 и PI-RADS 4 с результатами
стереотактической МР-направленной биопсии
предстательной железы**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Протоколы клинических исследований

Дацок А.А., Осипов М.А., Гамаюнов С.В.

**Применение капецитабина в монотерапии
и в сочетании с оксалиплатином у пожилых
пациентов в качестве адъювантной
химиотерапии местнораспространенного
колоректального рака: протокол исследования**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

Ермакова Е.Д., Туманян И.А., Радецкая Е.А.,
Данилова А.Б., Вон Ю.Д., Тындык М.Л.,
Зайцева М.А., Лянгинен Л.В., Балдуева И.А.,
Новик А.В., Халипова М.А., Ефремова Н.А.,
Федорос Е.И., Нехаева Т.Л.

**Оценка фармакологической активности
гомологичной дендритно-клеточной вакцины
на новой *in vivo* модели веретеноклеточной
саркомы мыши 164 MSAR FE**

Кит О.И., Франциянц Е.М., Качесова П.С.,
Шихлярова А.И., Алексеев Э.К., Кодониди И.П.,
Глушко А.А., Трепитаки Л.К., Чиряпкин А.С.,
Вошедский В.И., Лысенко И.Б.

**Противоопухолевая и антиметастатическая
активность нового производного
пиримидин-4-она и гефитиниба на модели
меланомы B16-F10 у мышей (пилотное
исследование)**

842 Samkovich E.V., Panova I.E., Boiko E.V.,
Vorobiev S.L., Kalashnikova E.S., Insarkina L.A.,
Shevchenko S.B.

**Ultrasonographic characteristics of uveal
melanoma correlated with histopathological
findings following photodynamic therapy
with chlorin e6**

852 Golubev P.V., Bolotina L.V., Gevorkov A.R.,
Deshkina T.I., Golubeva S.A., Belokhvostova A.S.,
Kaprin A.D.

**A prospective, non-randomized, multicenter
study evaluating the efficacy of a de-escalated
induction chemotherapy regimen for hpv-associated
squamous cell carcinoma of the oropharynx:
three-year follow-up results**

861 Kuplevatskaya D.I., Kuplevatsky V.I., Topuzov M.E.,
Vodopyan S.S., Surnin N.V., Trofimova T.N.,
Topuzov T.M., Atamas M.M., Abuzarova S.F.

**Comparison of MRI Semiology of PI-RADS
3 and PI-RADS 4 Categories with the Results
of Stereotactic MRI-Guided Prostate Biopsy**

ORIGINAL ARTICLES Protocols of clinical studies

872 Datsuyk A.A., Osipov M.A., Gamayunov S.V.

**Use of Capecitabine monotherapy
and in combination with oxaliplatin as adjuvant
chemotherapy for locally advanced colorectal cancer
in elderly patients: A clinical trial protocol**

ORIGINAL ARTICLES Experimental research

879 Ermakova E.D., Tumanyan I.A., Radetskaya E.A.,
Danilova A.B., Von Yu.D., Tyndyk M.L.,
Zaitseva M.A., Lianginen L.V., Baldueva I.A.,
Novik A.V., Khalipova M.A., Efremova N.A.,
Fedoros E.I., Nekhaeva T.L.

**Evaluation of the Pharmacological Activity
of a Homologous Murine Dendritic Cell Vaccine
in a Novel *in vivo* Model of Transplantable Murine
Spindle Cell Sarcoma 164 MSar FE**

892 Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kachesova P.S.,
Shikhlyarova A.I., Alexeev E.K., Kodonidi I.P.,
Glushko A.A., Trepitaki L.K., Chiryapkin A.S.,
Voshedskii V.I., Lysenko I.B.

**Antitumor and antimetastatic activity of a novel
pyrimidin-4-one derivative in the B16-F10
melanoma mouse model: A pilot study**

Сидорина А.С., Просалова Н.В., Рыжков А.В.,
Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Прокудин М.Ю.,
Мартынов Б.В., Бодрова О.В.

**Протонная магнитно-резонансная спектроскопия
в оценке метаболических изменений глиом
головного мозга и перифокальной зоны:
пилотное исследование**

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Моисеенко В.Е., Кочорова Л.В., Павловский А.В.,
Попов С.А., Стаценко А.А., Вишняков Н.И.,
Прядко А.С., Алексеев С.М., Ширшова Н.Ю.,
Гранов Д.А.

**Результаты организационного эксперимента
раннего выявления рака поджелудочной железы
в Санкт-Петербурге и Ленинградской области**

Шестюк А.М., Карпицкий А.С., Пискунович И.Н.
**Результаты лечения пациентов с
немелкоклеточным раком легкого с поражением
легочной артерии (Брестская область)**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Постолов М.П., Деревянченко В.О., Сучилина О.В.,
Панин С.И.

**Опыт хирургического лечения миелиомы
промежуточного бронха: клинический случай
и обзор литературы**

Янус Г.А., Мартыненко Д.Е., Суспицын Е.Н.,
Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н.

**MUTYH-ассоциированный полипоз и мутации
KRAS**

ОБЗОРЫ

Мацко М.В., Улитин А.Ю., Раменский В.В.,
Кальменс В.Я., Колосова М.С., Мацко Е.Д.,
Бакшеева А.О.

**Клинические, рентгенологические
и молекулярные факторы, ассоциированные
с анапластической трансформацией глиом
низкой степени злокачественности: обзор
литературы**

Цян Иньпэн, Ветшев Ф.П., Осминин С.В.,
Билиалов И.Р., Панина Е.В., Петухова Н.В.
**Робот-ассистированные и лапароскопические
операции при дистальном раке желудка:
сравнение периоперационных и отдаленных
результатов. Обзор литературы**

903 Sidorina A.S., Prosalova N.V., Ryzhkov A.V.,
Trufanov G.E., Fokin V.A., Prokudin M.Yu.,
Martynov B.V., Bodrova O.V.

**Proton magnetic resonance spectroscopy
in the assessment of metabolic changes in brain
gliomas and the perifocal zone: A pilot study**

PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

914 Moiseenko V.E., Kochorova L.V., Pavlovskii A.V.,
Popov S.A., Statsenko A.A., Vishnyakov N.I.,
Pryadko A.S., Alekseev S.M., Shirshova N.Y., Granov
D.A.

**Results of an organizational experiment on early
detection of pancreatic cancer in Saint Petersburg
and the Leningrad region**

922 Shestiuk A.M., Karpitski A.S., Piskunovich I.N.
**Results of treatment of patients with non-small
cell lung cancer involving the pulmonary artery
(brest region)**

CLINICAL CASE

930 Postolov M.P., Derevianchenko V.O., Suchilina O.V.,
Panin S.I.

**Surgical management of myelolipoma
in the intermediate bronchus: A case report
and literature review**

937 Yanus G.A., Martynenko D.E., Suspitsin E.N.,
Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N.
MUTYH-associated polyposis and KRAS mutations

REVIEWS

941 Matsko M.V., Ulitin A.Yu., Ramenskiy V.V.,
Kalmens V.Yu., Kolosova M.S., Matsko E.D.,
Baksheeva A.O.

**Clinical, radiological and molecular factors
associated with anaplastic transformation
of low-grade gliomas: a literature review**

950 Qiang Yi., Vetshev F.P., Osminin S.V., Bilyalov I.R.,
Panina E.P., Petukhova N.V.
**Robot-assisted and laparoscopic surgeries for distal
gastric cancer: Comparison of perioperative and
long-term outcomes. A literature review**

Кодзоева Д.Б., Зикийяходжаев А.Д.,
Джабраилова Д.Ш., Максимов К.В.,
Абдуллоева Ш.Ш., Замалдинов Н.Д., Хомиди У.Х.,
Сугаипов Р.Л., Каприн А.Д.

**Перспективы отказа от аксиллярной
лимфодиссекции при раке молочной железы
с метастатическим поражением регионарных
зон после неoadъювантной полихимиотерапии:
систематический обзор**

Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В.,
Штейнфер Е.Г.

**Оценка эффективности искусственного
интеллекта в мультимодальной диагностике
и прогнозировании ответа на лекарственное
лечение различных биологических подтипов
рака молочной железы (обзор литературы)**

ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Чулкова В.А.,
Кондратьева К.О., Заозерский О.В.,
Салпагарова А.В., Татарханова Ю.З.,
Семиглазов В.В., Беляев А.М.

**История развития реабилитации
онкологических больных в НМИЦ онкологии
имени Н.Н. Петрова**

Андреева А.В., Богданов Д.В., Иванов Д.В.,
Полуэктова Т.Д.

**Из истории развития онкологической службы
Архангельской области. К 80-летию образования
АКОД**

ЮБИЛЕИ

**Член-корреспондент РАН Семиглазов
Владимир Федорович
(к 85-летию со дня рождения)**

**Профессор Ганцев Шамиль Ханафиевич
(к 75-летию со дня рождения)**

962 Kodzoeva D.B., Zikiryakhodzhaev A.D.,
Dzhabrailova D.Sh., Maksimov K.V.,
Abdulloeva Sh.Sh., Zamaldinov N.D.,
Khomidi U.I.K., Sugaipov R.L., Khugaeva F.S.,
Kaprין A.D.

**Perspectives of omission of axillary lymph
node dissection in node-positive breast cancer
patients after neoadjuvant chemotherapy:
A systematic review**

975 Shevchenko S.A., Rozkova N.I., Dorofeev A.V.,
Shteynfer E.G.

**Evaluation of artificial intelligence effectiveness
in multimodal diagnosis and prediction of response
to drug therapy in different biological subtypes
of breast cancer (literature review)**

HISTORY OF ONCOLOGY

985 Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Chulkova V.A.,
Kondratyeva K.O., Zaozersky O.V., Salpagarova A.V.,
Tatarkhanova Yu.Z., Semiglazov V.V., Belyaev A.M.

**History of cancer rehabilitation development
at the N.N. Petrov National Medical Research
Center of Oncology**

996 Andreeva A.V., Bogdanov D.V., Ivanov D.V.,
Poluektova T.D., Samburov G.O.

**From the history of the development
of oncology services in the Arkhangelsk region.
On the 80th anniversary of the founding
of the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary**

ANNIVERSARIES

1006 Corresponding Member of the Russian Academy
of Sciences Vladimir Fedorovich Semiglazov
(on the occasion of his 85th birthday)

1008 Professor Shamil Khanafievich Gantsev
(on the occasion of his 75th birthday)



© Д.А. Халафян¹, А.Х. Бекяшев^{1,2}, А.М. Строганова¹, Д.В. Рогожин¹,
 Н.А. Козлов¹, Д.Р. Насхлеташвили¹, А.А. Митрофанов¹, В.А. Алешин¹,
 Р.А. Суфианов^{1,6}, Р.Ш. Абдулаева¹, Г.Г. Макиев¹, А.В. Хабарова³, К.В. Андреева⁴,
 Е.И. Баканева⁵, П.А. Круглова⁴, Р.Б. Чотчаев⁴, А.А. Рошупкин⁴, А.А. Трякин¹

Мутационные особенности первичной опухоли у пациентов с метастазами колоректального рака в головном мозге

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

© David A. Khalafyan¹, Ali Kh. Bekyashev^{1,2}, Anna M. Stroganova¹,
 Dmitrii V. Rogozhin¹, Nikolay A. Kozlov¹, David R. Naskhletashvili¹, Alexey A. Mitrofanov¹,
 Vladimir A. Aleshin¹, Rinat A. Sufianov^{1,6}, Rukiyat Sh. Abdulaeva¹, Georgii G. Makiev¹,
 Antonina V. Khabarova³, Ksenia V. Andreeva⁴, Evgeniya I. Bakaneva⁵, Polina A. Kruglova⁴,
 Ruslan B. Chotchaev⁴, Andrey A. Roschupkin⁴, Alexey A. Tryakin¹

Mutational Profile of Primary Tumors in Patients with Brain Metastases from Colorectal Cancer

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

³Russian University of Medicine, Moscow, the Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

⁶Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky (FSBSI RSCS), Moscow, the Russian Federation

Введение. Метастазирование колоректального рака в головной мозг встречается достаточно редко, но ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Редкость события затрудняет изучение биологических предпосылок такого уникального течения заболевания.

Цель. Описать молекулярно-генетические характеристики аденокарцином толстой кишки у пациентов с метастазами в головном мозге.

Материалы и методы. За 20 лет (с 2006 по 2025 г.) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выявлено 200 пациентов с метастазами колоректального рака в головном мозге. В настоящий трансляционный анализ был включен 71 пациент с доступом к архивному гистологическому материалу первичной опухоли толстой кишки. Проведены оценка мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, а также анализ статуса микросателлитной нестабильности (MSI).

Introduction. Brain metastases from colorectal cancer (CRC) are relatively rare but are associated with a poor prognosis. The rarity of this event complicates the study of the biological underpinnings of such a unique metastatic pattern.

Aim. To describe the molecular genetic characteristics of colorectal adenocarcinomas in patients with brain metastases.

Materials and Methods. Between 2006 and 2025, 200 patients with brain metastases from CRC were identified at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. This translational analysis included 71 patients for whom archived histological material from the primary colorectal tumor was available. The mutational status of *KRAS*, *NRAS*, and *BRAF* was assessed, and microsatellite instability (MSI) status was analyzed.

Результаты. Мутации в генах семейства *RAS* выявлены у 38 пациентов из 71 (53,5 %). В их структуре преобладали патогенные варианты G12D (26,3 %) и G12V (23,7 %) гена *KRAS*. Мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена у восьми пациентов (11,3 %), а микросателлитная нестабильность — у пяти (7,0 %). При этом в двух случаях (2,8 %) мутация V600E в гене *BRAF* была выявлена синхронно с MSI.

Выводы. Первичные опухоли толстой кишки у пациентов с метастатическим поражением головного мозга характеризуются особым молекулярным профилем с высокой частотой мутаций в генах семейства *RAS* и *BRAF*, что указывает на важную патогенетическую роль активации сигнального пути *RAS/RAF/MAPK*.

Ключевые слова: колоректальный рак; метастазы в головном мозге; мутационный профиль; *KRAS*; *NRAS*; *BRAF*; MSI

Для цитирования: Халафян Д.А., Бекашев А.Х., Стrogанова А.М., Рогожин Д.В., Козлов Н.А., Насхлеташвили Д.Р., Митрофанов А.А., Алешин В.А., Суфианов Р.А., Абдулаева Р.Ш., Макиев Г.Г., Хабарова А.В., Андреева К.В., Баканева Е.И., Круглова П.А., Чотчаев Р.Б., Рошупкин А.А., Трякин А.А. Мутационные особенности первичной опухоли у пациентов с метастазами колоректального рака в головном мозге. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 761–770.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2635

✉ Контакты: Халафян Давид Арамович, daveupnow@gmail.com

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности в мире, являясь серьезным вызовом для национальных систем здравоохранения [1]. Наиболее частыми органами-мишенями для метастатической диссеминации при КРР являются печень и легкие [2]. В ряду других онкологических заболеваний метастазирование в головной мозг при КРР является редким событием, которое развивается менее чем у 4 % пациентов [3]. Несмотря на ограниченность прямых эпидемиологических данных, многие эксперты полагают, что частота выявления метастазов в головном мозге (МГМ) при КРР за последнюю четверть века возросла [4, 5]. Этот предполагаемый рост заболеваемости связывают с усовершенствованием методов нейровизуализации и увеличением продолжительности жизни больных КРР за счет эволюции стратегий системной лекарственной терапии [6, 7].

Тем не менее, поражение центральной нервной системы (ЦНС) при КРР по-прежнему ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом — медиана общей выживаемости с момента прогрессирования варьирует от 2 до 5 мес. и не претерпела существенного улучшения за последние десятилетия [8, 9]. Агрессивность течения заболевания и неудовлетворенная клиническая потребность в эффективных терапевтических стратегиях во многом обусловлены уникальным и до конца не изученным

Results. Mutations in *RAS* family genes were identified in 38 out of 71 patients (53.5 %). Among these, pathogenic variants *KRAS* G12D (26.3 %) and G12V (23.7 %) predominated. The *BRAF* V600E mutation was detected in 8 patients (11.3 %), MSI was found in 5 patients (7.0 %). Notably, in 2 cases (2.8 %), the *BRAF* V600E mutation was identified concurrently with MSI.

Conclusion. Primary colorectal tumors in patients with brain metastases are characterized by a distinct molecular profile with a high frequency of mutations in *RAS* and *BRAF* genes, indicating a key pathogenetic role of the *RAS/RAF/MAPK* signaling pathway activation.

Keywords: colorectal cancer; brain metastases; mutational profile; *KRAS*; *NRAS*; *BRAF*; MSI

For Citation: David A. Khalafyan, Ali Kh. Bekyashev, Anna M. Stroganova, Dmitrii V. Rogozhin, Nikolay A. Kozlov, David R. Naskhletashvili, Alexey A. Mitrofanov, Vladimir A. Aleshin, Rinat A. Sufianov, Rukiyat Sh. Abdulaeva, Georgii G. Makiev, Antonina V. Khabarova, Ksenia V. Andreeva, Evgeniya I. Bakaneva, Polina A. Kругlova, Ruslan B. Chotchaev, Andrey A. Roschupkin, Alexey A. Tryakin. Mutational profile of primary tumors in patients with brain metastases from colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 761–770.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2635

генетическим ландшафтом первичных опухолей толстой кишки [10, 11, 12]. Выявление мутационных предикторов интракраниального метастазирования является ключевой задачей, решение которой может лечь в основу идентификации группы высокого риска и экономически оправданного МР-скрининга.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проведен ретроспективный клинический анализ накопленного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина двадцатилетнего опыта лечения пациентов с МГМ КРР. Критерии включения пациентов в ретроспективный анализ:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет.
2. Гистологически подтвержденная аденокарцинома слепой, ободочной или прямой кишки.
3. Инструментально ± гистологически подтвержденное метастатическое поражение головного мозга.
4. Наличие доступа к архивному гистологическому материалу первичной опухоли толстой кишки либо заключений о результатах молекулярно-генетического тестирования, выполненного в референсном учреждении.

В свою очередь, критериями невключения пациентов являлись:

1. Синхронные либо метакронные первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО).

2. Расположение первичной опухоли вне желудочно-кишечного тракта.

3. Гистологически подтвержденное злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта неэпителиального тканевого вида.

4. Диссеминированное поражение головного мозга и/или неузловая форма лептоменингеального поражения головного мозга.

5. Интактность вещества головного мозга (метастазы в кости черепа, в мягкие ткани головы).

6. Низкое качество (выраженная фрагментация ДНК) или недостаток опухолевого материала для молекулярно-генетического исследования.

С 2006 по 2025 г. выявлено 200 пациентов, среди которых выделена когорта из 71 пациента с доступом к архивным гистологическим образцам первичной опухоли толстой кишки, пригодным для молекулярно-генетического исследования: с содержанием не менее 70 % опухолевых клеток в области микродиссекции и отсутствием выраженной деградации нуклеиновых кислот.

Молекулярно-генетические методы. На втором этапе в выделенной группе пациентов проведен анализ ДНК, выделенной из парафиновых блоков (FFPE). Путем HRM-ПЦР-секвенирования проведена оценка мутационного статуса генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* (RotorGene 6000, ABI Prism 3500), а также фрагментный анализ для определения статуса микросателлитной нестабильности (MSI) (ABI Prism 3500). Гены семейства *RAS* исследованы на предмет наличия соматических мутаций в экзоне 2 (кодоны 12 и 13), экзоне 3 (кодон 61) и экзоне 4 (кодон 146). С целью выявления мутаций в гене *BRAF* также применялись ПЦР с высокоразрешающим плавлением и прямое секвенирование по Сэнгеру, что позволило определить в 15 экзоне не только мутации 600 кодона, но и близлежащие кодоны 597–601. Определение статуса MSI проведено с использованием пяти маркеров: BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27, связанных со структурными и функциональными нарушениями системы репарации неспаренных оснований ДНК.

Статистический анализ. Основным изучаемым клиническим исходом было время до метастазирования в головной мозг, которое определялось как расчетное время от даты постановки онкологического диагноза КРР до даты выявления МГМ. Для оценки связи между мутационным статусом первичной опухоли и временем до развития метастазов в головном мозге выполнен анализ кумулятивной частоты метастазирования методом Каплана — Майера. Стратификация на когорты проведена по исследованным генетическим параметрам, а различия между кривыми выживаемости сравнивались с помощью лог-рангового критерия. Для оценки силы связи мутаций с риском метастазирования было рас-

считано отношение рисков (*hazard ratio*, HR) с 95 %-ными доверительными интервалами (95 % CI) с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Уровень статистической значимости (*p-value*) для всех двусторонних тестов был установлен на уровне $p < 0,05$. Все статистические расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения Stata версии 17.0 (StataCorp LLC).

Дизайн проведенной работы соответствует трансляционным исследованиям T2 фазы согласно определению международного консенсуса, принятого в 2017 г. [13]. Инициация исследования одобрена локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (протокол № 10 от 31 октября 2024 г.).

Результаты

Характеристики пациентов. В исследование включены образцы первичной опухоли 71 пациента (РР-популяция). Медиана возраста на момент установления онкологического диагноза составила 59 лет (диапазон: 32–81 год). В исследуемой когорте преобладали мужчины (52,1 %) с исходно метастатическим процессом (50,7 %) и левосторонней локализацией первичной опухоли в толстой кишке (83,1 %). Наиболее часто пораженным отделом толстой кишки была прямая кишка (47,9 %), за которой следовали сигмовидная (23,9 %) и восходящая ободочная кишка (9,9 %). Поражение головного мозга в подавляющем большинстве случаев (77,5 %) носило метакронный характер, развиваясь спустя ≥ 2 мес. после установления онкологического диагноза. Синхронное поражение ЦНС диагностировалось в случае его выявления до установки онкологического диагноза или в течение 2 мес. после (22,5 %). На момент выявления МГМ у большинства пациентов (71,8 %) определялся солитарный (одиночный) интракраниальный очаг, чаще локализованный относительно намета мозжечка супратенториально (70,4 %), реже — субтенториально (15,5 %) или сочетано (14,1 %). До выявления МГМ почти четверть пациентов (23,9 %) не получали никакой лекарственной противоопухолевой терапии. Одна линия системного лечения в анамнезе отслеживалась у 38,0 % пациентов, две линии — у 16,9 %, а три и более линий — у 21,1 %.

Молекулярно-генетические характеристики первичных опухолей. Мутации в генах семейства *RAS* выявлены у 38 пациентов из 71 (53,5 %). Среди них преобладали пациенты с мутациями в гене *KRAS* (97,4 %, $n = 37/38$) и только в одном случае была обнаружена мутация в гене *NRAS* p.Q61X.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов

Параметры	PP-популяция (n = 71)
Пол, n (%)	Мужчины: 37 (52,1 %)
	Женщины: 34 (47,9 %)
Возраст на момент постановки онкологического диагноза, лет (медиана)	59 лет (32–81)
Стадия на момент постановки онкологического диагноза, n (%)	I–II: 9 (12,7 %)
	III: 23 (32,4 %)
	IV: 36 (50,7 %)
	Потеря данных: 3 (4,2 %)
Сторона локализации первичной опухоли в кишке, n (%)	Левосторонние опухоли: 59 (83,1 %)
	Правосторонние опухоли: 12 (16,9 %)
Отдел пораженной толстой кишки, n (%)	Слепая кишка: 4 (5,63 %)
	Восходящая ободочная кишка: 6 (8,5 %)
	Поперечно-ободочная кишка: 2 (2,8 %)
	Нисходящая ободочная кишка: 5 (7,0 %)
	Сигмовидная кишка: 17 (23,9 %)
	Прямая кишка: 34 (47,9 %)
Поражение головного мозга во времени, n (%)	Метахронное: 55 (77,5 %)
	Синхронное: 16 (22,5 %)
Число линий лекарственной терапии до выявления МГМ, n (%)	Без лекарственного лечения: 17 (23,9 %)
	1 линия: 27 (38,0 %)
	2 линии: 12 (16,9 %)
	≥ 3 линий: 15 (21,1 %)
Количество МГМ, n (%)	1 очаг: 51 (71,8 %)
	≥ 2 очагов: 20 (28,2 %)
Локализация МГМ на момент их выявления относительно намета мозжечка, n (%)	Супратенториально: 50 (70,4 %)
	Субтенториально: 11 (15,5 %)
	Супра- и субтенториально: 10 (14,1 %)

Table 1. Baseline Patient Characteristics

Parameter	PP population (n = 71)
Sex, n (%)	Male: 37 (52.1 %)
	Female: 34 (47.9 %)
Age at cancer diagnosis, years (median)	59 (range 32–81)
Stage at cancer diagnosis, n (%)	I–II: 9 (12.7 %)
	III: 23 (32.4 %)
	IV: 36 (50.7 %)
	Missing data: 3 (4.2 %)
Primary tumor sidedness, n (%)	Left-sided tumors: 59 (83.1 %)
	Right-sided tumors: 12 (16.9 %)
Affected large bowel segment, n (%)	Cecum: 4 (5.63 %)
	Ascending colon: 6 (8.5 %)
	Transverse colon: 2 (2.8 %)
	Descending colon: 5 (7.0 %)
	Sigmoid colon: 17 (23.9 %)
	Rectum: 34 (47.9 %)
Timing of brain metastases (BM), n (%)	Metachronous: 55 (77.5 %)
	Synchronous: 16 (22.5 %)
Number of prior systemic therapy lines before BM diagnosis, n (%)	No systemic therapy: 17 (23.9 %)
	1 line: 27 (38.0 %)
	2 lines: 12 (16.9 %)
	≥ 3 lines: 15 (21.1 %)
Number of BMs, n (%)	Single lesion: 51 (71.8 %)
	≥ 2 lesions: 20 (28.2 %)
BM location relative to tentorium cerebelli at diagnosis, n (%)	Supratentorial: 50 (70.4 %)
	Infratentorial: 11 (15.5 %)
	Supratentorial and infratentorial: 10 (14.1 %)

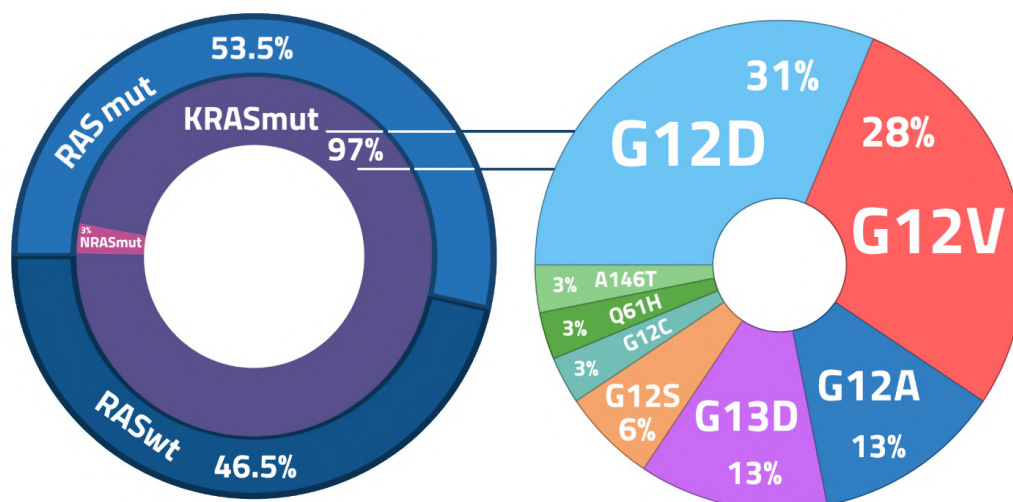


Рис. 1. Частота встречаемости мутаций в генах семейства RAS в аденокарциномах толстой кишки, реализовавших метастазирование в головной мозг

Fig. 1. Frequency of RAS family gene mutations in colorectal adenocarcinomas that metastasized to the brain

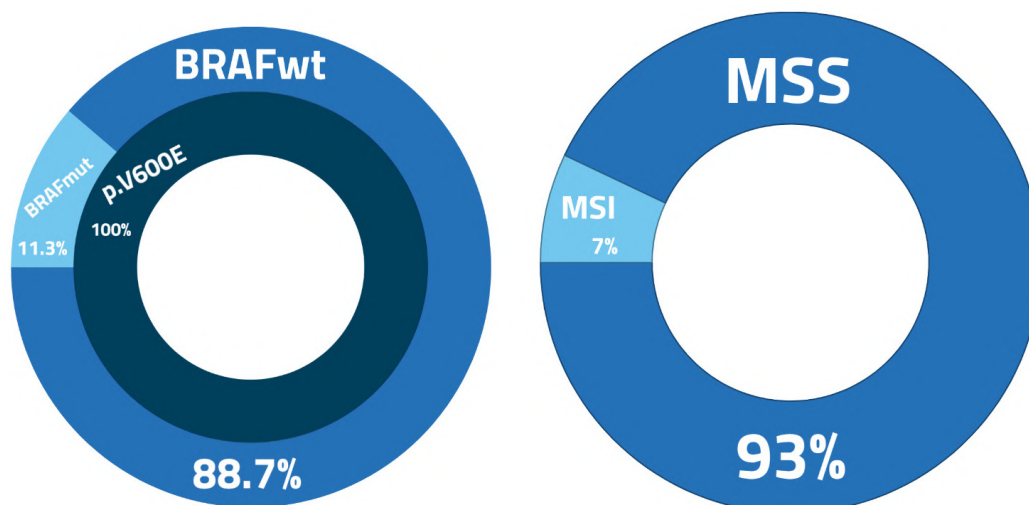


Рис. 2. Частота встречаемости MSI и мутаций в гене BRAF в аденокарциномах толстой кишки, реализовавших метастазирование в головной мозг

Fig. 2. Frequency of MSI and BRAF gene mutations in colorectal adenocarcinomas that metastasized to the brain

Мутации в гене KRAS. В структуре мутаций гена KRAS подтип мутации установлен у 33 из 38 пациентов, среди которых выявлено преобладание патогенных вариантов G12D (31 %, n = 10/33) и G12V (28 %, n = 9/33). Во втором, третьем и четвертом экзонах реже встречались прочие мутации: p.G13D (4/33), p.G12A (4/33), p.G12S (2/33), p.G12C (1/33), p.Q61H (1/33), p.A146T (1/33).

Микросателлитная нестабильность и мутации в гене BRAF. Мутация V600E в гене BRAF была обнаружена у восьми из 71 пациента (11,3 %), а микросателлитная нестабильность (MSI) — у пяти пациентов (7,0 %). При этом в двух случаях (2,8 %) мутация V600E в гене BRAF была выявлена синхронно с MSI.

Различия правосторонних и левосторонних опухолей. В исследуемой когорте пациентов с метастатическим поражением головного мозга

преобладали пациенты с левосторонней локализацией первичной опухоли (83,1 %, n = 59/71; 95 %-ный ДИ: 74,4–91,8 %). Правосторонние опухоли встречались существенно реже (16,9 %, n = 12/71; 95 %-ный ДИ: 8,2–25,6 %). Различия в распределении были статистически значимыми (p < 0,001), при этом левосторонние опухоли ассоциировались с метастазированием в ЦНС в 4,9 раза чаще (RR 4,92).

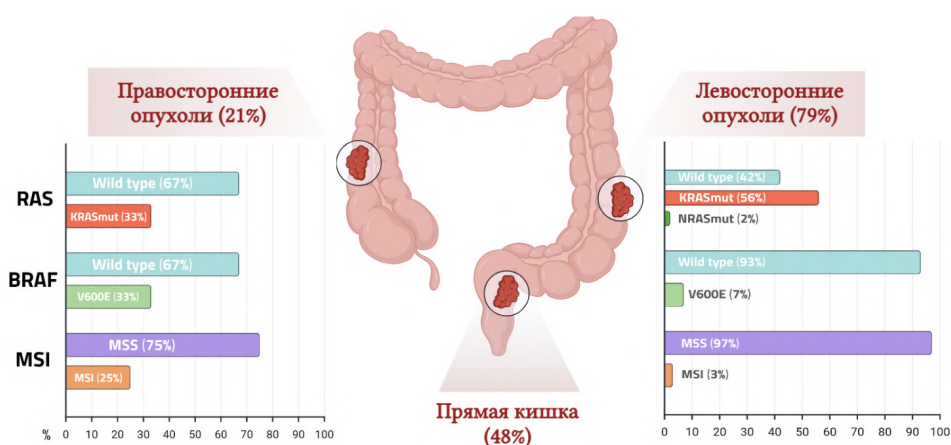
При этом при анализе молекулярных характеристик выявлено, что правосторонние опухоли статистически значимо чаще ассоциировались с мутациями BRAF (33,3 против 6,8 %, p = 0,024) и микросателлитной нестабильностью (25,0 против 3,4 %, p = 0,031). Мутации в генах семейства RAS чаще встречались при левосторонней локализации (57,6 против 33,3 %), однако эти различия в исследуемой когорте не достигли статистической значимости (p = 0,203).

Таблица 2. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика пациентов с метастазами в головном мозге в зависимости от стороны локализации первичной опухоли

	Правосторонние опухоли (n = 12)	Левосторонние опухоли (n = 59)	p-value
Частота встречаемости	16,9 % (95 % ДИ: 8,2–25,6 %)	83,1 % (95 % ДИ: 74,4–91,8 %)	< 0,001
BRAF V600E, n (%)	4 (33,3 %)	4 (6,8 %)	0,024
MSI, n (%)	3 (25,0 %)	2 (3,4 %)	0,031
RAS-мутации, n (%)	4 (33,3 %)	34 (57,6 %)	0,203

Table 2. Comparative molecular genetic characteristics of patients with brain metastases according to primary tumor sidedness

	Right-sided tumors (n = 12)	Left-sided tumors (n = 59)	p-value
Frequency	16.9 % (95 % CI: 8.2–25.6 %)	83.1 % (95 % CI: 74.4–91.8 %)	< 0.001
BRAF V600E, n (%)	4 (33.3 %)	4 (6.8 %)	0.024
MSI, n (%)	3 (25.0 %)	2 (3.4 %)	0.031
RAS mutations, n (%)	4 (33.3 %)	34 (57.6 %)	0.203

**Рис. 3. Частота встречаемости мутаций в генах семейства RAS, BRAF и микросателлитной нестабильности (MSI) в зависимости от стороны локализации первичной опухоли****Fig. 3. Frequency of RAS/BRAF mutations and microsatellite instability (MSI) according to primary tumor sidedness**

Различия при метакронном и синхронном поражении головного мозга. Метакронное течение встречалось статистически значимо чаще, чем синхронное (77,5 [n = 55/71] против 22,5 % [n = 16/71], p < 0,001). Левосторонняя локализация первичной опухоли преобладала в обеих группах, составив 93,8 % (n = 15/16) при синхронном и 80,0 % (n = 44/55) при метакронном поражении.

Частота мутаций в генах семейства RAS составила 75,0 % (12/16) при синхронном и 47,3 % (26/55) при метакронном поражении (p = 0,086). В свою очередь, частота мутации BRAF V600E составила 6,3 % (1/16) при синхронном и 12,7 % (7/55) при метакронном течении (p = 0,673), микросателлитной нестабильности — 6,25 % (1/16) и 7,27 % (4/55) соответственно (p = 1,000).

55 пациентов (77,5 %) с метакронным течением включены в анализ времени до метастазирования в головной мозг. Медиана времени до метастазирования в головной мозг в данной

группе пациентов составила 21,5 мес. (95 %-ный ДИ: 17,4–33,7). В свою очередь, в подгруппе пациентов с диким типом генов семейства RAS медиана составила 21,9 (95 %-ный ДИ: 16,8–40,1) против 19,9 мес. (95 % ДИ 15,3–37,2) у пациентов с RAS-мутантными первичными опухолями (p = 0,49; HR 1,21; 95 %-ный ДИ: 0,70–2,08). Медиана в подгруппе BRAF диких и мутированных пациентов составила 21,6 (95 %-ный ДИ: 18,1–36,3) против 15,6 мес. (95 % ДИ 7,2–89,1) соответственно (p = 0,75; HR 0,88; 95 % ДИ 0,38–2,00). Медиана в подгруппе MSS и MSI пациентов составила 21,6 (95 % ДИ: 18,5–35,0) против 12,7 мес. (95 % ДИ 6,7–85,7) соответственно (p = 0,67; HR 1,25; 95 % ДИ 0,44–3,53).

Обсуждение

Представленный трансляционный анализ выполнен на гистологическом материале одной из крупнейших в англоязычной литературе серии

Таблица 3. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика пациентов с метастазами в головном мозге в зависимости от типа поражения головного мозга

	Синхронное поражение головного мозга (до установки онкологического диагноза или в течение 2 мес. после) (n = 16)	Метахронное поражение головного мозга (≥ 2 мес. после установки онкологического диагноза) (n = 55)	p-value (точный критерий Фишера)
Сторона опухоли	Левосторонние опухоли (93,75 %, n = 15)	Левосторонние опухоли (80 %, n = 44)	
	Правосторонние опухоли (6,25 %, n = 1)	Правосторонние опухоли (20 %, n = 11)	
RAS	RASmut (75 %, n = 12)	RASmut (47,27 %, n = 26)	0,086
	RASwt (25 %, n = 4)	RASwt (52,73 %, n = 29)	
BRAF	BRAFmut V600E (6,25 %, n = 1)	BRAFmut V600E (12,73 %, n = 7)	0,673
	BRAFwt (93,75 %, n = 15)	BRAFwt (87,27 %, n = 48)	
MSI	MSI (6,25 %, n = 1)	MSI (7,27 %, n = 4)	1,000
	MSS (93,75 %, n = 15)	MSS (92,73 %, n = 51)	

Table 3. Comparative molecular genetic characteristics of patients with brain metastases according to the pattern of brain involvement

	Synchronous brain involvement (before cancer diagnosis or within 2 months after) (n = 16)	Metachronous brain involvement (≥ 2 months after cancer diagnosis) (n = 55)	p-value (Fisher's exact test)
Tumor sidedness	Left-sided tumors (93.75 %, n = 15)	Left-sided tumors (80 %, n = 44)	
	Right-sided tumors (6.25 %, n = 1)	Right-sided tumors (20 %, n = 11)	
RAS	RASmut (75 %, n = 12)	RASmut (47.27 %, n = 26)	0.086
	RASwt (25 %, n = 4)	RASwt (52.73 %, n = 29)	
BRAF	BRAFmut V600E (6.25 %, n = 1)	BRAFmut V600E (12.73 %, n = 7)	0.673
	BRAFwt (93.75 %, n = 15)	BRAFwt (87.27 %, n = 48)	
MSI	MSI (6.25 %, n = 1)	MSI (7.27 %, n = 4)	1.000
	MSS (93.75 %, n = 15)	MSS (92.73 %, n = 51)	

Таблица 4. Время до метастазирования в головной мозг в зависимости от молекулярного статуса первичной опухоли

	n (%)	Медиана, мес. (95 %-ный ДИ)	HR (95 % ДИ)	Log-rank p
Метахронные пациенты	55 (100)	21,5 (17,4–33,7)	–	–
RAS дикие	29 (53 %)	21,9 (16,8–40,1)	1,21 (0,70–2,08)	0,49
RAS-мутанты	26 (47 %)	19,9 (15,3–37,2)		
BRAF дикие	48 (87 %)	21,6 (18,1–36,3)	0,88 (0,38–2,00)	0,75
V600E	7 (13 %)	15,6 (7,2–89,1)		
MSS	51 (93 %)	21,6 (18,5–35,0)	1,25 (0,44–3,53)	0,67
MSI	4 (7 %)	12,7 (6,7–85,7)		

Table 4. Time to brain metastasis according to the molecular status of the primary tumor

	n (%)	Median, months (95 % CI)	HR (95 % CI)	Log-rank p
Metachronous patients	55 (100)	21.5 (17.4–33.7)	–	–
RAS wild-type	29 (53 %)	21.9 (16.8–40.1)	1.21 (0.70-2.08)	0.49
RAS mutant	26 (47 %)	19.9 (15.3–37.2)		
BRAF wild-type	48 (87 %)	21.6 (18.1–36.3)	0.88 (0.38-2.00)	0.75
BRAF V600E	7 (13 %)	15.6 (7.2–89.1)		
MSS	51 (93 %)	21.6 (18.5–35.0)	1.25 (0.44–3.53)	0.67
MSI	4 (7 %)	12.7 (6.7–85.7)		

пациентов с МГМ КРР. Из-за редкой встречаемости публикуемый опыт крупнейших клиник обычно не превышает нескольких десятков пациентов, однако благодаря двадцатилетнему периоду наблюдения (с 2006 по 2025 г.) нам удалось описать молекулярно-генетические характеристики аденокарцином толстой кишки у 71 пациента.

Частота мутаций в генах семейства *RAS* у пациентов с МГМ составила 53,5 %, что существенно превышает средние показатели в популяции метастатического КРР без МГМ (32–41 %) [14]. В исследованной нами когорте *RAS*-мутации при левосторонней локализации первичной опухоли встречались практически в два раза чаще, чем при правосторонней (57,6 против 33,3 %). Несмотря на отсутствие статистической значимости (вероятно, обусловленное малым объемом выборки правосторонних опухолей), выявленные различия представляют особый интерес. Они указывают на инверсию известной закономерности: в отличие от полученных нами данных, при метастатическом КРР без МГМ высокая частота мутаций *RAS* более характерна для правосторонних, а не левосторонних опухолей [15]. Эта находка заслуживает внимания и требует дальнейшего изучения на крупных данных.

Частота встречаемости мутации *BRAF* V600E у пациентов с МГМ также оказалась выше, чем в крупнейшем российском исследовании, выполненном в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова на выборке из 8355 пациентов с КРР без МГМ (11,3 против 6,1 %) [16]. Данная закономерность в совокупности с выявленной высокой частотой *RAS*-мутаций согласуется с гипотезой о ключевой роли активации *RAS*/*RAF*/*MAPK* сигнального пути в нейротропности колоректального рака [17, 18].

Другим наиболее ярким результатом данного трансляционного анализа стало обнаружение почти пятикратного преобладания левосторонних опухолей ($RR = 4,92$; $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что левосторонняя локализация, ассоциированная с хромосомной нестабильностью (CIN) и активацией *EGFR*-зависимых путей [19, 20], создает более благоприятный фон для пульмонального и церебрального метастазирования [21]. Метастазирование в легкие является известным «трамплином» для диссеминации в ЦНС [22].

Правосторонние опухоли, хоть и реже встречались у пациентов с МГМ, однако чаще сопровождалась *BRAF*-мутациями (33,3 против 6,8 %; $p = 0,024$) и микросателлитной нестабильностью (25,0 против 3,4 %; $p = 0,031$), что согласуется с известными биологическими различиями между правосторонним и левосторонним КРР, включая

различия в эмбриональном происхождении, молекулярных профилях и клиническом течении.

По нашим данным, при метакронном поражении головного мозга метастазирование развивается, в среднем, через ~ 1,8 года после постановки онкологического диагноза. Анализ не выявил статистически значимых различий в интервале времени до метастазирования в головной мозг в зависимости от молекулярного *RAS*/*BRAF*/*MSI*-статуса. Несмотря на тенденцию к более раннему метастазированию в головной мозг при *BRAF*-мутациях (15,6 против 21,6 мес.) и *MSI* (12,7 против 21,6 мес.), эти различия не достигли статистической значимости, вероятно, вследствие малого числа пациентов в данных подгруппах. Также следует учитывать, что у двоих из четырех пациентов микросателлитная нестабильность сопровождалась синхронной мутацией V600E в гене *BRAF*, что могло исказить результаты в подгруппе *MSI* пациентов в худшую сторону.

Отсутствие статистически значимого влияния *RAS*-статуса на время до метастазирования может указывать на то, что активация *RAS*/*RAF*/*MAPK*-пути не является определяющим фактором для временных параметров этого процесса. Возможно, мутации в генах *RAS*/*RAF* преимущественно влияют на способность опухоли к метастазированию в головной мозг (органоатропность), а не на темп данного процесса у тех пациентов, у которых он уже произошел. Время до метастазирования в ЦНС может в большей степени определяться клиническими параметрами — стадией заболевания, объемом первичной опухоли, эффективностью проведенного лечения, или другими молекулярными характеристиками, не изученными в настоящей работе.

Обращает на себя внимание тенденция к более частому выявлению *RAS*-мутаций в группе синхронного течения МГМ (75,0 против 47,3 %; $p = 0,086$). Хотя эти различия не достигли статистической значимости, близость p -значения к пороговому уровню позволяет предположить клинически значимую закономерность. Вероятно, наличие *RAS*-мутации может способствовать более агрессивному течению заболевания с ранней диссеминацией в ЦНС, однако для подтверждения этой гипотезы требуется увеличение выборки, особенно в подгруппе синхронных метастазов ($n = 16$).

Полученные данные имеют важное клиническое значение для стратификации риска и планирования наблюдения за пациентами с колоректальным раком. Выявление группы высокого риска по развитию МГМ должно основываться на комплексной оценке, включающей как клинические факторы (левостороннюю локализацию, наличие легочных метастазов), так и молекуляр-

ный профиль опухоли. При этом отсутствие связи между мутационным статусом и временем до метастазирования предполагает, что стратегия МР-скрининга не должна дифференцироваться в зависимости от статуса RAS, BRAF или MSI, по крайней мере в отношении временных интервалов наблюдения. Решение о наблюдении должно основываться на общей клинической картине.

Проведенное нами трансляционное исследование имеет ряд ограничений, связанных с ретроспективным дизайном и потенциальным наличием конфаундеров в виде клинических характеристик пациентов. Относительно небольшой размер общей когорты ($n = 71$), и в особенности подгруппы синхронного течения ($n = 16$), BRAF-мутированных ($n = 8$) и MSI-опухолей ($n = 5$), ограничивает статистическую мощность для выявления умеренных эффектов. В свою очередь, отсутствие контрольной группы в виде пациентов с метастатическим КРР без МГМ не позволяет в полной мере сравнить прогностическую роль изученных маркеров.

Для подтверждения роли сигнального пути RAS/RAF/MAPK в церебральном органотропизме КРР требуются проспективные исследования с применением методов секвенирования нового поколения (NGS) и параллельным анализом как гистологического материала первичной опухоли, так и метастазов, а также изучение других потенциальных предикторов — например, генов, ассоциированных с проникновением через гематоэнцефалический барьер, и иммунного микроокружения метастазов.

Заключение

Первичные аденокарциномы толстой кишки у пациентов с метастатическим поражением головного мозга характеризуются особым молекулярно-клиническим фенотипом: преобладанием левосторонней локализации и высокой частотой мутаций в генах семейства RAS и BRAF. Активация сигнального пути RAS/RAF/MAPK может играть важную патогенетическую роль в способности к нейротропному метастазированию КРР, но не определяет временные параметры этого процесса. Перспективным направлением представляются исследования мутационного статуса метастазов в головном мозге и сравнительный анализ степени дискордантности с первичной опухолью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Инициация исследования одобрена локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (протокол № 10 от 31 октября 2024 г.).

Compliance with patient rights and bioethical principles

Study initiation was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (Protocol No. 10 dated October 31, 2024).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Author contributions

All authors contributed equally to the preparation of the publication, including the conception and design of the study, data acquisition and analysis, drafting and critical revision of the manuscript, and final review and approval of the submitted version. All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that any issues related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu S., Zhang Y., Lin Z., et al. Global burden of colorectal cancer in 2022 and projections to 2050: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *BMC Cancer*. 2025; 25: 1770.-DOI: 10.1186/s12885-025-15138-0.
2. Ilyas M.I.M. Epidemiology of Stage IV Colorectal Cancer: Trends in the Incidence, Prevalence, Age Distribution, and Impact on Life Span. *Clin Colon Rectal Surg*. 2023; 37(2): 57-61.-DOI: 10.1055/s-0043-1761447.
3. Alfonzo Horowitz M., Li M., Parker M., et al. Incidence, demographics, and survival of patients with brain metastases from stage IV colorectal cancer: a population-based study from 2013 to 2023. *J Neurooncol*. 2025; 175: 123-131.-DOI: 10.1007/s11060-025-05107-9.
4. Sundermeyer M.L., Meropol N.J., Rogatko A., et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2005; 5(2): 108-113.-DOI: 10.3816/ccr.2005.n.022.
5. Christensen T.D., Spindler K.L.G., Palshof J.A., et al. Systematic review: brain metastases from colorectal cancer — Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer*. 2016; 16: 260.-DOI: 10.1186/s12885-016-2290-5.
6. Ilic I., Ilic M. International patterns and trends in the brain cancer incidence and mortality: An observational study based on the global burden of disease. *Heliyon*. 2023; 9(7): e18222.-DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18222.
7. Zeineddine F.A., Zeineddine M.A., Yousef A., et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. *npj Precis Onc*. 2023; 7: 16.-DOI: 10.1038/s41698-023-00353-4.

8. Bonadio R.C., Freitas G.F., Batista D.N., et al. Epidemiology and outcomes of patients with brain metastases from colorectal cancer-who are these patients? *Clin Colorectal Cancer*. 2021; 20(3): e195-e200.-DOI: 10.1016/j.clcc.2021.04.002.
9. Roussille P., Auvray M., Vansteene D., et al. Prognostic factors of colorectal cancer patients with brain metastases. *Radiother Oncol*. 2021; 158: 67-73.-DOI: 10.1016/j.radonc.2021.02.006.
10. Sathe A., Zhang M., Bai X., et al. Colorectal cancer relies on an immunosuppressive cellular topography and genomic adaptations for establishing brain metastases. *bioRxiv* [Preprint]. 2025.-DOI: 10.1101/2025.11.14.688538.
11. Golas M.M., Gunawan B., Gutenberg A., et al. Cytogenetic signatures favoring metastatic organotropism in colorectal cancer. *Nat Commun*. 2025; 16: 3261.-DOI: 10.1038/s41467-025-58413-1.
12. Michl M., Taverna F., Woischke C., et al. Identification of a gene expression signature associated with brain metastasis in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2024; 26: 1886-1895.-DOI: 10.1007/s12094-024-03408-5.
13. Fort D.G., Herr T.M., Shaw P.L., et al. Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci*. 2017; 1(1): 60-66.-DOI: 10.1017/cts.2016.10.
14. Bylsma L., Gillezeau C., Garawin T., et al. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2020; 9: 1044-1057.-DOI: 10.1002/cam4.2747.
15. Ciepiela I., Szczepaniak M., Ciepiela P., et al. Tumor location matters, next generation sequencing mutation profiling of left-sided, rectal, and right-sided colorectal tumors in 552 patients. *Sci Rep*. 2024; 14.-DOI: 10.1038/s41598-024-55139-w.
16. Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 4868.-DOI: 10.3390/ijms24054868.
17. De Souza Barbosa I., Heming C., Neto V., Aran V. The role of RAS in CNS tumors: A key player or an overlooked oncogene? *Int J Mol Sci*. 2025; 26.-DOI: 10.3390/ijms26094104.
18. Bahar M., Kim H., Kim D. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8.-DOI: 10.1038/s41392-023-01705-z.
19. Baran B., Ozupek N., Tetik N., et al. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: A focused review of literature. *Gastroenterology Res*. 2018; 11: 264-273.-DOI: 10.14740/gr1062w.
20. Pino M., Chung D. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2059-2072.-DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.065.
21. Cejas P., López-Gomez M., Aguayo C., et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis. *PLoS One*. 2009; 4(12): e8199.-DOI: 10.1371/journal.pone.0008199.
22. Franceschi W., Bliggenstorfer J., Sarode A.L., et al. Primary colorectal tumor location and predictors for metastasis to the brain. *Cureus*. 2023; 15(5): e39735.-DOI: 10.7759/cureus.39735.

Поступила в редакцию / Received / 17.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.05.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Давид Арамович Халафян / David A. Khalafyan / ORCID ID: 0000-0001-5261-9014.
 Али Хасьянович Бекяшев / Ali Kh. Bekyashev / ORCID ID: 0000-0002-4160-9598.
 Анна Михайловна Строганова / Anna M. Stroganova / ORCID ID: 0000-0002-7297-5240.
 Дмитрий Викторович Рогожин / Dmitrii V. Rogozhin / ORCID ID: 0000-0003-0777-9152.
 Николай Александрович Козлов / Nikolay A. Kozlov / ORCID ID: 0000-0003-3852-3969.
 Давид Романович Насхлеташвили / David R. Naskhletashvili / ORCID ID: 0000-0002-4218-9652.
 Алексей Андреевич Митрофанов / Alexey A. Mitrofanov / ORCID ID: 0000-0002-4125-7342.
 Владимир Александрович Алешин / Vladimir A. Aleshin / ORCID ID: 0000-0003-1389-9038.
 Ринат Альбертович Суфианов / Rinat Sufianov / ORCID ID: 0000-0003-4031-0540.
 Рукият Шамильевна Абдулаева / Rukiyat Sh. Abdulaeva / ORCID ID: 0009-0004-6399-963X.
 Георгий Георгиевич Макиев / Georgii G. Makiev / ORCID ID: 0000-0001-9732-4033.
 Антонина Валерьевна Хабарова / Antonina V. Khabarova / ORCID ID: 0009-0008-4626-0197.
 Ксения Валерьевна Андреева / Ksenia V. Andreeva / ORCID ID: 0009-0005-1006-3835.
 Евгения Игоревна Баканева / Evgeniya I. Bakaneva / ORCID ID: 0009-0005-9725-6030.
 Полина Андреевна Круглова / Polina A. Kruglova / ORCID ID: 0009-0004-3115-1749.
 Руслан Биасланович Чотчаев / Ruslan B. Chotchaev / ORCID ID: 0009-0004-0980-1581.
 Андрей Александрович Рошупкин / Andrey A. Roschupkin / ORCID ID: 0009-0001-2849-1230.
 Алексей Александрович Трякин / Alexey A. Tryakin / ORCID ID: 0000-0003-2245-214X.





© В.И. Егоров^{1,2}, Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, Н.В. Федотова^{1,2},
 Д.М. Рувинский², В.В. Струнkin²

Две стороны одной болезни? Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения рака культи желудка и рака желудка

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
 г. Казань, Российская Федерация

²Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический
 диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»,
 г. Казань, Российская Федерация

© Vasiliy I. Egorov^{1,2}, Foat Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, Natalia V. Fedotova^{1,2},
 David M. Ruvinsky², Vitaliy V. Strunkin²

Two Sides of One Disease? A Comparative Analysis of Immediate and Long-Term Outcomes of Surgical Treatment for Gastric Stump Cancer versus Stomach Cancer

¹Kazan State Medical University, Kazan, the Russian Federation

²Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal, Kazan, the Russian Federation

Введение. Изучение рака культи желудка приобретает все большую актуальность в связи с ростом числа пациентов, перенесших резекцию желудка в прошлом, и высоким риском развития у них рака.

Цель. Сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком культи желудка с пациентами с раком неоперированного желудка.

Материалы и методы. В исследование включено 124 больных, пролеченных в ГАУЗ РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала с 2011 по 2024 г. Все пациенты разделены на две группы: основная (n = 54) — больные раком культи желудка, которым выполнена экстирпация культи желудка (n = 49) или резекция культи желудка (n = 5); группа сравнения (n = 70) — пациенты с раком неоперированного желудка, которые отобраны по принципу попарного сравнения.

Результаты. Непосредственные исходы в основной группе были хуже, чем в группе сравнения: осложнение класса 3 и выше по Clavien — Dindo (18,5 против 4,3 %, p = 0,029), частота релапаротомий (16,7 против 2,9 %, p = 0,01), медиана длительности операции больше на 27,5 мин (p < 0,001), выше уровень интраоперационной кровопотери (p < 0,001) и длительность послеоперационного койко-дня (p = 0,009). Медиана общей выживаемости в группе раком культи желудка составила 74 (95 % ДИ: 24 — ∞) мес., в группе рака желудка — 72 (95 % ДИ: 42 — ∞) мес. Пятилетняя общая выживаемость была 56 (95 % ДИ: 39,2–69,8) и 57,7 % (41,7–70,8) соответственно (p = 0,988). Независимыми факторами, влияющими на общую выживаемость у больных раком культи желудка, были оценка по шкале ASA в 3 класс (p = 0,034) и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (p = 0,032).

Выводы. Рак культи желудка при исходно идентичных клинико-морфологических данных имеет сопоставимые показатели выживаемости в сравнении с раком неоперированного желудка. Операции по поводу рака культи желудка

Introduction. The study of gastric stump cancer (GSC) is gaining increasing relevance due to the growing number of patients with a history of gastric resection and their high subsequent risk of developing carcinoma.

Aim. To compare the immediate and long-term treatment outcomes of patients with GSC versus those with unresected gastric cancer (GC).

Materials and methods. The study included 124 patients treated at the Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal from 2011 to 2024. All patients were divided into two groups: the study group (n=54) comprised patients with GSC who underwent gastric stump extirpation (n=49) or resection (n=5); the comparison group (n=70) comprised patients with primary GC, selected via paired matching.

Results. Immediate outcomes were worse in the main group versus the comparison group. There was a higher incidence of Clavien-Dindo grade ≥III complications (18.5 vs. 4.3 %, p = 0.029), a higher re-laparotomy rate (16.7 vs. 2.9 %, p = 0.01), a longer median operative time (27.5 minutes longer, p < 0.001), greater intraoperative blood loss (p < 0.001), and a longer postoperative hospital stay (p = 0.009). The median overall survival (OS) was 74 months (95 % CI: 24–∞) in the GSC group and 72 months (95 % CI: 42–∞) in the GC group. The 5-year OS rates were 56 (95 % CI: 39.2–69.8) and 57.7 % (95 % CI: 41.7–70.8), respectively (p = 0.988). Independent factors influencing OS in GSC patients included ASA class 3–4 (p = 0.034) and the presence of regional lymph node metastases (p = 0.032).

Conclusion. Despite similar long-term survival rates when clinical and pathological data are initially comparable, surgical treatment for GSC represents a more complex intervention associated with significantly worse immediate

являются более сложными вмешательствами и сопровождаются худшими показателями непосредственных исходов.

Ключевые слова: рак культи желудка; рак желудка; резекция желудка; язвенная болезнь желудка; послеоперационные осложнения; общая выживаемость

Для цитирования: Егоров В.И., Ахметзянов Ф.Ш., Федотова Н.В., Рувинский Д.М., Струнkin В.В. Две стороны одной болезни? Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения рака культи желудка и рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 771-779.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2540>

✉ Контакты: Егоров Василий Иванович, drvasiliy21@gmail.com

Введение

Рак культи желудка (РКЖ) представляет собой злокачественную опухоль, развивающуюся в культе ранее оперированного желудка, спустя пять и более лет после хирургического вмешательства [1]. Было показано, что риск развития рака в культе желудка в два-четыре раза выше по сравнению с неоперированным желудком [2].

Проблема РКЖ на сегодняшний день является вызовом для современной онкологии в связи накоплением большого количества людей, оперированных ранее по поводу язвенной болезни, с ростом числа бариатрических операций и увеличением выживаемости пациентов после резекции по поводу рака желудка (РЖ), особенного его ранних форм [3].

В настоящее время, по данным метаанализа, распространенность РКЖ составляет около 2,6 % (от 0,8 до 8,9 %) среди всех случаев РЖ, при этом более высокая его частота наблюдается в странах Европы и Северной Америки, чем в странах Азии [3].

Считается, что РКЖ характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, что обусловлено поздней диагностикой отсутствием общепринятых стандартов лечения данной патологии, в том числе по объему хирургического вмешательства и лимфодиссекции [4, 5, 6]. Причинами поздней диагностики РКЖ является то, что в России отсутствуют общепринятые методы эндоскопического скрининга для людей с оперированным желудком. Еще одной существенной причиной поздней диагностики РКЖ стала частая интерпретация клинических симптомов как проявления «постгастрорезекционного синдрома» [7].

Обусловлен ли неблагоприятный прогноз при РКЖ только поздней диагностикой и отсутствием общепринятых стандартов лечения, или же данная опухоль является особым видом рака желудка, которая сама по себе имеет прогностически более агрессивный характер течения? Для ответа на данный вопрос решено было провести данное сравнительное исследование. Целью работы является сравнительная оценка непосред-

ственные и отдаленные результаты лечения больных раком культи желудка с пациентами с раком неоперированного желудка.

Keywords: gastric stump cancer; gastric cancer; gastric resection; gastric ulcer; postoperative complications; overall survival

For Citation: Vasilii I. Egorov, Foat Sh. Akhmetzyanov, Natalia V. Fedotova, David M. Ruvinsky, Vitalii V. Strunkin. Two sides of one disease? A comparative analysis of immediate and long-term outcomes of surgical treatment for gastric stump cancer versus stomach cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 771-779.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2540>

Материалы и методы

Исследование является одноцентровым, ретроспективным, сравнимым. С 2011 по 2024 г. в ГАУЗ РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала зарегистрирован 81 случай рака в оперированном желудке. Раком культи желудка мы считали только опухоли, выявленные спустя пять и более лет после ранее перенесенной операции. Из 81 больного у 15 опухоль в культе желудка возникла в течение пяти лет после операции по поводу РЖ, и данные случаи расценены как локорегионарные рецидивы, а не РКЖ; у пяти человек операция ограничена пробной лапаротомией ввиду положительных смывов из брюшной полости; у четверых сформирован обходной гастроэнтероанастомоз ввиду неоперабельного опухолевого процесса, у троих операция не проводилась. Эти пациенты исключены из исследования (n = 27). Остальным 54 больным выполнена экстирпация культи желудка (n = 49) или резекция культи желудка (n = 5). Дальнейшему анализу подвергнуты данные 54 человек. С целью анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения подобрана группа сравнения из больных РЖ (n = 70) по принципу попарного сравнения из когорты пациентов, пролеченных за указанный временной интервал. Таким образом, в итоговое исследование включено 124 больных.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.9.5. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение

которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана — Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Для многофакторного анализа применялся метод пошагового исключения следующих показателей: возраст, пол, индекс массы тела, оценка по

ASA, TNM опухоли, степень дифференцировки, объем операции, факт проведения неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ), адьювантной полихимиотерапии (АХТ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей больных в обеих группах представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, группы были хорошо сопоставимы. Все операции выполнены в объеме R0-резекции. Обращает на себя внимание высокая частота комбинированных операций при РКЖ — 11/54 (20,4 %). У 49 (90,7 %) больных

Таблица 1. Клинико-демографические и морфологические показатели больных в группах

Показатели, % (абс), Ме (Q1–Q3)	Рак культи желудка (n = 54)	Рак желудка (n = 70)	p
Пол			
Женский	13 (24,1)	25 (35,7)	0,163
Мужской	41 (75,9)	45 (64,3)	
Возраст, лет	67 (58,25–77)	68,5 (63–76,75)	0,446
ASA			
1	37 (68,5)	43 (61,4)	0,418
2	5 (9,3)	11 (15,7)	
3	12 (22,2)	14 (20,0)	
4	0 (0,0)	2 (2,9)	
pT			
1	1 (1,9)	0 (0,0)	0,156
2	4 (7,5)	15 (21,4)	
3	15 (28,3)	19 (27,1)	
4	22 (41,5)	20 (28,6)	
pN			
0	11 (20,8)	16 (22,9)	0,292
1	30 (58,8)	35 (50,0)	
2	11 (21,6)	11 (15,7)	
3	6 (11,8)	11 (15,7)	
M			
0	4 (7,8)	13 (18,6)	0,386
1	53 (98,1)	66 (94,3)	
Гистотип опухоли			
Аденокарцинома	50 (92,6)	66 (94,3)	0,930
Перстневидноклеточный рак	4 (7,4)	4 (5,7)	
Тип по <i>Lauer</i>			
Кишечный	52 (96,3)	64 (91,4)	0,514
Смешанный	1 (1,9)	2 (2,9)	
Неклассифицируемый	1 (1,9)	4 (5,7)	
Степень дифференцировки G			
1	6 (11,5)	7 (10,0)	0,268
2	10 (19,2)	15 (21,4)	
3	35 (67,3)	39 (55,7)	
4	1 (1,9)	8 (11,4)	
Комбинированная операция	11 (20,4)	7 (10,0)	0,127
НАХТ	3 (4,6)	4 (5,7)	1,000
Медиана курсов НАХТ	4 (3,5–4)	3 (3–4)	0,495
АХТ	30 (55,5)	40 (54)	0,345
Медиана курсов АХТ	4 (3–6)	5 (4–6)	0,495
Са 19-9, Ед/мл	10,9 (4,58–16,6)	10,5 (7,95–14,5)	0,867
РЭА, нг/мл	2,11 (1,66–3,6)	2,18 (1,78–2,46)	0,911

ASA — American Society of Anesthesiologists physical status classification system, НАХТ — неоадьювантная химиотерапия, АХТ — адьювантная химиотерапия.

Table 1. Clinical, demographic, and pathological characteristics of patients in the study cohorts

Characteristic; % (abs); Me (Q1–Q3)	Gastric stump cancer (n = 54)	Primary gastric cancer (n = 70)	p-value
<i>Gender</i>			
Female	13 (24.1)	25 (35.7)	0.163
Male	41 (75.9)	45 (64.3)	
Age, years	67 (58.25–77)	68.5 (63–76.75)	0.446
<i>ASA</i>			0.418
1	37 (68.5)	43 (61.4)	
2	5 (9.3)	11 (15.7)	
3	12 (22.2)	14 (20.0)	
4	0	2 (2.9)	
<i>pT</i>			0.156
is	1 (1.9)	0 (0.0)	
1	4 (7.5)	15 (21.4)	
2	15 (28.3)	19 (27.1)	
3	22 (41.5)	20 (28.6)	
4	11 (20.8)	16 (22.9)	
<i>pN</i>			0.292
0	30 (58.8)	35 (50.0)	
1	11 (21.6)	11 (15.7)	
2	6 (11.8)	11 (15.7)	
3	4 (7.8)	13 (18.6)	
<i>M</i>			0.386
0	53 (98.1)	66 (94.3)	
1	1 (1.9)	4 (5.7)	
<i>Histology</i>			0.930
Adenocarcinoma	50 (92.6)	66 (94.3)	
Signet-ring cell carcinoma	4 (7.4)	4 (5.7)	
<i>Lauren classification</i>			0.514
Intestinal	52 (96.3)	64 (91.4)	
Mixed	1 (1.9)	2 (2.9)	
Unclassified	1 (1.9)	4 (5.7)	
<i>Differentiation grade, G</i>			0.268
1	6 (11.5)	7 (10.0)	
2	10 (19.2)	15 (21.4)	
3	35 (67.3)	39 (55.7)	
4	1 (1.9)	8 (11.4)	
Combined resection	11 (20.4)	7 (10.0)	0.127
NACT	3 (4.6)	4 (5.7)	1.000
NACT cycles, Me	4 (3.5–4)	3 (3–4)	0.495
ACT	30 (55.5)	40 (54)	0.345
ACT cycles, Me	4 (3–6)	5 (4–6)	0.495
CA 19-9, U/mL	10.9 (4.58–16.6)	10 (7.95–14.5)	0.867
CEA, ng/mL	2.11 (1.66–3.6)	2.18 (1.7–2.46)	0.911

ASA, American Society of Anesthesiologists; NACT, neoadjuvant chemotherapy; ACT, adjuvant chemotherapy.

РКЖ операция проводилась в объеме экстирпации культи желудка, у пяти (9,3 %) — резекции культи желудка. Следует отметить, что в группе РКЖ 21 (38,9 %) больной был в старческом возрасте (75 лет и старше); вероятно, этим была обусловлена такая низкая частота АХТ (55,5 %).

Структура комбинированных операций в группе РКЖ выглядела следующим образом: у троих — резекция поджелудочной железы, у двух — резекция печени, у двух — резекция поджелудочной железы с резекцией печени, у двух — нефрэктомия, у одного — резекция поперечной ободочной кишки, еще у одного — резекция ободочной кишки и резекция поджелудочной железы.

Медиана развития рака в культе желудка составила 264 (84–504) мес., то есть 22 года.

Наиболее частым показанием для первой операции была язвенная болезнь желудка — у 45 (83,3 %) человек. Далее по частоте расположились: у шести (11,1 %) пациентов — рак желудка, у двух (3,7 %) — болезни головки поджелудочной железы (псевдотуморозный панкреатит и нейроэндокринная опухоль), у одной (1,9 %) — метастаз в стенке желудка рака яичника.

Объемы первых операций на желудке были следующими: у 29 (53,7 %) — резекция желудка по Бильрот-1, у 20 (37 %) — резекция желудка по Бильрот-2, у трех (5,6 %) — проксимальная резекция желудка, у двух (3,7 %) — гастропанкреатодуоденальная резекция.

Все операции выполнены открытым доступом.

Далее анализированы непосредственные исходы в обеих группах (табл. 2).

Как следует из табл. 2, в группе больных РКЖ операции были более длительными ($p < 0,001$), сопровождались большим объемом интраоперационной кровопотери ($p < 0,001$), а в послеоперационном периоде чаще наблюдались осложнения класса 3 и выше по Clavien — Dindo (18,5 против 4,3 %, $p = 0,029$), релапаротомии (16,7 против 2,9 %, $p = 0,01$). При этом уровень послеоперационной летальности был сопоставим (5,6 против 2,9 %, $p = 0,652$). Показаниями для релапаротомий в группе РКЖ были: несостоятельность анастомоза ($n = 3$, один больной умер), кровотечение из зоны операции ($n = 2$, один умер), ранняя спаечная кишечная непроходимость ($n = 2$), внутрибрюшной абсцесс с перитонитом ($n = 1$), перфорация тонкой кишки ($n = 1$). Таким образом, двое больных умерли от хирургических осложнений, третий — от острого инфаркта миокарда. Причинами летальности в группе больных РЖ были: синдром полиорганной недостаточности ($n = 1$), перитонит вследствие перфорации тонкой кишки после гастроплеанопаанкреатэктомии ($n = 1$).

По результатам проведенного однофакторного анализа было выявлено, что выполнение комбинированной операции было значимым предиктором релапаротомии в раннем послеоперационном периоде (ОШ 6,4; 95 % ДИ: 1,712–23,997, $p = 0,01$).

Далее изучены отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения за больными РКЖ составила 67 мес., а в группе РЖ — 62 мес. ($p > 0,05$). На первом этапе рассчитана общая выживаемость в обеих группах (рис. 1).

Анализ показал, что медиана общей выживаемости (ОВ) в группе РКЖ составила 74 (95 % ДИ: 24 — ∞), в группе РЖ — 72 (95 % ДИ: 42 — ∞) мес. Пятилетняя ОВ у больных РКЖ была 56 % (95 % ДИ: 39,2–69,8), а у больных РЖ — 57,7 % (41,7–70,8). Показатели были статистически сопоставимы ($p = 0,988$).

Далее анализированы предикторы ОВ у больных РКЖ; с этой целью проведен многофакторный анализ методом пошагового исключения вышеуказанных показателей (табл. 3).

Как следует из табл. 3, независимыми факторами, влияющими на ОВ у больных РКЖ, были оценка по шкале ASA в 3 класс ($p = 0,034$) и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах ($p = 0,032$).

Таблица 2. Непосредственные исходы операций в обеих группах

Показатели, % (абс), Ме (Q1–Q3)	Рак культи желудка ($n = 54$)	Рак желудка ($n = 70$)	p
Clavien — Dindo			
Нет осложнений	39 (72,2)	62 (88,6)	0,029
1–2	5 (9,3)	5 (7,1)	
≥ 3	10 (18,5)	3 (4,3)	
Релапаротомия			
Нет	45 (83,3)	68 (97,1)	0,010
Есть	9 (16,7)	2 (2,9)	
Послеоперационная летальность			
Нет	51 (94,4)	68 (97,1)	0,652
Да	3 (5,6)	2 (2,9)	
Продолжительность операции, мин	150 (140–180)	122,5 (110–140)	< 0,001
Интраоперационная кровопотеря, мл	205 (165–250)	110 (100–150)	< 0,001
Послеоперационный койко-день	16 (13–21)	14 (11–16)	0,009

Table 2. Immediate postoperative outcomes in both cohorts

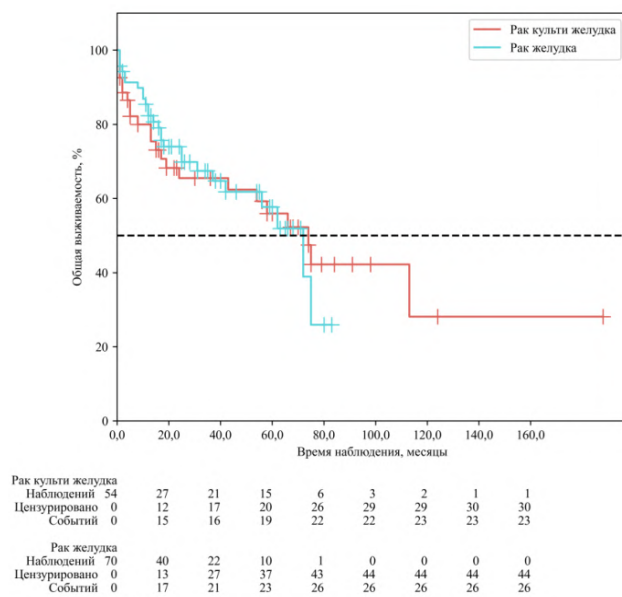
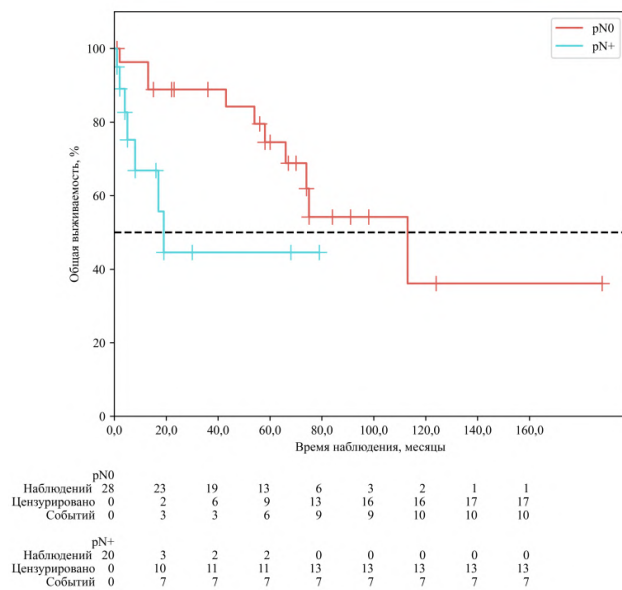
Characteristic; % (abs); Me (Q1–Q3)	Gastric stump cancer ($n = 54$)	Primary gastric cancer ($n = 70$)	p-value
Clavien-Dindo			
No complications	39 (72.2)	62 (88.6)	0.029
1–2	5 (9.3)	5 (7.1)	
≥ 3	10 (18.5)	3 (4.3)	
Relaparotomy			
No	45 (83.3)	68 (97.1)	0.010
Yes	9 (16.7)	2 (2.9)	
Postoperative mortality			
No	51 (94.4)	68 (97.1)	0.652
Yes	3 (5.6)	2 (2.9)	
Duration of operation, min	150 (140–180)	122.5 (110–140)	< 0.001
Intraoperative blood loss, ml	205 (165–250)	110 (100–150)	< 0.001
Postoperative hospital stay, days	16 (13–21)	14 (11–16)	0.009

Таблица 3. Предикторы, влияющие на показатели общей выживаемости

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR; 95 % ДИ	p	HR; 95 % ДИ	p
ASA 3	3,517; 1,112–11,121	0,032	3,552; 1,103–11,443	0,034
pN+	3,514; 1,124–10,984	0,031	3,538; 1,114–11,240	0,032

Table 3. Predictors influencing overall survival rates

Risk factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR; 95 % CI	p-value	HR; 95 % CI	p-value
ASA 3	3.517; 1.112–11.121	0.032	3.552; 1.103–11.443	0.034
pN+	3.514; 1.124–10.984	0.031	3.538; 1.114–11.240	0.032

Рис. 1. Кривые общей выживаемости в обеих группах
Fig. 1. Kaplan-Meier curves for overall survival in both cohortsРис. 2. Кривые выживаемости у больных раком культи желудка в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов
Fig. 2. Survival curves in patients with gastric stump cancer stratified by regional lymph node status

Анализ показал, что медиана ОБ у больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах составила 113 против 19 мес. в группе пациентов с метастазами. Пятилетняя ОБ составила 74,6 (95 % ДИ 51,4–87,8) против 44,6 % (95 % ДИ 15,5–70,4). Различия ОБ (рис. 2), оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,016$).

Обсуждение

В данной работе нами был проведен ретроспективный сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных РКЖ и РЖ. Известно, что РКЖ обладает особыми этиологическими и патогенетическими механизмами развития по сравнению с РЖ [9,10,11]. Прежде всего, это то, что пусковым механизмом является сам факт ранее перенесенной операции [11]. В оперированном желудке происходят различные биохимические (гипергастринемия, повышенная продукция бактериальной редуктазы, высокое содержание активных форм кислорода и азота), морфологические (атрофия, неполная кишечная метаплазия) и функциональные нарушения (хронический рефлюкс-гастрит), являющиеся основными патогенетическими факторами развития РКЖ [12, 13, 14, 15]. А сам РКЖ характеризуется большей частотой низкодифференцированных форм и более злокачественных типов по Борману (3 тип) [16]. Кроме того, показано, что РКЖ обладает иными путями лимфогенного распространения в отличие от РЖ, в связи с измененной анатомией [17]. Все вышеописанные особенности, в сочетании с поздней диагностикой и отсутствием общепринятой программы эндоскопического скрининга РКЖ, обуславливают более негативный прогноз по сравнению с первичным РЖ. В работе нам был интересен вопрос наличия различий в отдаленных результатах лечения данных двух форм РЖ при условии исходно схожих их основных клинико-демографических и морфологических характеристик.

На первом этапе нами подобрана статистически сопоставимая группа больных РЖ, пролеченных за тот же временной интервал. Обращает на себя внимания низкая частота НАХТ в группе РКЖ. Причиной данного явления служит тот факт, что хирургическое лечение большинства пациентов было выполнено до введения в клиническую практику стандартов обязательной периоперационной лекарственной терапии при РЖ. Кроме того, у многих пациентов было осложнённое течение первичной опухоли в виде стеноза и постгеморрагической анемии (кровотечения).

Почти все больные РКЖ (96,3 %) имели кишечный тип опухоли по Laugen, что объясняется патогенетическими механизмами РКЖ [11]. Обращает на себя внимания высокая частота низкодифференцированных форм опухоли (67,3 %), что подтверждается литературными данными [11]. В свою очередь, высокая частота pT3–4 62,3 % свидетельствует о проблеме поздней диагностики РКЖ [3, 6]. Таким образом, была подобрана группа больных РЖ, сопоставимая по выявленным особенностям.

Медиана развития рака в культе желудка среди наших больных составила 22 года, что подтверждается данными о максимальном риске развития злокачественной опухоли в оперированном желудке в промежутке 20–30 лет с момента первой операции [11].

Известно, что наиболее высокий риск развития РКЖ существует после резекции желудка по Бильрот-1, что также обусловлено развивающимися функциональными нарушениями. В нашем исследовании у больных РКЖ первой операцией на желудке чаще была резекция по Бильрот-1 (53,7 %) по сравнению с Бильрот-2 (37 %).

На втором этапе был проведен сравнительный анализ непосредственных исходов. Зафиксированы достоверно худшие непосредственные исходы операций в группе больных РКЖ. Особо выделяется высокая частота тяжелых осложнений (18,5 %) и частота релапаротомий (16,7 %). Столь существенная разница, прежде всего, связана с тем, что вмешательства по поводу РКЖ были технически сложными ввиду спаечного процесса после ранее перенесенной операции, а у каждого пятого пациента они носили комбинированный характер. Высокая частота (20,4 %) комбинированных операций в структуре вмешательств по поводу РКЖ была обусловлена местной распространенностью опухоли. Факт выполнения комбинированной операции, по результатам анализа, был значимым предиктором релапаротомии (ОШ 6,4; 95 % ДИ: 1,712–23,997, $p = 0,01$). Ранее было показано, что хирургическое лечение РКЖ может представлять значительные технические сложности для хирурга

[18]. В том числе среди наших пациентов с РКЖ 38,9 % больных были старческого возраста, операции у которых, как известно, сопровождаются высоким риском развития осложнений [19].

В целом непосредственные исходы больных в нашей работе совпадают с таковыми, представленными другими исследователями ближайших результатов хирургического лечения рака желудка, в том числе и комбинированных операций [20].

Сообщается, что прогноз при РКЖ хуже по сравнению с раком желудка [21]. На третьем этапе нами проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения, для ответа на основной вопрос, есть ли разница в показателях выживаемости при сопоставимости клинико-морфологических характеристик данных двух опухолей? То есть связан ли худший прогноз при РКЖ с иными биологическими свойствами в отличие от рака, который развивается в неоперированном желудке. Разумеется, для полноты картины был бы необходим анализ и молекулярно-генетических показателей, но ввиду рассматриваемого временного интервала и ретроспективности работы, полноценное исследование по данному показателю нам не удалось провести. Однако считаем, что полученные практически идентичные показатели медианы ОВ и пятилетней ОВ свидетельствуют о том, что РКЖ не обладает особыми биологическими свойствами, а более худший прогноз при данной опухоли, прежде всего, обусловлен ее поздней диагностикой, высокой частотой местнораспространенных и низкодифференцированных форм.

Известно, что наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах при РЖ является отрицательным прогностическим фактором [22]. В нашем исследовании также установлено независимое влияние наличия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов на показатели выживаемости. Независимое влияние на отдаленные результаты лечения оценки по шкале ASA 3 можно объяснить тем, что это коморбидные и возрастные больные, что являлось противопоказанием к назначению противоопухолевой лекарственной терапии.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о том, что рак культи желудка при исходно идентичных клинико-морфологических характеристиках в сравнении с раком неоперированного желудка имеет сопоставимые показатели выживаемости и не обладает некими отличительными биологическими свойствами, которые не были бы характерны для рака неоперированного желудка. Однако операции по пово-

ду рака культи желудка являются значимо более сложными вмешательствами и сопровождаются существенно более худшими показателями непосредственных исходов, в связи с чем должны выполняться только в условиях специализированных центров.

Учитывая рост числа пациентов, перенесших резекцию желудка в прошлом, и высокий риск развития у них карциномы желудка, обоснованными являются рекомендации к разработке общепринятой программы эндоскопического скрининга у людей с оперированным желудком в России.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Этическая экспертиза: включение данных в исследование проводили на основании подписанного информированного добровольного согласия на обследование и лечение, а также использование полученной медицинской информации в обезличенной форме в научных целях. Протокол исследования в этическом комитете не рассматривали.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). All patients provided written informed consent to participate in the study. The ethical review for this study was based on the signed informed consent for examination, treatment, and the use of anonymized medical data for scientific purposes. Formal approval by an institutional ethics committee was not required for this study.

Финансирование

Работа выполнена за счет гранта, предоставленного Академией наук Республики Татарстан образовательным организациям высшего образования, научным и иным организациям на поддержку планов развития кадрового потенциала в части стимулирования их научных и научно-педагогических работников к защите докторских диссертаций и выполнению научно-исследовательских работ (№ 11/2025-ПД-КазГМУ).

Funding

This work was supported by a grant from the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan awarded to higher educational, scientific, and other institutions for the development of human resources, specifically to encourage scientific and academic staff in the defense of doctoral dissertations and the execution of research projects (Grant No. 11/2025-PD-KazGMU).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Егоров В.И. — разработка дизайна исследования, идея публикации, обработка материала, написание текста ста-

тьи, введение и оперативное лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, статистический анализ;

Ахметзянов Ф.Ш. — введение и оперативное лечение пациентов, научное редактирование;

Федотова Н.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка материала, написание текста статьи, оформление библиографии, статистический анализ;

Рувинский Д.М. — введение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования;

Струнkin В.В. — введение и оперативное лечение пациентов, сбор материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) authorship criteria.

Egorov V.I.: study conception and design, manuscript concept, data processing, manuscript drafting, patient management and surgery, data analysis and interpretation, statistical analysis.

Akhmetzyanov F.Sh.: patient management and surgery, scientific editing of the manuscript.

Fedotova N.V.: literature review, data processing, manuscript drafting, bibliography compilation, statistical analysis.

Ruvinsky D.M.: patient management and surgery, data collection.

Strunkin V.V.: patient management and surgery, data collection.

All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any questions related to the accuracy or integrity of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sangu P., Kumar Sh., Rathinasamy R., et al. Clinicopathological predisposing factors for gastric stump cancer and its management: A single-center analytical study. *Cureus*. 2023; 15(9): e44798.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.44798>.
2. Kung C.Y., Fang W.L., Wang R.F., et al. Prognosis and clinicopathologic features in patients with gastric stump cancer after curative surgery. *Curr Oncol*. 2020; 27(3): e259-e264.-DOI: <https://doi.org/10.3747/co.27.6017>.
3. Mak T.K., Guan B., Peng J., et al. Prevalence and characteristics of gastric remnant cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2021; 44(1): 11-17.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.03.012>.
4. Lazzati A., Poghossyan T., Goro S., Gronnier C. Risk assessment for esophageal cancer after bariatric surgery: a comparative cohort study between sleeve gastrectomy and gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2025; 21(5): 587-594.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2024.12.002>.
5. Ubøe A.A.S., Våge C., Mjones P., et al. Gastric remnant cancer and long-term survival in Central Norway 2001 to 2016 — A population-based study. *Surg Oncol*. 2023; 51: 102008.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2023.102008>.
6. Connor M.J., Sharma P. Chromoendoscopy and magnification endoscopy for diagnosing esophageal cancer and dysplasia. *Thorac Surg Clin*. 2004; 14(1): 87-94.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1547-4127\(04\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S1547-4127(04)00042-8).

7. Davis J.L., Ripley R.T. Postgastrectomy syndromes and nutritional considerations following gastric surgery. *Surg Clin North Am.* 2017; 97(2): 277-293.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.11.005>.
8. Ohira M., Toyokawa T., Sakurai K., et al. Current status in remnant gastric cancer after distal gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 2424-2433.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2424>.
9. Basso L., Gallo G., Biacchi D., et al. Role of new anatomy, biliopancreatic reflux, and helicobacter pylori status in post-gastrectomy stump cancer. *J Clin Med.* 2022; 11(6): 1498.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11061498>.
10. Sun B., Zhang H., Wang J., et al. Tumor location causes different recurrence patterns in remnant gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2022; 22(4): 369-380.-DOI: <https://doi.org/10.5230/jgc.2022.22.e29>.
11. Shukla A., Kalayarasan R., Gnanasekaran S., Pottakkat B. Appraisal of gastric stump carcinoma and current state of affairs. *World J Clin Cases.* 2023; 11(13): 2864-2873.-DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i13.2864>.
12. Watanabe M., Kuwata T., Setsuda A., et al. Molecular and pathological analyses of gastric stump cancer by next-generation sequencing and immunohistochemistry. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 4165.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83711-1>.
13. Lim N.R., Chung W.C. Helicobacter pylori-associated chronic atrophic gastritis and progression of gastric carcinogenesis. *Korean J Gastroenterol.* 2023; 82(4): 171-179.-DOI: <https://doi.org/10.4166/kjg.2023.097>.
14. Genta R.M., Turner K.O., Robiou C., et al. Incomplete intestinal metaplasia is rare in autoimmune gastritis. *Dig Dis.* 2023; 41(3): 369-376.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000527479>.
15. Deng C., Li Z.X., Xie C.J., et al. Pan-cancer analysis of CDKN2A alterations identifies a subset of gastric cancer with a cold tumor immune microenvironment. *Hum Genomics.* 2024; 18(1): 55.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-024-00615-7>.
16. Huang H., Wang W., Chen Z., et al. Prognostic factors and survival in patients with gastric stump cancer. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(6): 1865-71.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1865>.
17. Alrashidi N. Exploring outcomes of remnant gastric cancer: Literature review. *Surg Gastroenterol Oncol.* 2023; 28(4): 203-208.-DOI: <https://doi.org/10.21614/sgo-611>.
18. Ахметзянов Ф.Ш., Валиев Н.А., Егоров В.И., Шаймарданов М.И. Вариант операций по поводу рака культи желудка у пациентов, ранее перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию. *Казанский медицинский журнал.* 2021; 102(1): 100-103.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-100>. [Akhmetzyanov F.S., Valiev N.A., Egorov V.I., Shaymardanov M.I. The option of surgery for gastric stump cancer in patients who have previously undergone pancreaticoduodenectomy. *Kazan Medical Journal.* 2021; 102(1): 100-103.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-100> (In Rus)].
19. Лядов В.К., Козырин И.А., Коваленко З.А. Результаты радикального хирургического лечения рака желудка у больных старческого возраста. *Вопросы онкологии.* 2016; 62(3): 443-446.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-3-443-446>. [Lyadov V.K., Kozyrin I.A., Kovalenko Z.A. Radical surgical treatment of elderly patients with gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2016; 62(3): 443-446.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-3-443-446> (In Rus)].
20. Смирнов А.В., Черепанин А.И., Ищенко Р.В. Есть ли место мультивисцеральным резекциям в лечении рака желудка? *Альманах клинической медицины.* 2019; 47(8): 707-711.-DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-081>. [Smirnov A.V., Cherepanin A.I., Ishchenko R.V. Is there a place for multivisceral resections in the treatment of gastric cancer? *Almanac of Clinical Medicine.* 2019; 47(8): 707-711.-DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-081> (In Rus)].
21. Hu X., Tian D.Y., Cao L., Yu Y. Progression and prognosis of gastric stump cancer. *J Surg Oncol.* 2009; 100(6): 472-6.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.21370>.
22. Mantziari S., St Amour P., Abboretti F., Teixeira-Farinha H., et al. Comprehensive review of prognostic factors in patients with gastric adenocarcinoma. *Cancers.* 2023; 15(5): 1628.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15051628>.

Поступила в редакцию / Received / 20.11.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.02.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Василий Иванович Егоров / Vasilii I. Egorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>; SPIN: 7794-4210; Scopus ID: 7202505136.

Фоат Шайхутдинович Ахметзянов / Foat Sh. Akhmetzyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-6888>; SPIN: 8908-4761; Scopus ID: 57194534885.

Наталья Владимировна Федотова / Natalya V. Fedotova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7096-345X>.

Давид Маркович Рувинский / David M. Ruvinsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5217-7276>; SPIN: 8998-8416; Scopus ID: 59241540700.

Виталий Валентинович Струнkin / Vitaliy V. Strunkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2361-3031>.





© Ю.А. Соловьева¹, Н.А. Рубцова², В.М. Хомяков², Д.О. Кабанов²

Возможности компьютерной томографии в предоперационной оценке перитонеального карциноматоза у больных раком желудка*

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Калужский областной клинический онкологический диспансер», г. Калуга, Российская Федерация

²Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Yulia A. Solovyova¹, Natalia A. Rubtsova², Vladimir M. Khomyakov², Dmitry O. Kabanov²

Diagnostic Performance of Computed Tomography in the Preoperative Assessment of Peritoneal Carcinomatosis in Gastric Cancer Patients**

¹Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Kaluga, the Russian Federation

²P.A. Herzen Medical and Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Карциноматоз брюшины относится к наиболее частым и неблагоприятным вариантам отдаленного метастазирования при раке желудка, нередко являясь единственным проявлением диссеминированного процесса. Стратификация пациентов в зависимости от распространенности поражения брюшины важна для выбора лечебной стратегии, зависящей от результатов предоперационного обследования.

Цель. Изучить диагностическую эффективность компьютерной томографии для предоперационной оценки распространенности перитонеального карциноматоза с расчетом индекса перитонеального карциноматоза у больных раком желудка в сопоставлении с результатами диагностической лапароскопии и хирургической ревизии с послеоперационным гистологическим исследованием.

Материалы и методы. В исследование включены 42 пациента с верифицированным раком желудка и перитонеальным карциноматозом (средний возраст — $61,1 \pm 9,9$ года), получавшие лечение в ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер» с 2019 по 2023 г. Для оценки распространенности процесса, включая поражение производных брюшины, всем пациентам были выполнены диагностическая лапароскопия, компьютерная томография с внутривенным контрастированием и с расчетом индекса перитонеального карциноматоза. Результаты диагностической лапароскопии и компьютерной томографии сопоставлены с данными хирургической ревизии и гистологическим заключением. Использованы критерии χ^2 Пирсона, Манна — Уитни и *post-hoc*-анализ.

Результаты. Диагностическая эффективность лапароскопии для оценки перитонеального карциноматоза при раке желудка была выше по сравнению с компьютерной томографией: чувствительность составила 97,81 против 80,05 %, специфичность — 66,9 против 63,38 %, Диагностическое значение отрицательного и положительного тестов: ДЗОТ — 92,23 против 54,87 %, ДЗПТ — 87,96 против 82,23 % соответственно. При анализе ROC-кривых площади под ними (AUC) для диагностической лапароско-

Introduction. Peritoneal carcinomatosis (PC) is one of the most common and prognostically unfavorable patterns of metastasis in gastric cancer (GC), often representing the sole manifestation of disseminated disease. Stratification of patients based on the extent of peritoneal involvement is crucial for determining the treatment strategy, which depends on preoperative imaging findings.

Aim. To evaluate the diagnostic performance of contrast-enhanced computed tomography (CT) for the preoperative assessment of PC extent, measured by the Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI), in patients with GC, in comparison with diagnostic laparoscopy (DL) and surgical/histopathological findings.

Materials and Methods. The study included 42 patients with verified GC and PC (mean age 61.1 ± 9.9 years) treated at the Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary between 2019 and 2023. To assess the extent of the disease, including involvement of peritoneal structures, all patients underwent DL, contrast-enhanced CT with PCI calculation. The results of DL and CT were compared against surgical and histological data. Statistical analysis employed Pearson's χ^2 , Mann-Whitney U, and *post-hoc* tests.

Results. DL demonstrated superior diagnostic accuracy in assessing peritoneal carcinomatosis in GC compared to CT. The sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) for DL were 97.81, 66.9, 92.23 %, and 87.96 %, respectively, versus 80.05, 63.38, 54.87, and 82.23 % for CT. The area under the ROC curve (AUC) was 0.8431 for DL and 0.733 for CT. Post-hoc analysis revealed that CT agreement with histology was highest (93–98 %) in PCI regions 4, 5, and 8, and lowest (52–64 %)

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

**The article contains an online supplement, which provides additional materials.

пии и компьютерной томографии составили 0,8431 и 0,733 соответственно. По данным *post-hoc*-анализа, наибольшая согласованность результатов компьютерной томографии с результатами гистологического исследования была отмечена в регионах 4, 5 и 8 — 93–98 %, наименьшая — 52–64 % — в регионах 1, 9, 10, 11, 12. Диагностическая лапароскопия демонстрировала стабильно высокую согласованность с гистологическими данными (71–100 %), достигая 100 % в регионах 6 и 8. Основным ограничением компьютерной томографии явилась низкая чувствительность при выявлении очагов $\leq 0,5$ см.

Заключение. Компьютерная томография не позволяет достоверно исключить перитонеальный карциноматоз при раке желудка из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов в отношении мелких ($< 0,5$ см) метастазов в области тонкой кишки. Поэтому основная роль компьютерной томографии смещается от «скринингового» исключения перитонеального карциноматоза к подтверждению экстраабдоминальных метастазов, что влияет на выбор тактики лечения и предотвращает неоправданные лапаротомии.

Ключевые слова: рак желудка; карциноматоз брюшины; индекс перитонеального карциноматоза; компьютерная томография

Для цитирования: Соловьева Ю.А., Рубцова Н.А., Хомяков В.М., Кабанов Д.О. Возможности компьютерной томографии в предоперационной оценке перитонеального карциноматоза у больных раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 780–789.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2530>

in regions 1, 9, 10, 11, and 12. DL showed consistently high agreement (71–100 %) across all regions, reaching 100 % in regions 6 and 8. A key limitation of CT was its low sensitivity in detecting metastatic lesions ≤ 0.5 cm.

Conclusion. CT is unreliable for definitively excluding PC in GC due to its high false-negative rate for small (< 0.5 cm) metastases, particularly in the small intestine region. Therefore, the primary role of CT should shift from attempting to “screen out” PC to confirming the presence of extra-abdominal metastases, guiding treatment strategy and preventing unnecessary laparotomies.

Keywords: gastric cancer; peritoneal carcinomatosis; Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI); computed tomography

For Citation: Yulia A. Solovyova, Natalia A. Rubtsova, Vladimir M. Khomyakov, Dmitry O. Kabanov. Diagnostic performance of computed tomography in the preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 780–789.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2530>

✉ Контакты: Соловьева Юлия Алексеевна, albussik@yandex.ru

Введение

В 2023 г. в Российской Федерации на долю рака желудка (РЖ) приходилось 5,0 % от общего числа выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Согласно данным международного агентства GLOBOCAN, в 2020 г. в 185 странах мира было выявлено почти 1,1 млн новых случаев РЖ, и около 770 тыс. человек умерли от данного заболевания (Morgan E., 2022), пятилетняя выживаемость больных РЖ при всех стадиях не превышает 25 % [2]. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у пациентов с перитонеальным карциноматозом (ПК), при котором пятилетний рубеж переживает менее 5 % пациентов [3]. Карциноматоз брюшины является одним из наиболее частых и неблагоприятных вариантов отдаленного метастазирования при РЖ. В 12–40 % случаев ПК может быть единственным проявлением диссеминированного РЖ [4; 5]. Частота синхронного ПК по результатам стадирующих лапароскопий варьирует от 13 до 40 % [6; 7].

В настоящее время основным методом лечения больных диссеминированным РЖ остается системная химиотерапия, при этом частота объективного терапевтического ответа при ПК ниже, чем при висцеральных метастазах, и не превышает 14–25 % с медианой выживаемости 8–10 мес. [8].

По литературным данным, использование системной химиотерапии в сочетании с внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC — Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy), в качестве индукционной терапии при планировании циторедуктивных операций и при паллиативном лечении больных РЖ с ПК, демонстрирует более высокую эффективность по сравнению со стандартной системной химиотерапией [9]. В опубликованных российских и мировых исследованиях получены доказательства значительного улучшения выживаемости больных РЖ при выполнении циторедуктивных операций после индукционной терапии у больных с ограниченным карциноматозом (PCI < 7 , CY+) [10, 11, 12]. В связи с этим важным условием при выборе лечебной тактики (операция, системная химиотерапия, внутрибрюшная химиотерапия и их комбинации) у больных РЖ с ПК, наряду с оценкой первичной опухоли, является определение распространенности карциноматоза брюшины с подсчетом индекса перитонеального карциноматоза (ИПК) [13].

«Золотым стандартом» оценки распространенности ПК при РЖ на сегодняшний день остается диагностическая лапароскопия (ДЛ). Однако ДЛ часто бывает технически сложной и недостаточно информативной из-за спаечного процесса после ранее перенесенных вмешательств, которые затрудняют обзор поверхности

брюшины (при метастатическом карциноматозе). Кроме того, ДЛ бывает сопряжена с рисками развития осложнений как любая инвазивная манипуляция [10; 14].

Благодаря широкой доступности, возможности проведения одновременного исследования органов грудной полости и всех этажей брюшной полости, выполнению сканирования тонкими срезами (менее 1 мм) и построению мультипланарных реконструкций, компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастным усилением является методом выбора в оценке отдаленного метастазирования. С помощью КТ еще на дооперационном этапе возможно получение диагностической информации, позволяющей оценить резектабельность опухолевого процесса. Однако информативность КТ в диагностике метастатического поражения брюшины зависит не только от органной принадлежности первичной опухоли, но и от ее гистологической структуры, размеров диссеминатов и их локализации [15]. Установлен ряд ограничений КТ в обнаружении небольших (менее 1 см) или изоденсивных метастазов по брюшине, особенно локализованных в сложных анатомических областях (малый сальник, серозная оболочка тонкой кишки, левое поддиафрагмальное пространство, корень брыжейки). Авторы отмечают недостаточную тканевую и пространственную визуализацию КТ у пациентов с кахексией, при малой толщине опухолевого поражения брюшины, особенно в условиях отсутствия асцита [16]. Ограничения КТ требуют анализа возможностей предоперационного алгоритма обследования больных РЖ при подозрении на ПК. Согласно клиническим рекомендациям, КТ является методом выбора для стадирования РЖ, позволяя оценить перитонеальное распространение (с подсчетом ИПК), отдаленные метастазы и вовлечение критических структур, что определяет резектабельность и тактику циторедукции.

Учитывая показатели заболеваемости РЖ и частоту синхронного ПК, неоднородность результатов по информативности КТ в зависимости от размеров и локализации перитонеальных метастазов, было предпринято исследование, направленное на изучение возможностей предоперационной КТ в сравнении с результатами ДЛ как «золотого стандарта» при оценке брюшины в рамках планирования циторедуктивного хирургического лечения. Цель исследования — изучить диагностическую эффективность КТ для предоперационной оценки распространенности опухолевого поражения брюшины с расчетом ИПК у больных РЖ в сопоставлении с результатами диагностической лапароскопии и хирургической ревизии с послеоперационным гистологическим исследованием.

Материалы и методы

Данное исследование построено на основе ретроспективного анализа результатов предоперационной оценки распространенности ПК у больных РЖ. В исследование были включены 42 пациента с верифицированным РЖ с метастатическим поражением брюшины, проходившие обследование и лечение в ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер» в период с 2019 по 2023 г. Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 9,9$ года. Соотношение пациентов по полу: 15 (35,7 %) женщин и 27 (64,3 %) мужчин. По гистологической структуре преобладал перстневидноклеточный рак и низкодифференцированная аденокарцинома (*low grade*) — встречались в 12 (28,5 %) и в 11 (26,2 %) случаях соответственно. У трех (7,1 %) пациентов диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома (*high grade*); у двух (4,7 %) выявлен веретенноклеточный рак; смешанная аденокарцинома — у семи (16,7 %) пациентов; тубулярная аденокарцинома — у пяти (12 %); высокодифференцированная аденокарцинома — у трех (7,1 %), и веретенноклеточный рак — у двух человек (4,7 %).

Всем пациентам в рамках предоперационного стадирования была выполнена КТ органов грудной и брюшной полостей, малого таза с внутривенным мультифазным контрастированием. По результатам предоперационной КТ проводилась оценка распространенности опухолевого процесса, включая детализацию состояния производных брюшины с обязательным расчетом ИПК. Для каждого пациента формировался оценочный лист с указанием размера и локализации выявленных очагов, с заполнением таблицы, содержащей информацию о результатах КТ.

Расчет ИПК для каждого пациента производился согласно шкале, предложенной Р. Sugarbaker [10; 15]. Для вычисления ИПК брюшная полость подразделяется на 13 условных областей (рис. 1) каждая из которых оценивается по четырехбалльной шкале от 0 до 3 в зависимости от размеров выявленных узлов: 0 баллов — опухолевый узел не определяется; 1 балл — опухолевый узел менее 5 мм в максимальном диаметре; 2 балла — опухолевый узел от 5 мм до 5 см в максимальном диаметре; 3 балла — опухолевый узел более 5 см в максимальном диаметре (или опухолевая инфильтрация).

Брюшная полость подразделена на 13 областей, границы которых определяются в соответствии с анатомическими ориентирами: серповидная связка, желудочно-селезеночная связка, поперечная ободочная кишка и ее брыжейка, ости крыльев подвздошных костей, вход в малый таз. Распределение анатомических структур

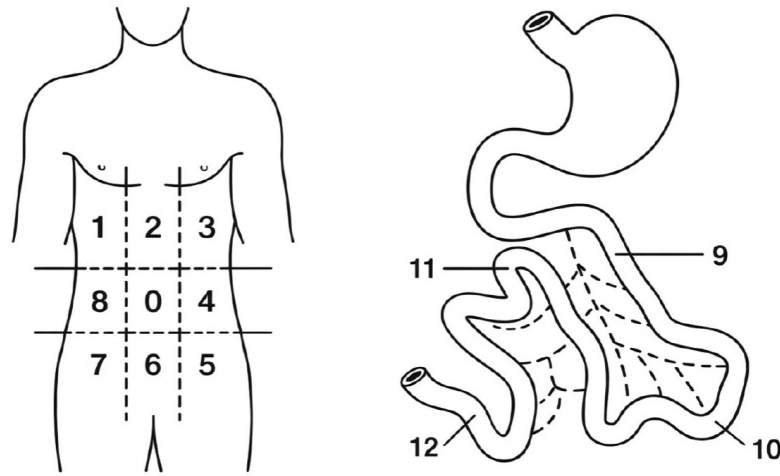


Рис. 1. Схема деления брюшной полости для расчета индекса перитонеального карциноматоза (P. Sugarbaker)
Fig. 1. Diagram of the abdominal cavity subdivision for calculating the Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) (P. Sugarbaker)

по областям представлено в табл. 1 (см. приложение онлайн).

Измерения опухолевых узлов проводились по наибольшему диаметру. Первичные опухоли или местные рецидивы в зоне первичной локализации исключались из оценки. При наличии инфильтрации брюшины автоматически выставилось 3 балла, несмотря на размеры. Максимальное значение ИПК составляло 39 баллов (13×3), когда размеры узлов во всех 13 выделяемых областях превышали 5 см в диаметре либо сливались в инфильтраты.

Компьютерная томография

КТ была выполнена на 64-срезовом компьютерном томографе Magnetom Definition (Siemens). Протокол проведения КТ в рамках предоперационного стадирования у больных РЖ представлен в табл. 2 (см. приложение онлайн).

Для внутривенного контрастирования использовалось неионное низкоосмолярное йодсодержащее рентгеноконтрастное средство (РКС) с содержанием йода 350 и 370 мг/мл из расчета вводимой дозы 1 мл на 1 кг массы тела со скоростью введения 3–3,5 мл/с. Постпроцессинговая обработка и анализ изображений выполнялся с использованием рабочей станции SyngoVia (VB60A_HF07). Всем 42 (100 %) пациентам проводилось сканирование в непрерывном режиме «все тело» (грудная, брюшная полость и малый таз) в положении пациента «лежа на спине», с задержкой дыхания после внутривенного болюсного введения РКС путем непрерывного сканирования на всем протяжении указанных анатомических областей.

Оценка ПК выполнялась на серии изображений, полученных в венозную фазу контрастирования, при величине задержки 60–80 с от начала введения РКС. Применение других фаз контрастирования (бесконтрастной, артериальной,

портальной, отсроченной) использовалось для уточнения характера выявляемых изменений в печени и оценки состояния мочевыделительной системы при первичном стадировании опухолевого процесса. Для улучшения визуализации стенок тонкой и ободочной кишки их просвет расправляли путем дробного перорального контрастирования водой температурой 30–35 °C в объеме 1000 мл либо применялось позитивное контрастирование водорастворимым контрастом (йопромидом, йогексолом) в разведении с водой в пропорции 1: 4, за 30–40 мин до исследования.

С полной версией раздела «Диагностическая лапароскопия и другие этапы хирургического лечения» можно ознакомиться в онлайн-приложении.

Статистическая обработка. Содержание раздела вынесено в онлайн-приложение.

Результаты

По результатам предоперационной КТ, перитонеальные метастазы (ПМ) у 15 (35,7 %) пациентов выявлялись в виде очагового поражения большого сальника, у 11 (26,2 %) пациентов — в виде узлов и инфильтрации в производных малого сальника, у восьми (19,0 %) были выявлены очаги по париетальной брюшине правого латерального канала и правой подвздошной области, у шести (14,3 %) — по париетальной брюшине в дугласовом пространстве, у 12 (28,6 %) отмечались милиарно-инфильтративные проявления ПМ по серозной оболочке тощей и подвздошной кишки, у 11 (26,2 %) ПК затрагивал брыжейку тонкой кишки.

По данным предоперационной КТ, у 25 (59,52 %) пациентов ПК определялся в виде очагов размерами $\leq 1,0$ см. Очаги размерами $\leq 0,5$ см были выявлены в 15 (35,7 %) случаях

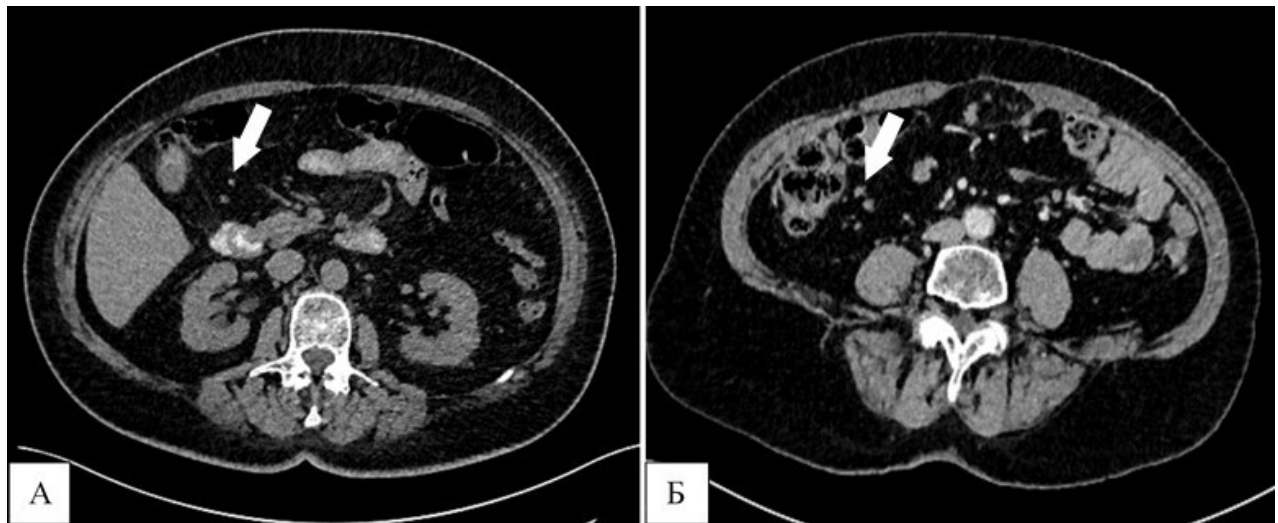


Рис. 2. КТ-томограммы органов брюшной полости в аксиальной проекции у пациента с муцинозной аденокарциномой желудка: А — в нативную фазу, Б — в порто-венозную фазу контрастирования. Стрелками указаны мелкоочаговые диссемины (5 мм) в проекции брыжейки восходящей ободочной кишки. Нативная фаза демонстрирует наличие фрагментарного кальцинирования очагов

Fig. 2. Axial CT images of the abdomen in a patient with mucinous gastric adenocarcinoma: (A) Native (non-contrast) phase, (B) Portal venous (contrast) phase. Arrows indicate 5-mm metastatic deposits within the mesentery of the ascending colon. Focal calcifications are visible within the lesions on the non-contrast image

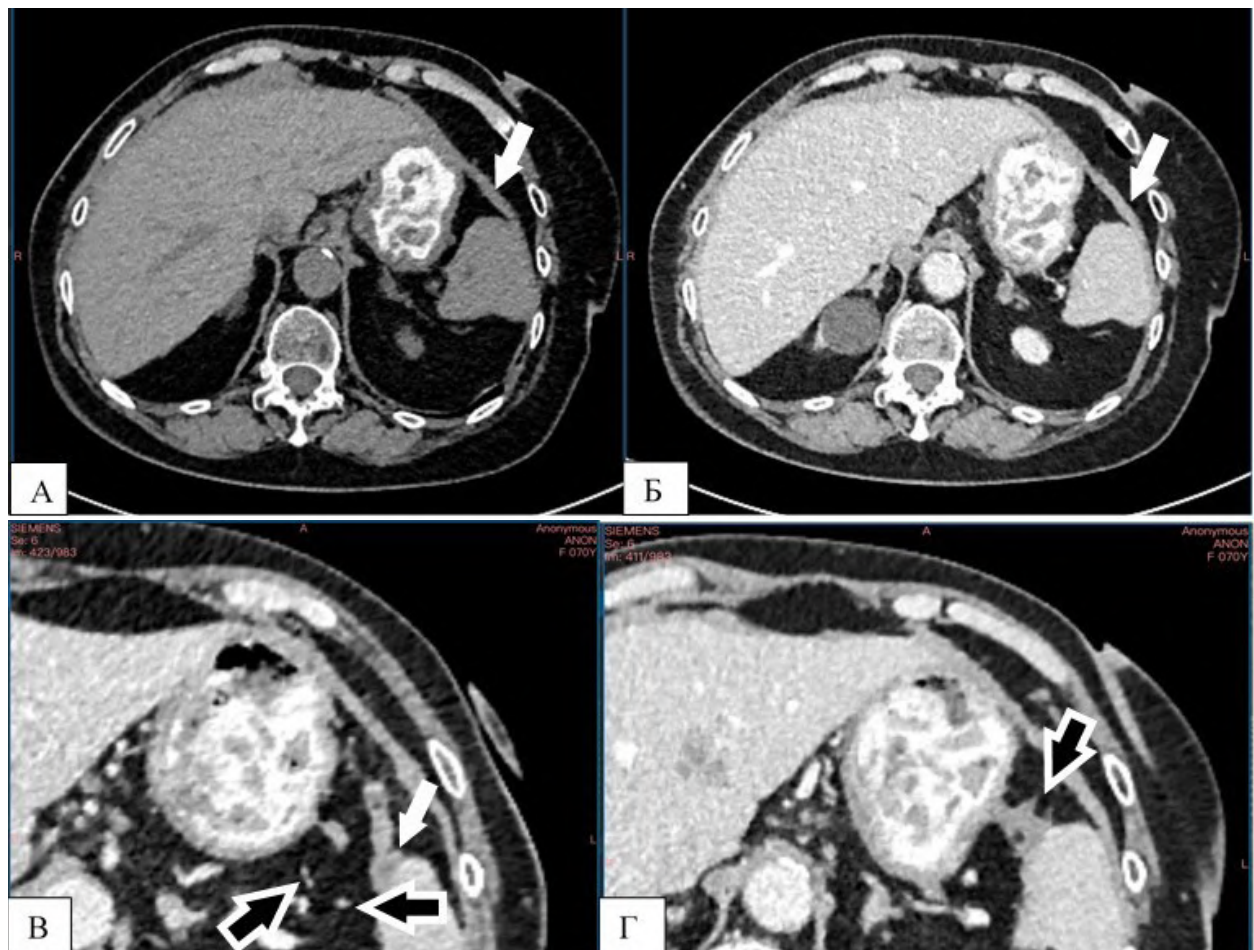


Рис. 3. КТ-томограммы органов брюшной полости в аксиальной проекции у пациентки с муцинозной аденокарциномой желудка: А — в нативную фазу; Б, Б', Г — в порто-венозную фазу. Белыми стрелками показано неравномерное утолщение парietальной брюшины левого поддиафрагмального пространства с повышенным контрастным усилением. Б, Б', Г — черные стрелки с белым контуром указывают на мелкоочаговые диссемины и очаг в проекции желудочно-селезеночной связки

Fig. 3. Axial CT images of the abdomen in a patient with gastric mucinous adenocarcinoma: (A) Native (non-contrast) phase; (B, B', Г) Portal venous (contrast) phase. White arrows indicate irregular thickening and contrast enhancement of the parietal peritoneum in the left subphrenic space; (B, Б', Г) Black arrows with white outlines point to small metastatic deposits and a lesion in the region of the gastro-splenic ligament

(рис. 2), очаги размерами от 0,5 до 1,0 см — в 10 (23,8 %) случаях. ПМ, превышающие 1,0 см — в четырех (9,5 %) случаях. Распределение очагов в зависимости от локализации и размеров приведено в табл. 3 (в приложении онлайн).

У 25 больных (59,52 %) поражение брюшины по КТ проявлялось в виде «инфильтративно-милиарного» неравномерного утолщения брюшины до 3–5 мм, что сопровождалось диффузным или мелкоочаговым накоплением контраста, сочетающимся в ряде случаев с «нежной» тяжистостью окружающей клетчатки (рис. 3). У семи (16,7 %) больных отмечалась диффузная инфильтрация жировой ткани большого сальника с мелкими очаговыми изменениями в сочетании с асцитом (рис. 4). В четырех (9,5 %) наблюдениях асцит являлся единственным проявлением

ПК. Распределение асцита было ограниченным (верхние или нижние отделы брюшной полости) у 17 (40,4 %) пациентов, в то время как тотальное распространение по всем анатомическим зонам отмечалось у 18 (42,8 %) человек.

В исследовании проанализированы результаты оценки ИПК, полученной по данным предоперационной КТ, в сопоставлении с хирургической ревизией и послеоперационным гистологическим исследованием. В результате исследования установлено, что ДЛ имела более высокую информативность в оценке поражения брюшины по сравнению с предоперационной КТ (табл. 4, табл. 5, рис. 5). Сопоставление суммарных значений ИПК, рассчитанных по данным ДЛ и КТ у 42 больных распространенным РЖ, проведено в табл. 4 в приложении онлайн.

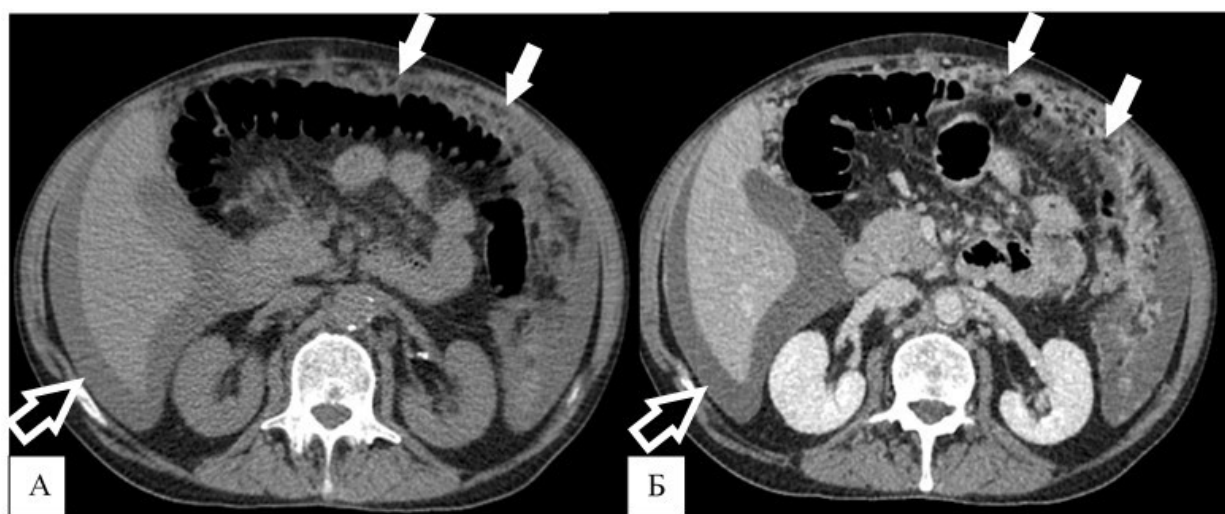


Рис. 4. КТ-томограммы органов брюшной полости в аксиальной проекции у с муцинозной аденокарциномой желудка: А — в нативную фазу, Б — в порто-венозную фазу контрастирования. Белыми стрелками показана диффузная инфильтрация жировой ткани большого сальника с наличием мелкоочаговых диссеминатов. Асцит в околопечечном пространстве и левом боковом канале брюшины указан черной стрелкой с белым контуром

Fig. 4. Axial CT images of the abdomen in a patient with gastric mucinous adenocarcinoma: (A) Native (non-contrast) phase; (B) Portal venous (contrast) phase. White arrows indicate diffuse infiltration of the greater omentum by small metastatic deposits. A black arrow with a white outline points to ascites in the perihepatic space and left paracolic gutter

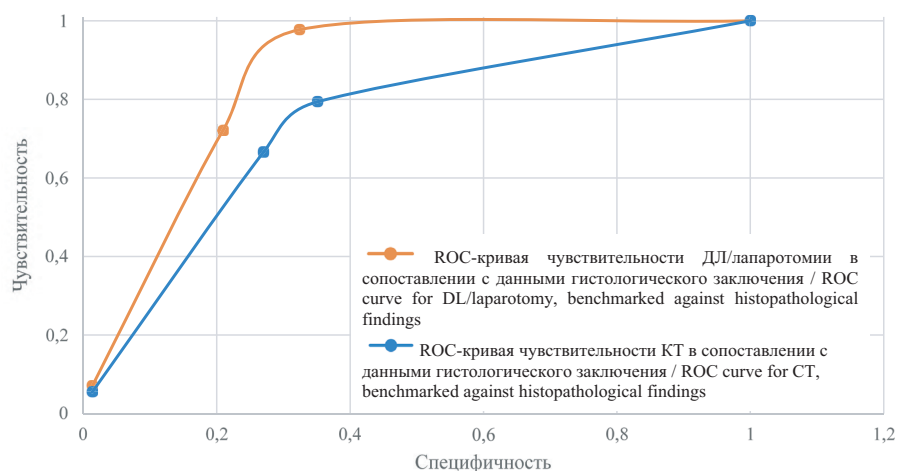


Рис. 5. ROC-кривая, график зависимости чувствительности от специфичности у больных РЖ, сопоставление результатов КТ и ДЛ с данными хирургической ревизии при лапаротомии и послеоперационной гистологии

Fig. 5. ROC curves comparing the diagnostic performance of CT and DL in GC patients. The results of CT and DL are benchmarked against surgical exploration during laparotomy and definitive postoperative histology

Сравнительный анализ результатов предоперационного обследования с данными хирургической ревизии и послеоперационным гистологическим исследованием показал статистически значимое преимущество ДЛ перед КТ. Значения площади под ROC-кривой для ДЛ и КТ составили: $AUC = 0,8431$ и $AUC = 0,7336$ соответственно.

По результатам исследования, КТ продемонстрировала общую чувствительность на уровне 80,05 % и специфичность — 63,38 %. Диагностическое значение отрицательного и положительного тестов (ДЗОТ и ДЗПТ) для КТ составило 54,87 и 82,23 % соответственно. В то же время ДЛ показала значительно более высокую

чувствительность (97,81 %) и несколько более высокую специфичность (66,90 %). Диагностическая ценность ДЛ также была выше: 92,23 % для отрицательного и 87,96 % для положительного теста.

Показатели чувствительности и специфичности методов КТ и ДЛ, а также согласованность данных относительно гистологии, рассчитанные для каждого из 13 анализируемых регионов брюшной полости, приведены в табл. 5. Согласованность КТ с результатами гистологического исследования варьировала от 52–64 % в наиболее трудных для визуализации отделах (зоны 1, 9–12) до 93–98 % в зонах с более выраженными морфологическими проявлениями

Таблица 5. Сравнительный анализ региональной диагностической чувствительности и специфичности КТ и ДЛ по регионам брюшной полости

№ региона в соответствии со схемой ИПК	Чувствительность		Специфичность		Согласованность результатов ДЛ/КТ с гистологическим заключением	
	ДЛ	КТ	ДЛ	КТ	ДЛ	КТ
0	91 %	91 %	88 %	38 %	90,5 %	81 %
1	92 %	67 %	44 %	33 %	71,4 %	52,4 %
2	96 %	100 %	25 %	0 %	69 %	61,9 %
3	97 %	70 %	67 %	75 %	88,1 %	71,4 %
4	100 %	94 %	86 %	86 %	97,6 %	92,9 %
5	100 %	100 %	93 %	79 %	97,6 %	92,9 %
6	100 %	82 %	100 %	100 %	100 %	88,1 %
7	100 %	90 %	92 %	92 %	97,6 %	90,5 %
8	100 %	82 %	68 %	79 %	100 %	97,6 %
9	100 %	62 %	54 %	69 %	85,7 %	64,3 %
10	100 %	55 %	38 %	54 %	81 %	54,8 %
11	100 %	65 %	63 %	88 %	92,9 %	69 %
12	93 %	50 %	50 %	100 %	92,9 %	64,3 %

Table 5. Comparative analysis of regional diagnostic sensitivity and specificity of CT and DL across abdominal regions

PCI Region	Sensitivity		Specificity		Histological agreement between the results of DL/CT and histological findings	
	DL	CT	DL	CT	DL	CT
0	91 %	91 %	88 %	38 %	90.5 %	81 %
1	92 %	67 %	44 %	33 %	71.4 %	52.4 %
2	96 %	100 %	25 %	0 %	69 %	61.9 %
3	97 %	70 %	67 %	75 %	88.1 %	71.4 %
4	100 %	94 %	86 %	86 %	97.6 %	92.9 %
5	100 %	100 %	93 %	79 %	97.6 %	92.9 %
6	100 %	82 %	100 %	100 %	100 %	88.1 %
7	100 %	90 %	92 %	92 %	97.6 %	90.5 %
8	100 %	82 %	68 %	79 %	100 %	97.6 %
9	100 %	62 %	54 %	69 %	85.7 %	64.3 %
10	100 %	55 %	38 %	54 %	81 %	54.8 %
11	100 %	65 %	63 %	88 %	92.9 %	69 %
12	93 %	50 %	50 %	100 %	92.9 %	64.3 %

карциноматоза (зоны 4–5 и 8). Диагностическая лапароскопия демонстрировала стабильно высокую согласованность с данными гистологического заключения (71–100 %), достигая 100 % в зонах малого таза и правого латерального канала.

У 29 (69 %) пациентов КТ хотя бы в одной из зон дала ложноотрицательный (ЛО) результат. По данным ДЛ, ЛО-результаты встречались у шести (14,28 %) пациентов и были обусловлены отсутствием адекватного доступа для взятия материала для патоморфологического исследования из-за развившегося спаечного процесса или на фоне прорастания опухоли. В этом случае операционный материал был получен при эксплоративной лапаротомии или паллиативном хирургическом вмешательстве. Ложноположительные (ЛП) случаи, по данным ДЛ, были обусловлены воспалительными и реактивными изменениями брюшины и клетчатки (гистологически лимфоидная инфильтрация) и регистрировались хотя бы в одной из зон у 26 (61,9 %) пациентов. ЛП-результаты по КТ были связаны с воспалительными и реактивными изменениями клетчатки, проявившимися тонкой тяжистостью и повышением плотности. Реактивно измененные лимфатические узлы большого сальника с синусовым гистиоцитозом и пролиферацией фолликулов были ложно интерпретированы по КТ-изображениям как признаки ПК. Распределение ложных результатов для каждого метода представлено в онлайн-приложении в табл. 6.

К категории ЛО-результатов для ДЛ были отнесены четыре (9,5 %) клинических случая, когда диагностическая процедура была расширена до эксплоративной (или паллиативной) лапаротомии с биопсией для морфологической верификации.

Анализ статистически значимых различий в зависимости от выставленных баллов при подсчете ИПК по данным КТ и ДЛ с применением критерия χ^2 Пирсона представлен в онлайн-приложении в табл. 7.

Сравнительный анализ межгрупповых различий результатов расчета ИПК для КТ и ДЛ/лапаротомии в зависимости от локализации и размеров перитонеальных метастазов представлен в приложении онлайн в табл. 8.

Обсуждение

Несмотря на ограничения предоперационной КТ, метод включен в клинические рекомендации по стадированию РЖ как наиболее доступный и информативный для выявления отдаленного и лимфогенного метастазирования [18, 19]. КТ позволяет оценить резектабельность, однако ее точность ограничена при

мелких (< 1,0 см) имплантатах по брюшине, сложных анатомических локализациях (малый сальник, серозная оболочка тонкой кишки, левое поддиафрагмальное пространство, корень брыжейки), кахексии, малой толщине перитонеального поражения и асците [16]. Отрицательный результат КТ не исключает ПК: высокая частота ложноотрицательных заключений, особенно при очагах < 0,5 см на серозной оболочке тонкой кишки, что обусловлено недостаточной разрешающей способностью метода.

Post-hoc-анализ показал, что основные диагностические расхождения связаны с недооценкой мелкоочаговых и милиарных форм ПК с выставлением категории «0». В то же время категория «2 балла» для КТ демонстрирует диагностическую надежность и ассоциируется с истинным опухолевым поражением брюшины, подтверждая высокую информативность КТ при макроскопически выраженных очагах. Категории «1» и «3» не оказывают существенного влияния на общую структуру различий, что связано с диагностической неопределенностью первой и клинической очевидностью второй.

В опубликованных работах, посвященных изучению возможностей КТ в оценке распространенности ПК при РЖ, КТ показала высокую информативность при макроскопическом размере опухоли > 0,5 см, а точность достигала 100 % при размерах более 5,0 см [20, 21, 22].

Результаты представленного исследования согласуются с данными М. Kim и соавт. (2019). Сравнительный анализ диагностической информативности ДЛ и предоперационной КТ в прогнозировании ИПК у пациентов с распространенным РЖ показал более высокую диагностическую информативность ДЛ (общая диагностическая чувствительность (ДЧ) — 92,3 %, диагностическая специфичность (ДС) — 57,4 %, ДЗПТ — 62,6 %, ДЗОТ — 91 %, AUC — 0,903) против КТ (ДЧ — 73,1 %, ДС — 96 %, ДЗПТ — 90,5 %, ДЗОТ — 82,2 %, AUC — 0,647) [23]. Авторы отметили снижение ДЧ КТ до 43 % при милиарных диссеминатах $\leq 0,5$ см, тогда как при очагах > 0,5 см ДЧ возрастала до 89 %, что при высоких значениях ДЗОТ (82,2 %) позволяет стратифицировать пациентов для циторедуктивной хирургии.

Зависимость информативности КТ от размеров очагов и анатомической локализации подтверждена А. Laghi с соавт. (2017) — низкая диагностическая эффективность метода при выявлении диссеминатов размерами $\leq 0,5$ см [24]. Сопоставимые данные Z.Y. Li и соавт. (2020) также свидетельствуют о преимуществе ДЛ над КТ в оценке ПК у больных РЖ и невозможности отказа от ДЛ в пользу предоперационной КТ [25].

Заключение

Предоперационная КТ и ДЛ взаимно дополняют друг друга в выборе тактики лечения распространенного РЖ. Отсутствие отдаленных метастазов при КТ в сочетании с ИПК < 7 баллов являются надежными критериями при отборе пациентов для выполнения оптимальной циторедуктивной хирургии.

Высокая частота ложноотрицательных результатов при имплантатах размерами $\leq 0,5$ см обусловлена недостаточным разрешением КТ, что существенно снижает ее диагностическую ценность. Роль предоперационной КТ смещается от «скринингового» исключения ПК к подтверждению явных (макроскопических) признаков распространенности опухолевого процесса.

Низкая чувствительность КТ при очагах размерами $\leq 0,5$ не позволяет отказаться от ДЛ. Тем не менее, КТ остается методом выбора для оценки отдаленного метастазирования и оптимизации лечебной стратегии: она позволяет избежать неоправданной ДЛ при экстраабдоминальном распространении, выраженном асците или обширном поражении областей 9, 10, 11, 12 с вовлечением тонкой кишки и ее брыжейки, когда хирургическое лечение на первом этапе нецелесообразно, а риск послеоперационных осложнений остается значительным.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, проходили диагностическое обследование и получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на обследование и лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
This trial was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). All patients underwent diagnostic examinations and received treatment as part of standard clinical practice after providing informed consent. No personal patient data were used in the conduct of this study.

Участие авторов:

Соловьева Ю.А. — подбор источников литературы, обзор международных данных, написание текста статьи, оформление рисунков;

Рубцова Н.А. — создание концепции научной работы; идея публикации, проверка текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

Хомяков В.М. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Кабанов Д.О. — статистическая обработка данных.

Authors' contributions

Solovyova Yu.A.: literature review, collection and analysis of international data, manuscript drafting, and figure preparation.

Rubtsova N.A.: study conception and design, manuscript concept, and critical review and revision of the manuscript with valuable intellectual input.

Khomyakov V.M.: critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

Kabanov D.O.: statistical processing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, et al. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276 (ил.).-ISBN: 978-5-85502-298-8.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (10.07.2025). [Ed. by A.D. Kaprin, et al. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 276 (il.).-ISBN: 978-5-85502-298-8.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (10.07.2025) (In Rus)].
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
3. Yamada N., Akai A., Nomura Y., Tanaka N. The impact and optimal indication of non-curative gastric resection for stage IV advanced gastric cancer diagnosed during surgery: 10 years of experience at a single institute. *World J Surg Oncol.* 2016; 14: 79.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0790-z>.
4. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; 2(1): 31-5.-DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i1.31>.
5. Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014; 134(3): 622-8.-DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i1.31>.
6. Allen C.J., Blumenthaler A.N., Das P., et al. Staging laparoscopy and peritoneal cytology in patients with early stage gastric adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01813-y>.
7. Halle-Smith J.M., Bage T., Kamarajah S.K., et al. A preoperative predictive tool to assess the need for staging laparoscopy in oesophagogastric cancer patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2024; 106(4): 369-376.-DOI: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2022.0140>.
8. Seshadri R.A., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(3): 1114-30.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1114>.
9. Аксенов С.А., Хомяков В.М., Рябов А.Б., et al. Конверсионная хирургия при раке желудка с ограниченным перитонеальным карциноматозом. *Онкология. Жур-*

- нал им. П.А. Герцена. 2024; 13(4): 510.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2024130415>. [Aksenov S.A., Khomyakov V.M., Ryabov A.B., et al. Conversion surgery for gastric cancer with limited peritoneal carcinomatosis. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2024; 13(4): 510.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2024130415> (In Rus)].
10. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Болотина Л.В., et al. Лечение больных раком желудка с канцероматозом брюшины. Современный взгляд и перспективы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017; 6(6): 413.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2017664-13>. [Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Bolotina L.V., et al. Treatment of patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis: current views and perspectives. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017; 6(6): 413.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2017664-13> (In Rus)].
 11. Koemans W.J., van der Kaaij R.T., Boot H., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 420.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5640-2>.
 12. Ji Z.H., Yu Y., Liu G., et al. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(6): 1411-1419.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.11.139>.
 13. Tonello M., Ortega-Perez G., Alonso-Casado O., et al. Peritoneal carcinomatosis arising from rectal or colonic adenocarcinoma treated with cytoreductive surgery (CRS) hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): two different diseases. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(10): 1268-1273.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1857-9>.
 14. Passot G., Dumont F., Goéré D., et al. BIG-RENAPE Surgery Working Group. Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE). *Br J Surg*. 2018; 105(6): 663-667.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.10723>.
 15. Zhao G., Wang X., Ji B., MD. Head-to-head comparison of 68Ga-FAPI PET/CT and FDG PET/CT for the detection of peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2022; 220(4): 490-498.-DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.22.28402>.
 16. Van 't Sant I., Engbersen M.P., Bhairosing P.A., et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020; 30(6): 3101-3112.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06524-x>.
 17. Sammartino P., Biacchi D., Cornali T., et al. Computerized system for staging peritoneal surface malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(5): 1454-60.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4966-5>.
 18. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13(3s2-1): 405-424.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-405-424>. [Besova N.S., Bolotina L.V., Gamayunov S.V., et al. Practical guidelines for the drug treatment of gastric cancer. RUSSCO Practical Guidelines, Part 1. Malignant Tumors. 2023; 13(3s2-1): 405-424.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-405-424> (In Rus)].
 19. Рак желудка. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2023; 61.-URL: http://disuria.ru/_ld/13/1336_kr20C16MZ.pdf. [Gastric Cancer. Clinical Recommendations. Moscow. Ministry of Health of the Russian Federation. 2023; 61.-URL: http://disuria.ru/_ld/13/1336_kr20C16MZ.pdf (In Rus)].
 20. Kim M., Jeong W.K., Lim S., et al. Gastric cancer: development and validation of a CT-based model to predict peritoneal metastasis. *Acta Radiologica*. 2020; 61(6): 732-742.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0284185119882662>.
 21. Jiang Y., Liang X., Wang W., et al. Noninvasive prediction of occult peritoneal metastasis in gastric cancer using deep learning. *Clin Radiol*. 2018; 73(8): 756-756.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.32269>.
 22. Liu S., Shi H., Ji C., et al. Preoperative CT texture analysis of gastric cancer. *Clin Radiol*. 2018; 73(8): 756.e1-756.e9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.03.00523>.
 23. Kim H.Y., Kim Y.H., Yun G., et al. Could texture features from preoperative CT image be used for predicting occult peritoneal carcinomatosis in patients with advanced gastric cancer? *PLoS One*. 2018; 13(3): e0194755.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194755>.
 24. Laghi A., Bellini D., Rengo M., et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med*. 2017; 122(1): 1-15.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-016-0682-x>.
 25. Li Z.Y., Tang L., Li Z.M., et al. Four-point computed tomography scores for evaluation of occult peritoneal metastasis in patients with gastric cancer: A region-to-region comparison with staging laparoscopy *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(4): 1103-1109.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07812-y>.

Поступила в редакцию / Received / 27.10.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.02.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Юлия Алексеевна Соловьева / Iulia A. Solovyova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1855-3429>; eLibrary SPIN: 7234-8884.

Наталья Алефтиновна Рубцова / Natalia A. Rubtsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>; eLibrary SPIN: 9712-9091; Author ID (Scopus): 15844343600.

Владимир Михайлович Хомяков / Vladimir M. Khomyakov / ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>; eLibrary SPIN: 4081-7701; Author ID (Scopus): 56740937000.

Дмитрий Олегович Кабанов / Dmitry O. Kabanov / ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3550-0139>; eLibrary SPIN: 3464-9701; Author ID (Scopus): 57204831153.





© В.Ю. Скоропад¹, Т.А. Агабабян¹, В.Н. Гриневич^{1,4}, Е.И. Смоленов¹,
 С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

Влияние статуса лимфатических узлов при клиническом обследовании и после неoadъювантной терапии и операции (cN и ypN) на отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком желудка

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vitalii Yu. Skoropad¹, Tatev A. Agababian¹, Vyacheslav N. Grinevich^{1,4}, Evgeny I. Smolenov¹,
 Sergey A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

The Effect of Lymph Node Status on Clinical Examination and After Neoadjuvant Therapy and Surgery (cN and ypN) on Long-Term Outcomes in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer

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

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

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

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

Введение. В работе представлен сравнительный анализ прогностической значимости категорий cN и ypN, а также их динамики после проведения неoadъювантной терапии у больных местнораспространенным раком желудка.

Цель. Оценка прогностического значения статуса лимфатических узлов после неoadъювантной терапии.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба в рамках различных фаз клинических исследований комбинированное лечение, включавшее неoadъювантную терапию (химиотерапию, химиолучевую терапию) и радикальное хирургическое вмешательство, было проведено 121 больному. Основные критерии включения: морфологически верифицированный (аденокарцинома) рак желудка cT3-4N0-3M0 и cT2-4N1-3M0, подписанное информированное согласие, отсутствие соматических противопоказаний и urgentных опухолевых осложнений. Основными методами верификации и стадирования опухоли были: ФГДС с биопсией, СКТ органов грудной и брюшной полостей, УЗИ надключичных лимфатических узлов и малого таза, эндосонография; диагностическая лапароскопия была выполнена в 100 % случаев.

Результаты. Клиническая категория cN+ была определена в 69 % случаев, а после проведения неoadъювантной терапии и операции (ypN+) — в 31 % ($p < 0,0001$), что мы связываем с действием неoadъювантной терапии.

Introduction. This study presents a comparative analysis of the prognostic significance of the cN and ypN categories, as well as N-status dynamics after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced gastric cancer.

Aim. To assess the prognostic value of lymph node status after neoadjuvant therapy.

Materials and Methods. At the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, 121 patients received combined treatment, including neoadjuvant therapy (chemotherapy or chemoradiotherapy) and radical surgery, as part of various phases of clinical trials. Main inclusion criteria were: morphologically verified gastric adenocarcinoma (cT3-4N0-3M0 or cT2-4N1-3M0); signed informed consent; absence of somatic contraindications and urgent tumor-related complications. The principal methods of tumor verification and staging included: esophagogastroduodenoscopy with biopsy, computed tomography of the chest and abdomen, ultrasound of the supraclavicular lymph nodes and pelvis, and endosonography. Diagnostic laparoscopy was performed in 100 % of cases.

Results. The clinical category cN+ was determined in 69 % of cases, while after neoadjuvant therapy and surgery (ypN+), this proportion decreased to 31 % ($p < 0.0001$), which we attribute to the effect of neoadjuvant therapy. The rate of

Количество пациентов с прогрессированием опухоли в случае категории ypN0, независимо от категории cN0, составило 25–32 %; а в случае категории ypN+ — 82–86 % ($p < 0,0001$), что определило крайне неблагоприятный прогноз в этой группе больных. Наиболее высокие показатели пятилетней выживаемости были отмечены в группе пациентов cN0, ypN0 (83 %); наиболее низкие — в группах cN+, ypN+ (34 %) и cN0, ypN+ (0 %). Обусловленное проведением неoadъювантной терапии изменение статуса лимфатических узлов (cN+ → ypN0) привело к значимому улучшению отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным раком желудка (65 и 34 %, $p = 0,000$), этот результат имел место практически у половины больных (45 %). Многофакторный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость категории ypN в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Выводы. У больных местнораспространенным раком желудка категория ypN после проведения неoadъювантной терапии имеет достоверно большую прогностическую значимость по сравнению с клинической категорией cN. Изменение статуса лимфатических узлов (снижение категории cN+ → ypN0) имеет ключевое значение для благоприятного прогноза течения заболевания и определяет эффективность неoadъювантной терапии.

Ключевые слова: неoadъювантная терапия; местнораспространенный рак желудка; лимфатические узлы; прогноз; отдаленные результаты лечения

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Агабабян Т.А., Гриневич В.Н., Смоленов Е.И., Иванов С.А., Каприн А.Д. Влияние статуса лимфатических узлов при клиническом обследовании и после неoadъювантной терапии и операции (cN и ypN) на отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 790–798.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2590

✉ Контакты: Скоропад Виталий Юрьевич, skoropad@mrrc.obninsk.ru

Введение

Рак желудка занимает ведущие позиции по показателям заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в мире и в России [1, 2]. В лечении местнораспространенного рака желудка общепринятым является комбинированный подход, причем в последнее время наибольшее внимание уделяется оптимизации неoadъювантного компонента [3, 4]. Применение неoadъювантной терапии позволяет добиться регрессии первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов (ЛУ), вплоть до полного морфологического ответа (pCR), воздействовать на субклинические метастазы, увеличить число радикальных (R0) операций. Оценка непосредственного эффекта неoadъювантной терапии (лечебный патоморфологический ответ, изменение стадии опухоли) способствует прогнозированию течения заболевания, а также индивидуализации в выборе адъювантной терапии [4, 5]. Состояние регионарных ЛУ признано наиболее важным фактором прогноза при лечении местнораспространенного рака желудка. Следует отметить, что, в отличие от клинической (cTNM) и патологической (pTNM), категория ypTNM, то есть «после неoadъювантной терапии», появилась

tumor progression in the ypN0 group, regardless of the cN0 category, was 25–32 %, compared to 82–86 % in the ypN+ group ($p < 0.0001$), indicating an extremely unfavorable prognosis in the latter group. The highest 5-year survival rates were observed in the cN0, ypN0 group (83 %); the lowest rates were observed in the cN+, ypN+ (34 %) and cN0, ypN+ (0 %) groups. Conversion of lymph node status from cN+ to ypN0 following neoadjuvant therapy led to a significant improvement in long-term outcomes (65 vs. 34 %, $p = 0.000$); this result was achieved in nearly half of the patients (45 %). Multivariate analysis confirmed the independent prognostic significance of the ypN category for both overall and relapse-free survival.

Conclusion. In patients with locally advanced gastric cancer, the ypN category after neoadjuvant therapy has significantly greater prognostic value compared to the clinical cN category. Downstaging of lymph node status (cN+ → ypN0) is crucial for a favorable prognosis and determines the effectiveness of neoadjuvant therapy.

Keywords: neoadjuvant therapy; locally advanced gastric cancer; lymph nodes; prognosis; long-term treatment outcomes

For Citation: Vitalii Yu. Skoropad, Tatev A. Agababian, Vyacheslav N. Grinevich, Evgeny I. Smolenov, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. The effect of lymph node status on clinical examination and after neoadjuvant therapy and surgery (cN and ypN) on long-term outcomes in patients with locally advanced gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 790–798.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2590

только в последней, восьмой, редакции классификации TNM. В мировой литературе имеется определенное количество исследований в отношении влияния категории ypTNM (как правило, после неoadъювантной химиотерапии и лишь единичные — после химиолучевой терапии) на отдаленные результаты лечения больных раком желудка [6–9]; отечественных публикаций на данную тему нет.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба располагает наибольшим в России и странах СНГ опытом применения неoadъювантной терапии у пациентов с раком желудка, как в рамках клинических исследований различных фаз, в том числе рандомизированных, так и в рутинной клинической практике. Целью настоящей работы был сравнительный анализ прогностической значимости категорий cN и ypN, а также их динамики после проведения неoadъювантной терапии.

Материалы и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба в рамках различных фаз клинических исследований комбинированное лечение, включавшее неoadъювантную терапию (химиолучевую терапию в СОД 45–46 Гр на фоне препаратов Капецитабин и

Оксалиплатин, в том числе после двух индукционных циклов химиотерапии FLOT) и радикальное хирургическое вмешательство, проведено 121 больному. Основными критериями включения было наличие морфологически подтвержденного (аденокарциномы различной степени дифференцировки) рака желудка сT3-4N0-3M0 и сT2-4N1-3M0, подписанное информированное согласие, отсутствие соматических противопоказаний и urgentных опухолевых осложнений. Основными методами верификации и дооперационного стадирования опухолевого процесса были ФГДС с биопсией, СКТ органов грудной и брюшной полостей, УЗИ надключичных лимфатических узлов и малого таза, эндосонография; диагностическая лапароскопия была выполнена в 100 % случаев.

КТ-критериями метастатического поражения ЛУ у больных раком желудка мы считали наличие множественных ЛУ или единичных ЛУ размером 10 мм и более, имеющих округлую форму (соотношение длинного к короткому размеру ЛУ $\leq 1,5$). По нашим данным, диагно-

стическая эффективность КТ при определении метастазов в регионарные ЛУ составляет: чувствительность — 86 %, специфичность — 89 %, точность — 88 %, прогностичность положительного результата — 79 %, прогностичность отрицательного результата — 93 %, что в целом соответствует данным литературы [10].

После завершения курса неoadъювантной терапии и перерыва в лечении пациенту проводилось контрольное обследование, включавшее в себя, наряду с общеклиническими тестами, спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов грудной и брюшной полостей и эзофагогастродуоденоскопию, а также другие методы исследования по показаниям. В основу клинической оценки ответа первичной опухоли и регионарных ЛУ была положена СКТ, окончательно она устанавливалась по результатам выполнения лапаротомии (лапароскопии) и операционной ревизии.

С целью КТ-оценки регрессии опухоли, были проанализированы качественные и количественные показатели до и после лечения. Качественные — это симптомы, оцениваемые визуально,

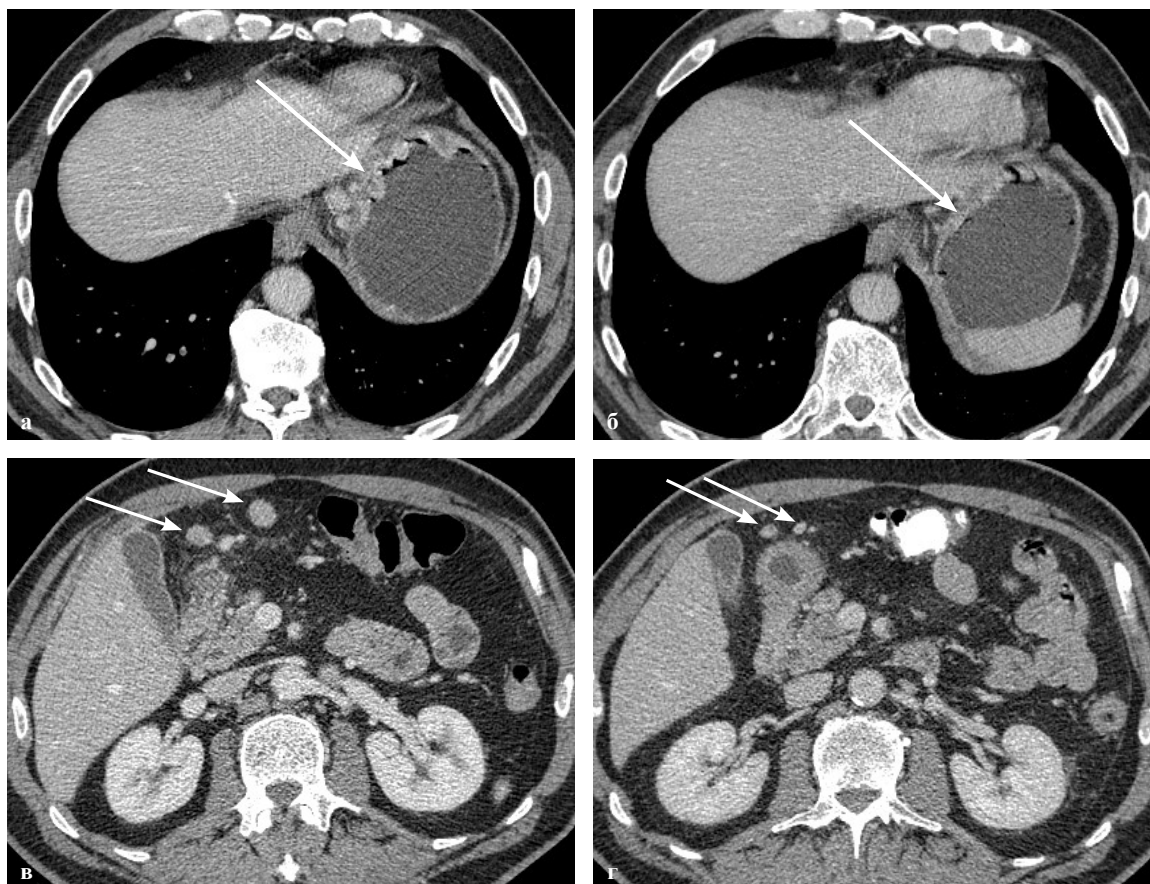


Рис. 1. Опухоль проксимальной трети желудка. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Частичный ответ по критериям RECIST 1.1 после неoadъювантной терапии: а, б — уменьшение толщины стенки в зоне поражения и интрависцерального компонента опухоли. Структура опухоли в динамике — более однородная, прослеживается слоистое строение стенки; в, г — уменьшение размеров и количества регионарных лимфатических узлов

Fig. 1. Tumor of the proximal third of the stomach. Metastatic involvement of regional lymph nodes. Partial response according to RECIST 1.1 criteria after neoadjuvant therapy: (а, б) reduction of wall thickness in the affected area and reduction of the intraluminal tumor component. Over time, the tumor structure becomes more homogeneous, and the layered architecture of the gastric wall is preserved; (в, г) reduction in the size and number of regional lymph nodes

а количественные — показатели, поддающиеся измерению (линейные размеры опухоли, ЛУ и денситометрическая плотность в различные фазы). В целом, интегральная оценка ответа первичной опухоли, регионарных ЛУ на проводимую неоадьювантную терапию и исключение появления новых опухолевых очагов методом МСКТ позволяла оценить общий ответ опухоли согласно критериям RECIST 1.1. (рис. 1).

Статистическая обработка данных исследования была проведена с использованием статистического пакета SPSS 23. Показатель общей выживаемости рассчитывался как промежуток времени от диагностической лапароскопии до смерти больного от любой причины; показатель безрецидивной выживаемости — как промежуток времени от диагностической лапароскопии до диагностики рецидива (прогрессирования) опухоли либо смерти больного от любой причины. Термином «летальность в послеоперационном периоде» была определена любая смерть, наступившая в течение 30 дней после операции. Анализ общей и безрецидивной выживаемости больных производили по методу Kaplan — Meier, для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий (*log-rank test*). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, между средними значениями — с помощью двустороннего непарного критерия Р и теста Mann — Whitney. Для выявления независимых факторов прогноза применяли многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса. Различия считали статистически значимыми, если величина p была меньше 0,05.

Результаты

В анализируемой группе больных местнораспространенным раком желудка медиана наблюдения составила 43,7 (6,6–132) мес. Период наблюдения менее 12 мес. имел место в 11 (9 %) случаях, 12–36 мес. — в 28 (25 %), 37–60 мес. — 40 (35 %), более 60 мес. — в 35 (31 %) случаях. Показатели общей и безрецидивной выживаемости составили: однолетней — 90 ± 3 и 77 ± 4 %, трехлетней — 70 ± 4 и 63 ± 4 %, пятилетней — 59 ± 5 и 58 ± 5 %.

Из 121 больного, включенного в анализ, клиническая категория cN0 была определена в 37 (31 %) случаях, а cN+ — в 84 (69 %) случаях. На основании прижизненного морфологического исследования удаленного препарата после проведения неоадьювантной терапии эти показатели зеркально изменились: ypN0 — 69 %, ypN+ — 31 % ($p < 0,0001$). Полученные результаты мы связываем, в первую очередь, с действием неоадьювантной терапии, что соотносится с данными других авторов [6–9]; хотя нельзя отрицать вероятность определенного количества диагностических ошибок на дооперационном этапе, а также ошибок в интерпретации результатов морфологического исследования.

Далее нами было детально проанализировано состояние статуса ЛУ и их динамика после неоадьювантной терапии, в зависимости от которых больные были разделены на четыре группы (табл. 1). При анализе отдаленных результатов лечения были исключены семь больных, утерянных из-под наблюдения непосредственно после завершения лечения.

Таблица 1. Состояние статуса лимфатических узлов и динамика после неоадьювантной терапии, количество больных с прогрессированием опухоли

Группа	Изменение категории N	Количество, абс. (%)	Количество прослеженных больных, абс.	Количество больных с прогрессированием опухоли, абс. (%)
1	cN+ → ypN0	54 (45)	50	16 (32)
2	cN+ → ypN+	30 (25)	28	23 (82)
3	cN0 → ypN0	30 (25)	29	7 (25)
4	cN0 → ypN+	7 (5)	7	6 (86)
Всего		121 (100)	114	52 (46)

Table 1. Lymph node status and its dynamics after neoadjuvant therapy; rate of tumor progression

Group	Change in N category	Number (%)	Number of patients followed up	Number of patients with tumor progression (%)
1	cN+ → ypN0	54 (45)	50	16 (32)
2	cN+ → ypN+	30 (25)	28	23 (82)
3	cN0 → ypN0	30 (25)	29	7 (25)
4	cN0 → ypN+	7 (5)	7	6 (86)
Total		121 (100)	114	52 (46)

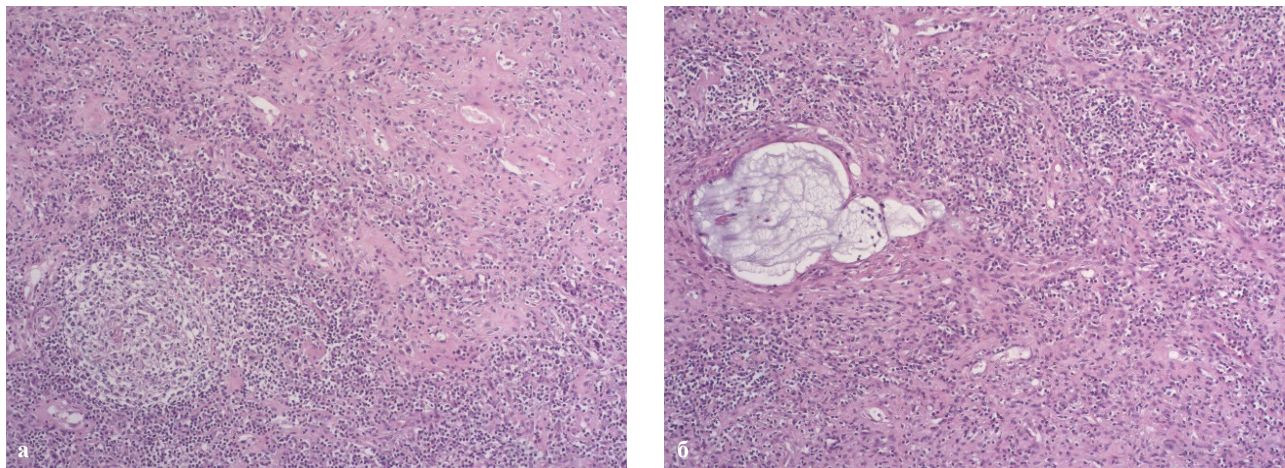


Рис. 2. Полный патоморфологический регресс метастазов рака желудка в регионарных лимфатических узлах после неoadъювантной терапии: а — замещение метастазов рака желудка фиброзной тканью, опухолевые клетки не определяются, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — резидуальные озера слизи на месте метастазов рака желудка, опухолевые клетки не определяются, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. Complete pathological regression of gastric cancer metastases in regional lymph nodes after neoadjuvant therapy: (a) replacement of metastatic deposits by fibrous tissue; no tumor cells are detected. Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$; (b) residual mucus lakes at the site of gastric cancer metastases; no tumor cells are detected. Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$

Таблица 2. Показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса лимфатических узлов

Группа (статус ЛУ, количество больных)	Общая выживаемость, %			p	Безрецидивная выживаемость, %			p
	1-летняя	3-летняя	5-летняя		1-летняя	3-летняя	5-летняя	
1 гр. (cN+ $\rightarrow$ ypN0, 50)	96 $\pm$ 3	71 $\pm$ 6	65 $\pm$ 7	0,000	88 $\pm$ 4	70 $\pm$ 6	63 $\pm$ 7	0,000
2 гр. (cN+ $\rightarrow$ ypN+, 28)	78 $\pm$ 8	53 $\pm$ 9	34 $\pm$ 10		54 $\pm$ 9	35 $\pm$ 10	35 $\pm$ 10	
3 гр. (cN0 $\rightarrow$ ypN0, 29)	97 $\pm$ 3	83 $\pm$ 7	83 $\pm$ 7		86 $\pm$ 6	83 $\pm$ 7	83 $\pm$ 7	
4 гр. (cN0 $\rightarrow$ ypN+, 7)	71 $\pm$ 17	57 $\pm$ 18	0		57 $\pm$ 18	28 $\pm$ 17	0	
1, 2 гр. (cN+, 78)	90 $\pm$ 3	65 $\pm$ 5	55 $\pm$ 6	0,172	75 $\pm$ 6	58 $\pm$ 6	53 $\pm$ 6	0,162
3, 4 гр. (cN0, 36)	89 $\pm$ 5	78 $\pm$ 7	69 $\pm$ 8		78 $\pm$ 7	72 $\pm$ 6	69 $\pm$ 6	
1, 3 гр. (ypN0, 79)	96 $\pm$ 2	76 $\pm$ 5	71 $\pm$ 5	0,000	87 $\pm$ 3	74 $\pm$ 5	70 $\pm$ 5	0,000
2, 4 гр. (ypN+, 35)	77 $\pm$ 7	54 $\pm$ 8	29 $\pm$ 8		54 $\pm$ 8	34 $\pm$ 8	29 $\pm$ 8	

Table 2. Overall and relapse-free survival rates by lymph node status

Group (LN status, number of patients)	Overall survival, %			p	Relapse-free survival, %			p
	1-year	3-year	5-year		1-year	3-year	5-year	
1 (cN+ $\rightarrow$ ypN0, n = 50)	96 $\pm$ 3	71 $\pm$ 6	65 $\pm$ 7	0.000	88 $\pm$ 4	70 $\pm$ 6	63 $\pm$ 7	0.000
2 (cN+ $\rightarrow$ ypN+, n = 28)	78 $\pm$ 8	53 $\pm$ 9	34 $\pm$ 10		54 $\pm$ 9	35 $\pm$ 10	35 $\pm$ 10	
3 (cN0 $\rightarrow$ ypN0, n = 29)	97 $\pm$ 3	83 $\pm$ 7	83 $\pm$ 7		86 $\pm$ 6	83 $\pm$ 7	83 $\pm$ 7	
4 (cN0 $\rightarrow$ ypN+, n = 7)	71 $\pm$ 17	57 $\pm$ 18	0		57 $\pm$ 18	28 $\pm$ 17	0	
1 + 2 (cN+, n = 78)	90 $\pm$ 3	65 $\pm$ 5	55 $\pm$ 6	0.172	75 $\pm$ 6	58 $\pm$ 6	53 $\pm$ 6	0.162
3 + 4 (cN0, n = 36)	89 $\pm$ 5	78 $\pm$ 7	69 $\pm$ 8		78 $\pm$ 7	72 $\pm$ 6	69 $\pm$ 6	
1 + 3 (ypN0, n = 79)	96 $\pm$ 2	76 $\pm$ 5	71 $\pm$ 5	0.000	87 $\pm$ 3	74 $\pm$ 5	70 $\pm$ 5	0.000
2 + 4 (ypN+, n = 35)	77 $\pm$ 7	54 $\pm$ 8	29 $\pm$ 8		54 $\pm$ 8	34 $\pm$ 8	29 $\pm$ 8	

Как следует из представленных в табл. 1 данных, у 50 % больных категория N не изменилась, причем количество случаев N0 и N+ было равным (группы 2 и 3). В то же время у 45 % больных, у которых клинически были определены метастазы в регионарных ЛУ (группа 1), при патоморфологическом исследовании после проведения неоадьювантной терапии и операции они не были выявлены (рис. 2). Только у семи (5 %) больных морфологически были выявлены регионарные метастазы, которые не определялись при клиническом обследовании (группа 4). Важно отметить, что количество пациентов с прогрессированием опухоли в группах 1 и 3 (ypN0, независимо от категории cN) было достаточно низким для данной категории больных (25–32 %) и статистически значимо не различалось ($p = 0,6$), что подтверждает благоприятную прогностическую значимость снижения стадии для дальнейшего течения заболевания. В то же время пациенты групп 2 и 4 (ypN+, независимо от категории cN) имели крайне неблагоприятный прогноз: частота развития рецидивов и метастазов составила 82–86 % (различие статистически не значимо, $p = 0,95$). Полученные результаты показывают статистически более значимое, определяющее, прогностическое влияние посттерапевтической категории (ypN) и ее снижения в результате проведения неоадьювантной терапии по сравнению с клинической (cN), на частоту развития прогрессирования опухоли и в итоге на отдаленные результаты лечения у больных местнораспространенным раком желудка.

В целом количество пациентов с прогрессированием опухоли достоверно не различалось в зависимости от клинически определяемого статуса ЛУ (категория cN): cN0 — 39/78 (50 %), и cN+ — 23/36 (64 %), $p = 0,22$. В то же время категория ypN оказывала статистически значимое влияние на частоту развития прогрессирования заболевания: ypN0 — 23/79 (29 %), и ypN+ — 29/35 (83 %); $p < 0,0001$ (табл. 1).

Нами были проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от значений и динамики категорий cN и ypN (табл. 2). Наиболее высокие показатели выживаемости были отмечены в группе 3 (cN0, ypN0); к пятому году наблюдения они достигли 83 %. Учитывая исходную местнораспространенную стадию рака желудка, данные показатели следует расценить как очень высокие. Наиболее низкие показатели выживаемости были отмечены в группах 2 и 4 (ypN+). В группе 4 (cN0 → ypN+) ни один из семи больных не прожил более четырех лет, что отражает факт прогрессирования опухолевого процесса в течение курса неоадьювантной терапии и в последующие годы наблюдения.

Наиболее важным в плане оценки эффективности и прогностического влияния неоадьювантной терапии нам представляется сравнительный анализ показателей выживаемости у пациентов, у которых статус лимфатических узлов был и остался отрицательным (группа 3, 25 % больных, cN0 → ypN0), был и остался положительным (группа 2, 25 % больных, cN+ → ypN+) и в случае наличия противоопухолевой динамики (группа 2, 45 % больных, cN+ → ypN0). Как следует из представленных в табл. 2 данных, различия между группами 3 и 1 отсутствовали в течение первых двух лет наблюдения, показатели выживаемости были весьма высокими (более 80–90 %). В последующем в группе 3 показатель выживаемости вышел на «плато» на весьма высоких цифрах (83 %). В группе 1 продолжилось плавное снижение показателей выживаемости до 63–65 % к пятому году наблюдения. Тем не менее, статистически значимых различий между кривыми общей и безрецидивной выживаемости не было ($p = 0,117–0,122$). В то же время отдаленные результаты лечения у пациентов в группе 1 были статистически значимо лучше, чем в группе 2 — показатели общей ($p = 0,007$) и безрецидивной ($p = 0,002$) выживаемости были статистически значимо выше. Таким образом, нами показано, что обусловленное проведением неоадьювантной терапии (в том числе химио- и химиолучевой терапии) изменение статуса ЛУ (cN+ → ypN0) привело к значимому улучшению отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным раком желудка, причем этот результат имел место практически у половины больных.

Известно определяющее прогностическое значение влияния состояния регионарных ЛУ (N0/N+) на отдаленные результаты хирургического лечения рака желудка. Однако до настоящего времени не определено, справедлива ли эта закономерность в тех случаях, когда проводятся различные варианты неоадьювантной терапии и имеет место изменение категорий T, N и стадии [11]. Нами были проанализированы показатели выживаемости в зависимости от клинически и патоморфологически определяемого статуса ЛУ при применении неоадьювантной терапии (cN0/cN+ и ypN0/ypN+). Как следует из представленных в табл. 2 данных, в случаях cN0 по сравнению с cN+ показатели выживаемости в различные годы наблюдения были выше на 1–14 %, однако при глобальном сравнении они статистически значимо не различались ($p = 0,162–0,172$). В то же время показатели выживаемости в случае ypN0 к пятому году наблюдения превышали аналогичные показатели в случае ypN+ на 40 %; различие было значимо с высокой степенью статистической достоверности.

Нами был проведен многофакторный анализ с применением регрессионной модели Кокса. Изучено прогностическое влияние следующих факторов: пола, возраста, локализации и морфологического строения опухоли, категорий cT, cN, ypT и ypN. Анализ показал, что единственным независимым статистически значимым фактором прогноза является категория ypN — как в отношении показателя общей ($p = 0,01$; ДИ: 1,139–2,592), так и безрецидивной выживаемости ($p = 0,001$; ДИ: 1,206–2,129).

Таким образом, результаты исследования убедительно показали, что при проведении неоадьювантной терапии именно патоморфологическая (yp) стадия имеет определяющую прогностическую значимость.

Обсуждение

В литературе имеется ряд публикаций, авторы в которых анализировали эффективность неоадьювантного этапа (химиотерапии, химиолучевой терапии) и его влияние на конечные результаты комбинированного лечения рака желудка. Так, da Costa et al. поставили целью своей работы анализ связи между ответом опухоли на неоадьювантную химиотерапию и отдаленными результатами лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка [4]. В исследование были включены 13 340 больных, получавших лечение в 1124 клиниках США с 2006 по 2015 г. Результаты исследования оказались неоднозначными, но в целом было показано, что именно снижение стадии после неоадьювантной терапии, и, в первую очередь, категории N было связано с увеличением показателей выживаемости. Ikoma et al. в рамках ретроспективного исследования проанализировали результаты лечения 316 пациентов местнораспространенным раком желудка, которым была проведена неоадьювантная химиотерапия или химиолучевая терапия и выполнено радикальное хирургическое вмешательство [6]. В зависимости от N-статуса, пациенты были разделены на три группы в зависимости от категории N: (1) cN0/ypN0 (30 %), cN+/ypN0 (29 %) и ypN+ (41 %). Медиана общей выживаемости составила 7,7 года, а показатель пятилетней общей выживаемости — 60,3 %. При многофакторном анализе показатель общей выживаемости не отличался у пациентов с cN0/ypN0 и cN+/ypN0 (отношение рисков 0,90 [95 % ДИ: 0,54–1,48]; $p = 0,666$); однако у пациентов с ypN+ он был статистически значимо ниже (отношение рисков 1,82 [95 % ДИ: 1,15–2,87]; $p = 0,01$). Авторы заключили, что у пациентов, которым проводилась неоадьювантная терапия, показатель выживаемости в случае категории

ypN0 не различался в зависимости от категории cN; в то же время он был достоверно ниже в случае ypN+. В связи с этим, по мнению авторов, достижение статуса ypN0 является наиболее важным фактором, демонстрирующим эффективность неоадьювантной терапии рака желудка. Coimbra et al. в рамках ретроспективного когортного моноцентрового исследования проанализировали влияние неоадьювантной химиотерапии на отдаленные результаты комбинированного лечения 239 пациентов [7]. Для всей когорты медиана выживаемости составила 78 мес., а пятилетняя общая выживаемость — 55,3 %. Факторами, связанными с достоверно более низкими показателями выживаемости, были категории ypT3–4, ypN+, а также отсутствие проведения адьювантной химиотерапии. Авторы заключили, что проведение периоперационной химиотерапии и радикальной операции привело к очень хорошим результатам у пациентов с местнораспространенным раком желудка, а снижение стадии после неоадьювантной химиотерапии является основным фактором, определяющим прогноз. Xu et al. изучили влияние на отдаленные результаты лечения различных клинических и патоморфологических факторов у 264 больных раком желудка, получивших периоперационную химиотерапию SOX или XELOX [8]. По данным многофакторного анализа, независимыми факторами прогноза в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости были режим химиотерапии, строение опухоли по классификации Lauren, наличие лимфо-и васкулярной инвазии, категория ypN и yp-стадия. Sinnamon et al. в своей работе изучили влияние ответа опухоли после неоадьювантной химиотерапии на показатели общей выживаемости у больных раком желудка [9]. Всего в исследование было включено 117 пациентов; наиболее часто применяли следующие схемы химиотерапии: ECF/ECX (41 %), FOLFOX (26 %), FLOT (11 %). Наиболее статистически значимым фактором прогноза был статус ЛУ после неоадьювантной терапии (ypN, $p = 0,026$).

Bao et al. [5], Janjigian et al. [12] в своих работах последних лет также акцентируют внимание на улучшении результатов лечения в случае достижения более выраженного ответа опухоли на проводимую неоадьювантную терапию, в том числе при применении неоадьювантной/периоперационной иммунотерапии.

Таким образом, представленная группа исследований, выполненных в различных регионах мира (США, Бразилии, Китае, мультинациональные исследования) с использованием различных схем неоадьювантной терапии (химиотерапии, химиолучевой терапии, иммунотерапии) под-

твердила полученные в нашем исследовании данные о ведущем прогностическом значении статуса ЛУ и посттерапевтической стадии опухоли, а также динамике их снижения.

Заключение

У больных местнораспространенным раком желудка категория урN после проведения неоадьювантной терапии имеет достоверно большую прогностическую значимость по сравнению с клинической категорией cN.

Изменение статуса ЛУ (снижение категории cN+ → урN0) имеет ключевое значение для благоприятного прогноза течения заболевания и определяет эффективность неоадьювантной терапии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no explicit or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Данное исследование имеет ретроспективный характер и не затрагивает права пациентов.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study is retrospective and does not affect patients' rights.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Скоропад В.Ю. — идея публикации, разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных, статистический анализ, написание текста статьи;

Агабабян Т.А., Гриневиц В.Н. — оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Смоленов Е.И. — обработка материала, оценка результатов исследования, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи;

Иванов С.А. — статистический анализ, техническое редактирование, научное редактирование;

Каприн А.Д. — научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

Skoropad V.Yu. — conceptualization of the study, development of the research design, evaluation of results, data analysis and interpretation, statistical analysis, writing of the original draft;

Agababyan T.A., Grinevich V.N. — evaluation of results, data analysis and interpretation, writing of the original draft; Smolenov E.I. — material processing, evaluation of results, statistical analysis, literature review;

Ivanov S.A. — statistical analysis, technical editing, scientific editing;

Kaprin A.D. — scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Danpanichkul P., Pang Y., Tothananarungroj P., et al. Gastrointestinal cancer statistics in 2022 and projection to 2050: GLOBOCAN estimates across 185 countries. *Cancer*. 2026; 132(1): e70245.-DOI: 10.1002/cncr.70245.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025; 275.-ISBN: 978-5-85502-309-1.-URL: <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf>. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2024. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2025; 275.-ISBN: 978-5-85502-309-1.-URL: <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf> (In Rus)].
3. Cats A., Jansen E.P.M., van Grieken N.C.T., et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 616-628.-DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3.
4. da Costa W.L., Tran Cao H.S., Gu X., Massarweh N.N. Understanding the association between clinical staging accuracy, treatment response, and survival among gastric cancer patients through Bayesian analysis. *J Surg Oncol*. 2022; 126(6): 986-994.-DOI: 10.1002/jso.27016.
5. Bao Z., Jia N., Zhang Z., et al. Prospects for the application of pathological response rate in neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Front Oncol*. 2025; 15: 1-9.-DOI: 10.3389/fonc.2025.1528529.
6. Ikoma N., Estrella J.S., Hofstetter W., et al. Nodal downstaging in gastric cancer patients: Promising survival if ypN0 is achieved. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(7): 2012-2017.-DOI: 10.1245/s10434-018-6471-0.
7. Coimbra F.J.F., de Jesus V.H.F., Ribeiro H.S.C., et al. Impact of ypT, ypN, and adjuvant therapy on survival in gastric cancer patients treated with perioperative chemotherapy and radical surgery. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(11): 3618-3626.-DOI: 10.1245/s10434-019-07454-0.
8. Xu X., Zheng G., Zhang T., et al. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer? A cohort study evaluating tumor regression response. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019; 84(3): 635-646.-DOI: 10.1007/s00280-019-03893-4.
9. Sinnamon A.J., Savoldy M., Mehta R., et al. Tumor regression grade and overall survival following gastrectomy with preoperative therapy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(6): 3580-3589.-DOI: 10.1245/s10434-023-13151-w.

10. Агабабян Т.А., Силантьева Н.К. Диагностика метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке желудка. Часть 2: Диагностическая эффективность компьютерной томографии при выявлении метастазов в регионарные лимфатические узлы у больных раком желудка. *Медицинская визуализация*. 2014; 2: 61-67.-URL: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/25>. [Agababian T.A., Silanteva N.K. Assessment of lymph node status in gastric cancer. Part 2: Diagnostic efficacy of computed tomography for the detection of lymph node metastases in gastric cancer patients. *Medical Visualisation*. 2014; 2: 61-67.-URL: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/25> (In Rus)].
11. Janjigian Y.Y., Al-Batran S.E., Wainberg Z.A., et al. Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2025; 393(3): 217-230.-DOI: 10.1056/NEJMoa2503701.

Поступила в редакцию / Received / 23.01.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 06.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Виталий Юрьевич Скоропад / Vitalii Yu. Skoropad / ORCID ID: 0000-0002-2136-1994; SPIN: 2283-1111; WOS Research ID: E-2200-2018; Scopus Author ID: 6603362264.

Татев Артаковна Агабабян / Tatev A. Agababian / ORCID ID: 0000-0002-9971-3451; SPIN: 5752-3393.

Вячеслав Николаевич Гриневич / Vyacheslav N. Grinevich / ORCID ID: 0000-0003-1908-2256; SPIN: 6257-7305.

Евгений Игоревич Смоленов / Evgeny I. Smolenov / ORCID ID: 0000-0003-3782-7338; SPIN: 6376-2673.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergey A. Ivanov / ORCID ID: 0000-0001-7689-6032; SPIN: 4264-5167.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: 0000-0001-8784-8415; SPIN: 1759-8101.





© А.Ю. Яковлев¹, И.С. Симутис^{2,3}, И.В. Леваднев³, М.А. Савельева³,
 К.С. Блицын³, Р.С. Перфильев¹, М.В. Дудорова¹, О.А. Попова¹

Безопасность аминокислотных растворов для парентерального питания в абдоминальной онкохирургии

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Aleksei Yu. Yakovlev¹, Ionas S. Simutis^{2,3}, Yuriy V. Levadnev³, Maria A. Savelyeva³,
 Kristina S. Blitsyn³, Roman S. Perfiliev¹, Marina V. Dudorova¹, Olga A. Popova¹

Safety of Amino Acid Solutions for Parenteral Nutrition in Abdominal Oncosurgery

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

²North-West District Research and Clinical Center named after L.G. Sokolov, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Безопасности и эффективности парентерального питания придается особое значение у онкохирургических пациентов.

Цель. Оценить метаболическую и органную безопасность аминокислотных растворов для парентерального питания с различным аминокислотным профилем и наличием/отсутствием сорбитола в составе стандартизированной комбинированной послеоперационной нутритивной поддержки у пациентов абдоминальной онкохирургии.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное мультицентровое исследование безопасности раннего парентерального назначения растворов аминокислот у 120 больных 18–80 лет с опухолями желудочно-кишечного тракта I–III стадии. Пациентов случайным образом распределяли на две группы: получавшую стандартные аминокислотные растворы и с добавлением сорбитола. Обе схемы в течение пяти суток предусматривали введение 10 мл/кг аминокислотного раствора в сутки в сочетании с 10 %-ным раствором декстрозы на фоне раннего энтерального питания. Регистрировали показатели метаболизма (глюкозу, лактат, малоновый диальдегид, аминокислотный профиль), водно-электролитного обмена (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , водный баланс) и биохимические показатели, характеризующие органную патологию и нутритивный статус.

Результаты. На протяжении этапов исследования не было зарегистрировано случаев превышения референсных интервалов изучаемых показателей. Применение раствора аминокислот с дополнительным включением сорбитола не привело к изменению показателей метаболизма и печечно-почечной дисфункции. Изучаемые препараты показали одинаково высокий профиль безопасности.

Заключение. После операций на желудочно-кишечном тракте растворы аминокислот обеспечивают одинаково

Introduction. The safety and efficacy of parenteral nutrition are of particular importance in oncosurgical patients.

Aim. To evaluate the metabolic and organ safety of amino acid solutions for parenteral nutrition with different amino acid profiles and with or without sorbitol, as part of a standardized combination postoperative nutritional support regimen in patients undergoing abdominal oncologic surgery.

Materials and Methods. A prospective, randomized, multicenter safety study of early parenteral administration of amino acid solutions was conducted in 120 patients aged 18–80 years with stage I–III gastrointestinal tumors. Patients were randomly assigned to two groups: one receiving standard amino acid solutions and the other receiving solutions with added sorbitol. Both regimens included 10 mL/kg of amino acid solution per day for 5 days, combined with a 10 % dextrose solution, alongside early enteral nutrition. Metabolic parameters (glucose, lactate, malondialdehyde, amino acid profile), water and electrolyte balance (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , fluid balance), and biochemical parameters reflecting organ function and nutritional status were recorded.

Results. Throughout all stages of the study, no cases of exceeding the reference intervals for the parameters studied were recorded. The use of an amino acid solution with the addition of sorbitol did not lead to changes in metabolic parameters or hepatorenal dysfunction. Both study preparations demonstrated a similarly high safety profile.

Conclusion. Following gastrointestinal surgery, amino acid solutions provide an equally high level of safety with respect

высокий уровень безопасности в отношении метаболизма, водно-электролитного баланса и органных дисфункций у онкохирургических больных.

Ключевые слова: парентеральное питание; аминокислотные растворы; абдоминальная онкохирургия; безопасность

Для цитирования: Яковлев А.Ю., Симутис И.С., Леваднев И.В., Савельева М.А., Блицын К.С., Перфильев Р.С., Дудорова М.В., Попова О.А. Безопасность аминокислотных растворов для парентерального питания в абдоминальной онкохирургии. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 799–808.- DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2682

✉ Контакты: Яковлев Алексей Юрьевич, aritnnru@list.ru

to metabolism, water and electrolyte balance, and organ dysfunction in oncosurgical patients.

Keywords: parenteral nutrition; amino acid solutions; abdominal oncologic surgery; safety

For Citation: Aleksei Yu. Yakovlev, Ionas S. Simutis, Yuriy V. Levadnev, Maria A. Savelyeva, Kristina S. Blitsön, Roman S. Perfilev, Marina V. Dudorova, Olga A. Popova. Safety of amino acid solutions for parenteral nutrition in abdominal oncosurgery. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 799–808.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2682

Введение

Безопасность остается основным критерием дополнительного назначения новых компонентов лечения, особенно у онкологических пациентов, требующих оперативного вмешательства. Многокомпонентность фармакологических послеоперационных вмешательств может привести к неблагоприятным последствиям для процесса лечения и реабилитации. Поэтому, несмотря на положительное отношение к нутритивной поддержке, остается много вопросов относительно безопасности в первую очередь парентерального компонента искусственного питания [1–4], потребность в котором определяется частотой предоперационной нутритивной недостаточности, травматичностью оперативного лечения с изменением анатомической целостности пищеварительного тракта, а также длительным катаболическим нарушением метаболизма [5, 6]. Относительная кратковременность госпитализации и невозможность полноценного энтерального питания при риске развития в первую очередь метаболических нарушений и органо-патологических осложнений при парентеральном питании служит веским аргументом его противников [7, 8].

В имеющихся рекомендациях ESPEN, ESMO и Минздрава РФ регламентированы показания к нутритивной поддержке и целевые значения поставки белка и энергии [9–13]. Однако данные о сравнительной безопасности различных аминокислотных растворов, в том числе содержащих сорбитол в качестве источника небелковых калорий, в условиях стандартизированной комбинированной послеоперационной поддержки остаются ограниченными. Это затрудняет выбор конкретного препарата в клинической практике.

Цель исследования — оценить метаболическую и органную безопасность аминокислотных растворов для парентерального питания с различным аминокислотным профилем и наличием/отсутствием сорбитола в составе стандартизированной комбинированной послеоперационной нутритивной поддержки у пациентов абдоминальной онкохирургии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное, контролируемое мультицентровое исследование проводили в двух специализированных стационарах (Санкт-Петербурга и Нижнего Новгорода). Период включения — с июля по декабрь 2025 г.

После скрининга и подписания информированного согласия пациентов рандомизировали на две группы:

- группа Аминовен 10 % (первая группа) — 60 пациентов;
- группа Амипарценин (вторая группа) — 60 пациентов.

Соотношение — 1:1. Последовательность случайного распределения формировалась независимым статистиком с использованием компьютерно сгенерированного списка и непрозрачных пронумерованных конвертов, вскрываемых после окончательного включения пациента.

Критерии включения:

- Возраст 18–80 лет.
- Онкологическое заболевания I–III стадии толстой кишки.
- Анестезиологический риск II–III класса по шкале Американского общества анестезиологов (ASA).
- Операционно-анестезиологический риск по шкале P-POSSUM — более 5 %.
- Ожидаемая длительность комбинированной нутритивной поддержки не менее пяти суток в связи с невозможностью или недостаточной эффективностью энтерального питания.
- Подписанное информированное согласие.

Критерии невключения:

- Рефрактерная кахексия (9–12 баллов по шкале стадирования кахексии 2018 г. [2]).
- IV стадия опухолевого процесса.
- Сахарный диабет.
- Снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин.
- Печеночная недостаточность в стадии суб- или декомпенсации.
- Хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA.

АМИПАРЦЕНИН®

Аминокислотный профиль, за которым стоят данные



Стандартизация

по ESPEN и клиническим рекомендациям России¹⁻⁵



Поддержка

лабораторных нутритивных маркеров активной клеточной массы.



Соответствие

современным рекомендациям по клиническому питанию^{1-5, 6-8}



osio pharm group

Стратегия нутритивной поддержки

Плановые абдоминальные операции с ожидаемой невозможностью адекватного энтерального питания в течение не менее 5 суток

Парентеральное питание

1. Arends J., Bachmann P., Baracos V. и др. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clinical Nutrition. 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
2. Weimann A., Braga M., Carli F. и др. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery // Clinical Nutrition. 2017. Vol. 36, № 3. P. 623–650.
3. Периоперационная нутритивная поддержка взрослых пациентов: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2021.
4. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. и др. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // Clinical Nutrition. 2017. Vol. 36, № 1. P. 49–64.
5. Prado C. M., Purcell S. A., Alish C. и др. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // Annals of Oncology. 2021. Vol. 32, № 12. P. 1637–1652.
6. Bozzetti F., Forbes A. The ESPEN clinical practice guidelines on parenteral nutrition: present status and perspectives for future research // Clinical Nutrition. 2009. Vol. 28, № 4. P. 359–364.
7. Holeczek M. Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in liver diseases and supplementation // Nutrients. 2018. Vol. 10, № 7. P. 1–22.
8. Plauth M., Bernal W., Dasarthy S. и др. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease // Clinical Nutrition. 2019. Vol. 38, № 2. P. 485–521.



125284 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1
Бизнес-центр Монарх

☎ 8 (495) 232-01-40 (многоканальный)
e-mail: info@medcon.ru

– Отказ от участия в исследовании.

В период наблюдения из *per-protocol*-анализа (PP-анализа) исключались пациенты при развитии:

– тромбоза легочной артерии, острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения;

– острого желудочно-кишечного кровотечения;

– пневмоторакса;

– острого повреждения почек;

– инфекционных осложнений, развившихся в первые пять суток после операции.

Рандомизированные пациенты, начавшие исследуемое лечение, но выбывшие по указанным причинам, сохранялись в Intention-to-treat (ИТТ) популяции, но не входили в PP-анализ.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Первая группа (n = 60)	Вторая группа (n = 60)	p
Возраст, лет	60,6 ± 13,8	66,8 ± 6,4	0,002
Мужской пол, n (%)	24 (40,0 %)	37 (61,7 %)	0,028
Индекс массы тела	25,34 ± 3,84	27,64 ± 3,59	0,34
Локализация опухоли: доброкачественная толстая кишка	0 (0,0 %)	4 (6,7 %)	0,115
Локализация опухоли: прямая/ректосигмовидная кишка	13 (21,7 %)	14 (23,3 %)	0,115
Локализация опухоли: толстая кишка (проксимально)	47 (78,3 %)	42 (70,0 %)	0,115
Стадия: I	19 (31,7 %)	19 (31,7 %)	0,976
Стадия: II	23 (38,3 %)	22 (36,7 %)	0,976
Стадия: III	18 (30,0 %)	19 (31,7 %)	0,976
ASA класс: II	38 (63,3 %)	40 (66,7 %)	0,848
ASA класс: III	22 (36,7 %)	20 (33,3 %)	0,848
Общий белок, г/л	59,80 ± 5,35	56,77 ± 8,45	0,221
Альбумин, г/л	31,80 ± 3,52	33,12 ± 5,32	0,113
Креатинин, мкмоль/л	102,83 ± 33,19	92,45 ± 29,26	0,072
АсАТ, е/л	35,53 ± 17,92	32,38 ± 12,05	0,261
АлАТ, е/л	40,73 ± 17,47	37,27 ± 10,62	0,192
Билирубин, мкмоль/л	16,04 ± 7,70	10,57 ± 4,55	0,000
Коэффициент де Ритиса, у.е.	0,92 ± 0,34	0,87 ± 0,28	0,371

Table 1. Characteristics of patients

Indicator	Group 1 (n = 60)	Group 2 (n = 60)	p
Age, years	60.6 ± 13.8	66.8 ± 6.4	0.002
Male sex, n (%)	24 (40.0 %)	37 (61.7 %)	0.028
Body mass index	25.34 ± 3.84	27.64 ± 3.59	0.34
Tumor location: benign colon, n (%)	0 (0.0 %)	4 (6.7 %)	0.115
Tumor location: rectum/rectosigmoid colon, n (%)	13 (21.7 %)	14 (23.3 %)	0.115
Tumor location: colon (proximal), n (%)	47 (78.3 %)	42 (70.0 %)	0.115
Stage: I	19 (31.7 %)	19 (31.7 %)	0.976
Stage: II	23 (38.3 %)	22 (36.7 %)	0.976
Stage: III	18 (30.0 %)	19 (31.7 %)	0.976
ASA class: II	38 (63.3 %)	40 (66.7 %)	0.848
ASA class: III	22 (36.7 %)	20 (33.3 %)	0.848
Total protein, g/L	59.80 ± 5.35	56.77 ± 8.45	0.221
Albumen, g/L	31.80 ± 3.52	33.12 ± 5.32	0.113
Creatinine, μmol/L	102.83 ± 33.19	92.45 ± 29.26	0.072
AST, U/L	35.53 ± 17.92	32.38 ± 12.05	0.261
ALT, U/L	40.73 ± 17.47	37.27 ± 10.62	0.192
Bilirubin, μmol/L	16.04 ± 7.70	10.57 ± 4.55	0.000
De Ritis ratio, c.u.	0.92 ± 0.34	0.87 ± 0.28	0.371

Нутритивная поддержка и исследуемое вмешательство

Все пациенты получали энтеральное и парентеральное питание в соответствии с рекомендациями [9–13]. Парентеральный компонент рассматривался как дополнение к раннему энтеральному питанию.

Расчет потребности в питании

– Идеальная масса тела: по формуле Брока (масса, кг = рост, см — 100).

– Суточная потребность в аминокислотах: 1,2 г/кг идеальной массы тела.

– Суточная потребность в энергии: 25 ккал/кг идеальной массы тела.

– Вклад белка: 4 ккал на 1 г аминокислот.

Парентеральный компонент

В первой группе пациенты получали стандартный 10 %-ный аминокислотный раствор (15 аминокислот без дополнительных небелковых калорий) в дозе 1,0–1,1 г аминокислот/кг/сут. Во второй группе пациенты получали 9,1 %-ный аминокислотный раствор (11 аминокислот, дополнительный источник энергии — сорбит 50 г/л, = 200 ккал/л) в дозе 1,0–1,1 г аминокислот/кг/сут. Пациенты первой и второй групп одновременно получали 10 %-ный раствор декстрозы (10 мл/кг/сут). Скорость введения препаратов — не более 1 мл/мин.

Дополнительные небелковые калории в обеих группах обеспечивались за счет энтерального питания со следующих суток после оперативного вмешательства. Объем, концентрацию и суточную дозу стандартной питательной смеси на протяжении пяти суток увеличивали постепенно до достижения 70 %-ной расчетной суточной потребности в белке и энергии согласно рекомендациям [9–13].

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, локализации и стадии опухоли, степени анестезиологического риска, объему операции, индексу массы тела, уровням общего белка, альбумина, креатинина и показателей функции печени (табл. 1).

Оценка эффективности

Оценивались следующие показатели.

1. Аминокислотный профиль:

– сумма разветвленных аминокислот (BCAA_sum: лейцин, изолейцин, валин);

– сумма ароматических аминокислот (AAA_sum: фенилаланин, тирозин, триптофан);

– отношение BCAA/AAA (коэффициент Фишера) [14–16].

2. Лабораторные и клинические показатели:

– глюкоза, лактат, малоновый диальдегид (МДА), pH крови;

– общий белок, альбумин;

– креатинин, цистатин С;

– АСТ, АЛТ, коэффициент де Ритиса, билирубин;

– С-реактивный белок;

– азотистый баланс по суточному выведению азота с мочевиной.

Все показатели собирали в трех точках: до начала нутритивной поддержки (T0), на вторые (T1) и пятые (T2) послеоперационные сутки.

Первичные конечные точки:

– BCAA_sum;

– AAA_sum;

– отношение BCAA/AAA;

– уровень С-реактивного белка (СРБ).

Основной конечной точкой для расчета объема выборки и формального анализа безопасности мы выбрали отношение BCAA/AAA на пятые сутки (T2).

Вторичные конечные точки: показатели белкового обмена (общий белок, альбумин), азотистый баланс, маркеры функции печени и почек, электролиты.

Популяции для анализа:

Intention-to-treat: все 120 рандомизированных пациентов, анализируемые в соответствии с исходной рандомизацией.

Per-protocol: пациенты, завершившие протокол без существенных нарушений и получившие парентеральный компонент комбинированной нутритивной поддержки не менее пяти суток.

Детальная оценка динамики выполнялись преимущественно в РР-популяции; ИТТ-анализ использовался для проверки устойчивости результатов и отражения «реальной клинической практики».

Этические аспекты

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России (протокол № 4 от 22.06.2025) и согласован на межцентровом уровне. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и правилам надлежащей клинической практики (GCP). От всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол исследования не регистрировался в общедоступных регистрах клинических исследований, что рассматривается как методологическое ограничение.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica версии 15 (StatSoft, США).

Нормальность распределения оценивали тестами Колмогорова — Смирнова (с поправкой Лилефорса) и Шапиро — Уилка. При нормальном распределении данные представляли как $M \pm SD$ с 95 %-ным доверительным интер-

валом; при ненормальном — как $Me [Q1, Q3]$. Для сравнения независимых групп использовали t -критерий Стьюдента или критерий Манна — Уитни, для парных измерений — парный t -критерий или критерий Уилкоксона. Для анализа динамики во времени (T_0, T_1, T_2) применяли ANOVA *repeated measures* или критерий Фридмана. При наличии общей значимости проводили попарные сравнения между периодами с использованием парного t -критерия или критерия Уилкоксона с поправкой Холма — Бонферрони на множественные сравнения.

Влияние факторов «группа», «период» и их взаимодействия («группа $\times$ период») на показатели BCAA_sum, AAA_sum, отношение BCAA/AAA и уровень С-реактивного белка оценивали с помощью ANOVA *repeated measures* с расчетом частичной доли объясненной дисперсии (*partial η^2*).

Для учета возможных вмешивающихся факторов (возраста, пола, исходных биохимических параметров) в ряде моделей мы выполняли дополнительную коррекцию (ANCOVA/модели с повторными измерениями с включением ковариат). Добавление ковариат не изменило основных выводов об эквивалентности схем по ключевым конечным точкам.

Пропущенные данные

Пропуски по основным показателям и временным точкам были единичными. Для ANOVA

и критерия Фридмана мы использовали только пациентов с полным набором наблюдений по соответствующему показателю. Множественная импутация не применялась. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования метаболических показателей представлены в табл. 2.

Исходно на вторые и пятые сутки после операции значения ключевых показателей метаболизма не выходили за пределы референсных значений. Не отмечено статистически значимых межгрупповых отличий при использовании различных растворов аминокислот в первой и второй группах пациентов, за исключением лактата венозной крови ($p = 0,045$).

При сравнении внутригрупповой динамики относительно исходных значений на пятые сутки определено статистически значимое снижение уровня лактата для пациентов первой группы ($p = 0,023$).

Исходно значения электролитов не имели статистически значимых межгрупповых отличий (табл. 3). На вторые сутки после операции зарегистрированы более низкие значения натрия ($p = 0,014$) и хлора ($p = 0,006$) у пациентов второй группы. К пятым суткам отмечено нарастание

Таблица 2. Динамика метаболических показателей на этапах исследования

Показатель	Группа	Этапы исследования		
		исходно	вторые сутки после операции	пятые сутки после операции
Лактат, ммоль/л	первая	1,30 [1,27;1,62]	1,30 [1,18; 1,55]	1,15 [0,97; 1,25]
	вторая	1,30 [1,05;1,40]	1,30 [1,00; 1,45]	1,40 [1,10; 1,60]
Глюкоза, ммоль/л	первая	5,65 [5,00;5,95]	5,65 [5,00; 6,10]	4,95 [4,45; 5,45]
	вторая	5,60 [5,00;6,55]	5,70 [5,15; 6,90]	5,00 [4,80; 5,90]
МДА, мкмоль/л	первая	0,54 [0,42;0,69]	0,60 [0,50; 0,72]	0,62 [0,50; 0,77]
	вторая	0,71 [0,53;0,76]	0,77 [0,60; 0,86]	0,69 [0,55; 0,82]
pH	первая	7,38 [7,35;7,42]	7,39 [7,36; 7,43]	7,38 [7,36; 7,39]
	вторая	7,38 [7,36;7,41]	7,38 [7,36; 7,39]	7,36 [7,35; 7,38]

Table 2. Dynamics of metabolic parameters at the study stages

Parameter	Group	Research stages		
		Baseline	Postoperative day 2	Postoperative day 5
Lactate, mmol/L	First	1.30 [1.27;1.62]	1.30 [1.18; 1.55]	1.15 [0.97; 1.25]
	Second	1.30 [1.05;1.40]	1.30 [1.00; 1.45]	1.40 [1.10; 1.60]
Glucose, mmol/L	First	5.65 [5.00;5.95]	5.65 [5.00; 6.10]	4.95 [4.45; 5.45]
	Second	5.60 [5.00;6.55]	5.70 [5.15; 6.90]	5.00 [4.80; 5.90]
MDA, μ mol/L	First	0.54 [0.42;0.69]	0.60 [0.50; 0.72]	0.62 [0.50; 0.77]
	Second	0.71 [0.53;0.76]	0.77 [0.60; 0.86]	0.69 [0.55; 0.82]
pH	First	7.38 [7.35;7.42]	7.39 [7.36; 7.43]	7.38 [7.36; 7.39]
	Second	7.38 [7.36;7.41]	7.38 [7.36; 7.39]	7.36 [7.35; 7.38]

Таблица 3. Динамика показателей водно-электролитного баланса на этапах исследования

Показатель	Группа	Этапы исследования		
		исходно	вторые сутки после операции	пятые сутки после операции
K ⁺ , ммоль/л	первая	4,10 [3,70; 4,53]	4,05 [3,70; 4,33]	4,00 [3,90; 4,30]
	вторая	4,00 [3,85; 4,15]	3,90 [3,50; 4,05]	3,80 [3,60; 4,05]
Na ⁺ , ммоль/л	первая	138,00 [135,00; 142,25]	144,00 [141,50; 146,00]	141,00 [139,75; 143,00]
	вторая	135,00 [129,50; 136,50]	141,00 [138,00; 142,00]	134,00 [131,00; 138,00]
Ca ²⁺ , ммоль/л	первая	1,06 [1,02; 1,08]	1,12 [1,06; 1,20]	1,10 [1,07; 1,15]
	вторая	1,08 [1,06; 1,12]	1,20 [1,10; 1,23]	1,20 [1,06; 1,22]
Cl ⁻ , ммоль/л	первая	104,00 [101,75; 106,00]	109,00 [104,00; 111,00]	100,50 [96,50; 107,25]
	вторая	102,00 [100,50; 104,00]	103,00 [101,00; 105,00]	105,00 [103,00; 106,00]
Баланс жидкости, мл	первая	200,00 [100,00; 300,00]	200,00 [100,00; 300,00]	100,00 [100,00; 200,00]
	вторая	200,00 [200,00; 350,00]	200,00 [100,00; 250,00]	-200,00 [-250,00; 150,00]

Table 3. Dynamics of water-electrolyte balance indicators at the study stages

Parameter	Group	Research stages		
		Baseline	Postoperative day 2	Postoperative day 5
K ⁺ , mmol/L	First	4.10 [3.70; 4.53]	4.05 [3.70; 4.33]	4.00 [3.90; 4.30]
	Second	4.00 [3.85; 4.15]	3.90 [3.50; 4.05]	3.80 [3.60; 4.05]
Na ⁺ , mmol/L	First	138.00 [135.00; 142.25]	144.00 [141.50; 146.00]	141.00 [139.75; 143.00]
	Second	135.00 [129.50; 136.50]	141.00 [138.00; 142.00]	134.00 [131.00; 138.00]
Ca ²⁺ , mmol/L	First	1.06 [1.02; 1.08]	1.12 [1.06; 1.20]	1.10 [1.07; 1.15]
	Second	1.08 [1.06; 1.12]	1.20 [1.10; 1.23]	1.20 [1.06; 1.22]
Cl ⁻ , mmol/L	First	104.00 [101.75; 106.00]	109.00 [104.00; 111.00]	100.50 [96.50; 107.25]
	Second	102.00 [100.50; 104.00]	103.00 [101.00; 105.00]	105.00 [103.00; 106.00]
Fluid balance, ml	First	200.00 [100.00; 300.00]	200.00 [100.00; 300.00]	100.00 [100.00; 200.00]
	Second	200.00 [200.00; 350.00]	200.00 [100.00; 250.00]	-200.00 [-250.00; 150.00]

этих отличий по натрию, что сопровождалось отрицательным балансом жидкости за счет диуреза ($p = 0,019$). Электролитные нарушения в обеих группах пациентов не отмечены.

Относительно исходного состояния на пятые сутки у пациентов первой группы определено увеличение уровня натрия ($p = 0,007$), а во второй группе — кальция ($p = 0,035$) и хлора ($p = 0,008$) при уменьшенном водном балансе за счет увеличенного диуреза ($p = 0,002$).

Исходно и на всех последующих этапах биохимические показатели, характеризующие наличие нарушений функции печени и почек, были в пределах должных значений (табл. 4). На вторые сутки были определены более низкие значения билирубина ($p = 0,005$), креатинина ($p = 0,027$) и азота мочевины суточной мочи ($p = 0,023$) у пациентов второй группы.

Изучение профиля аминокислот до операции обнаружило статистически значимые межгрупповые отличия у пациентов второй группы, что отразилось на динамике ароматических аминокислот относительно исходного состояния на вторые ($p = 0,035$) и пятые сутки ($p = 0,008$)

исследования (табл. 5). Содержание аминокислот и их отношение не имели межгрупповых отличий к пятым суткам исследования.

Обсуждение

Вопросы безопасности фармакологических вмешательств, включая парентеральное питание, приобретают особое значение на фоне интенсификации онкологического лечения, широкого внедрения ERAS-подходов и сокращения сроков госпитализации. Основные опасения при использовании парентерального питания связаны с риском метаболических осложнений со стороны углеводного и белкового обмена, а также с возможным влиянием на функцию жизненно важных органов [17, 18]. В исследованиях чаще оценивают клинические исходы и сравнивают парентеральные и энтеральные стратегии или добавление отдельных фармаконутриентов; при этом параметры безопасности (динамика лактата, профиля аминокислот, электролитов, маркеров функции печени и почек) анализируются менее систематически. Наше исследование было

Таблица 4. Динамика биохимических показателей на этапах исследования

Показатель	Группа	Этапы исследования		
		исходно	вторые сутки после операции	пятые сутки после операции
АсАТ, Е/л	первая	33,00 [21,50; 44,50]	33,00 [25,00; 37,00]	28,50 [21,25; 32,25]
	вторая	36,00 [22,00; 38,50]	30,00 [21,00; 38,00]	26,00 [21,00; 29,00]
АлАТ, Е/л	первая	36,00 [27,00; 51,75]	33,00 [27,00; 40,50]	30,50 [26,75; 35,25]
	вторая	35,00 [26,00; 41,00]	29,00 [24,50; 34,50]	30,00 [21,50; 34,00]
Коэффициент де Ритиса	первая	0,97 [0,83; 1,10]	0,99 [0,84; 1,19]	0,98 [0,75; 1,08]
	вторая	0,89 [0,76; 1,10]	1,04 [0,73; 1,17]	0,91 [0,81; 1,06]
Креатинин, ммоль/л	первая	105,00 [80,75; 122,25]	107,50 [89,75; 117,25]	97,50 [71,00; 102,75]
	вторая	85,00 [72,00; 94,50]	80,00 [73,00; 92,00]	78,00 [64,50; 88,50]
Мочевина, ммоль/л	первая	8,49 [8,11; 9,91]	9,00 [8,17; 10,00]	8,35 [6,88; 9,65]
	вторая	8,60 [6,50; 9,70]	8,40 [6,45; 9,75]	7,00 [5,95; 8,70]
Цистатин С, мг/л	первая	0,74 [0,61; 0,89]	0,80 [0,60; 0,90]	0,65 [0,54; 0,77]
	вторая	0,80 [0,60; 0,81]	0,79 [0,61; 0,84]	0,81 [0,65; 0,86]
Билирубин, мкмоль/л	первая	13,95 [11,72; 21,02]	14,00 [11,78; 19,75]	9,60 [8,17; 14,85]
	вторая	10,80 [7,55; 12,25]	9,10 [7,85; 12,00]	8,70 [7,75; 10,35]
С-реактивный белок, мг/л	первая	49,70 [39,28; 78,97]	111,23 [72,65; 133,04]	50,80 [33,18; 80,24]
	вторая	53,23 [31,85; 70,85]	110,00 [56,85; 127,60]	46,40 [19,70; 99,63]
Азотистый баланс, г/сут	первая	35,10 [32,95; 37,38]	35,95 [34,50; 37,90]	33,45 [32,83; 34,95]
	вторая	35,50 [33,55; 37,10]	33,20 [31,20; 35,75]	33,00 [30,85; 37,55]

Table 4. Dynamics of biochemical parameters at the stages of the study

Parameter	Group	Research stages		
		Baseline	Postoperative day 2	Postoperative day 5
AST, U/L	First	33.00 [21.50; 44.50]	33.00 [25.00; 37.00]	28.50 [21.25; 32.25]
	Second	36.00 [22.00; 38.50]	30.00 [21.00; 38.00]	26.00 [21.00; 29.00]
ALT, U/L	First	36.00 [27.00; 51.75]	33.00 [27.00; 40.50]	30.50 [26.75; 35.25]
	Second	35.00 [26.00; 41.00]	29.00 [24.50; 34.50]	30.00 [21.50; 34.00]
De Ritis ratio	First	0.97 [0.83; 1.10]	0.99 [0.84; 1.19]	0.98 [0.75; 1.08]
	Second	0.89 [0.76; 1.10]	1.04 [0.73; 1.17]	0.91 [0.81; 1.06]
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	First	105.00 [80.75; 122.25]	107.50 [89.75; 117.25]	97.50 [71.00; 102.75]
	Second	85.00 [72.00; 94.50]	80.00 [73.00; 92.00]	78.00 [64.50; 88.50]
Urea, mmol/L	First	8.49 [8.11; 9.91]	9.00 [8.17; 10.00]	8.35 [6.88; 9.65]
	Second	8.60 [6.50; 9.70]	8.40 [6.45; 9.75]	7.00 [5.95; 8.70]
Cystatin C, mg/L	First	0.74 [0.61; 0.89]	0.80 [0.60; 0.90]	0.65 [0.54; 0.77]
	Second	0.80 [0.60; 0.81]	0.79 [0.61; 0.84]	0.81 [0.65; 0.86]
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	First	13.95 [11.72; 21.02]	14.00 [11.78; 19.75]	9.60 [8.17; 14.85]
	Second	10.80 [7.55; 12.25]	9.10 [7.85; 12.00]	8.70 [7.75; 10.35]
C-reactive protein, mg/L	First	49.70 [39.28; 78.97]	111.23 [72.65; 133.04]	50.80 [33.18; 80.24]
	Second	53.23 [31.85; 70.85]	110.00 [56.85; 127.60]	46.40 [19.70; 99.63]
Nitrogen balance, g/day	First	35.10 [32.95; 37.38]	35.95 [34.50; 37.90]	33.45 [32.83; 34.95]
	Second	35.50 [33.55; 37.10]	33.20 [31.20; 35.75]	33.00 [30.85; 37.55]

Таблица 5. Динамика содержания аминокислот на этапах исследования

Показатель	Группа	Этапы исследования		
		Исходно	вторые сутки после операции	пятые сутки после операции
BCAAsum	первая	384,8 [358,2; 411,3]	458,7 [417,8; 499,7]	417,5 [381,2; 453,8]
	вторая	327,0 [299,6; 354,5]	385,7 [343,5; 428,0]	414,1 [376,6; 451,1]
ACAAsum	первая	138,8 [119,8; 157,8]	152,1 [134,1; 170,1]	141,3 [119,9; 162,6]
	вторая	103,0 [83,3; 122,6]	114,4 [95,8; 133,0]	134,1 [112,1; 156,1]
Отношение BCAA/AAA	первая	2,92 [2,48; 3,36]	3,04 [2,47; 3,62]	3,00 [2,61; 3,41]
	вторая	3,26 [2,80; 3,71]	3,51 [2,91; 4,10]	3,10 [2,69; 3,52]

Table 5. Dynamics of amino acid levels at the study stages

Parameter	Group	Research stages		
		Baseline	Postoperative day 2	Postoperative day 5
Σ BCAA, $\mu\text{mol/L}$	First	384.8 [358.2; 411.3]	458.7 [417.8; 499.7]	417.5 [381.2; 453.8]
	Second	327.0 [299.6; 354.5]	385.7 [343.5; 428.0]	414.1 [376.6; 451.1]
Σ AAA, $\mu\text{mol/L}$	First	138.8 [119.8; 157.8]	152.1 [134.1; 170.1]	141.3 [119.9; 162.6]
	Second	103.0 [83.3; 122.6]	114.4 [95.8; 133.0]	134.1 [112.1; 156.1]
BCAA/AAA ratio	First	2.92 [2.48; 3.36]	3.04 [2.47; 3.62]	3.00 [2.61; 3.41]
	Second	3.26 [2.80; 3.71]	3.51 [2.91; 4.10]	3.10 [2.69; 3.52]

сфокусировано именно на этих показателях как на ключевых суррогатах безопасности усиления белкового компонента парентерального питания у онкохирургических пациентов.

Мы намеренно изучали наиболее часто используемые аминокислотные смеси для поддержания белкового обмена для получения ответа на вопрос: не вызовет ли усиление акцента на белковый компонент парентерального питания увеличения роста метаболических и органопатологических осложнений? Именно на этот вопрос, к сожалению, не дают ответ публикации последних лет, направленные на оценку эффективности питания [19–20].

Наибольшее внимание мы уделили группе, получавшей раствор аминокислот с сорбитолом, который при недостаточной доставке кислорода может способствовать лактат-ацидозу, особенно у пациентов с исходной печеночной дисфункцией или выраженной гипоперфузией [16, 21]. В нашем исследовании, несмотря на использование относительно высоких доз раствора с сорбитолом, значения маркеров углеводного обмена, а также показатели функции печени и почек оставались в пределах референсных интервалов и не демонстрировали клинически значимых межгрупповых различий. Обнаруженные статистические отличия (в том числе по лактату) были минимальными по абсолютной величине и не сопровождалась какими-либо проявлениями органной дисфункции, что позволяет расценивать исследованный режим применения сорбитолсодержащего раствора как метаболически безопасный в изученной популяции.

Однонаправленность биохимических, метаболических и электролитных изменений при отсутствии значимых переходов границ референсных интервалов позволяет также положительно ответить на вопрос безопасности применения аминокислотных препаратов.

Расширение показаний и всесторонняя оценка эффективности применения растворов аминокислот рассматривается как одно из важных направлений современной онкологии [22–23]. Ответы на возникающие многочисленные вопросы по эффективности применяемой схемы нутритивной поддержки предстоит дать в последующих исследованиях.

Заключение

Полученные данные показывают однонаправленные и клинически благоприятные изменения биохимических, метаболических и водно-электролитных показателей, что позволяет говорить о высоком профиле безопасности изученных аминокислотных растворов в раннем послеоперационном периоде у пациентов абдоминальной онкохирургии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. и соответствовало правилам надлежащей клинической практики (GCP). Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России (протокол № 4 от 22.06.2025) и согласован на межцентровом уровне. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with Patient Rights and Principles of Bioethics
The study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki (2013 revision) and complied with Good Clinical Practice (GCP) guidelines. The study protocol was approved by the local ethics committee of the L.G. Sokolov North-West District Research Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Protocol No. 4 dated June 22, 2025) and was endorsed at the inter-center level. All patients included in the study received treatment as part of routine clinical practice after providing written informed consent for treatment. Personal data of the patients were not used during the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ackers S. Assessing health professionals' knowledge and confidence associated with the use of parenteral nutrition. *Br J Nurs*. 2026; 35(8): 16-20.-DOI: 10.12968/bjon.2026.0138.
2. Greene W.R., Davis A.N., Hannah A. Parenteral nutrition in surgical care: When, how, and why. *Surg Clin North Am*. 2026; 106(2): 273-286.-DOI: 10.1016/j.suc.2025.12.004.
3. Durán-Poveda M., Bonavina L., Reith B., Caruso R., et al. Nutrition practices with a focus on parenteral nutrition in the context of enhanced recovery programs: An exploratory survey of gastrointestinal surgeons. *Clin Nutr*. ESPEN. 2022; 50: 138-147.-DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.06.007.
4. Heisler C., Edwards B., Collier B. Enteral and parenteral nutrition in emergency general surgery and trauma patients. *Surg Clin North Am*. 2026; 106(2): 237-248.-DOI: 10.1016/j.suc.2025.12.006.
5. Romain M., Weissman C., Abu-Tair K., et al. Patterns of parenteral nutrition use in the inpatient setting: A retrospective cohort study. *Nutr Clin Pract*. 2026; 41(2): 598-607.-DOI: 10.1002/ncp.70079.
6. Teleki B.J., Smith E.V., Freeman-Sanderson A., et al. Physiological barriers to oral intake in survivors of critical illness: A scoping review. *Nutr Clin Pract*. 2026; 41(2): 461-485.-DOI: 10.1002/ncp.11340.
7. Berlanda D., Almendral M.A., Abad M.R., et al. Cost, time, and error assessment during preparation of parenteral nutrition: Multichamber bags versus hospital-compounded bags. *J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43(4): 557-565.-DOI: 10.1002/jpen.1436.
8. Wu F.H., Chao W.C., Wang T.J., et al. First-week caloric intake and 1-year mortality in critically ill medical patients with mechanical ventilation: A retrospective study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2026; 35(2): 189-196.-DOI: 10.6133/ap-jcn.202604_35(2).0002.
9. Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017; 36(1): 11-48.-DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
10. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017; 36(1): 49-64.-DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.
11. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38(1): 48-79.-DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Периоперационная нутритивная поддержка взрослых пациентов: клинические рекомендации. М. 2021; 40. [Ministry of Health of the Russian Federation. Perioperative nutritional support of adult patients: clinical guidelines. Moscow. 2021; 40 (In Rus)].
13. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., et al. Периоперационная нутритивная поддержка. Метаболический контроль и нутритивная поддержка у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клинические рекомендации. *Анестезиология и реаниматология*. 2019; 4: 5-19.-DOI: 10.17116/anaesthesiology20190415. [Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., et al. Metabolic monitoring and nutritional support in prolonged mechanically ventilated (MV) patients. Clinical guidelines. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2019; 4: 5-19.-DOI: 10.17116/anaesthesiology20190415 (In Rus)].
14. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in liver diseases and supplementation. *Nutrition & Metabolism*. 2018; 15(1).-DOI: 10.1186/s12986-018-0271-1.
15. Plauth M., Bernal W., Dasarthy S., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019; 38(2): 485-521.-DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
16. Sun L.C., Shih Y.L., Lu C.Y., et al. Randomized, controlled study of branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. *Am Surg*. 2008; 74(3): 237-242.
17. De Troy E., Gunst J., Wouters P.J., et al. Impact of tight blood glucose control on atrial fibrillation in critically ill patients receiving early parenteral nutrition: an individual patient data meta-analysis of two large randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg*. 2026; 21(1).-DOI: 10.1186/s13019-026-04066-0.
18. Kang G., Cheah M.C.C., Yen P.B., et al. Parenteral nutrition-related complications in older patients with acute intes-

- tinal failure: A descriptive cohort study. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2024; 48(2): 174-183.-DOI: 10.1002/jpen.2578.
19. Weimann A., Braga M., Carli F., et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017; 36(3): 623–650.-DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
 20. Luo X., You Y.X., Wang X.W., et al. The clinical application of parenteral nutrition with Omega-3 fatty acids in patients after gastrectomy: a retrospective cohort study and cost-effectiveness analysis. *Lipids Health Dis.* 2026; 25: 140.-DOI: 10.1186/s12944-026-02949-8.
 21. Koretz R.L., Avenell A., Lipman T.O. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 5.-DOI: 10.1002/14651858.CD008344.pub2.
 22. Zhang Y., Gu Y., Guo T., et al. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2012; 22(2): e87–e95.-DOI: 10.1016/j.suronc.2012.01.002.
 23. Bond A., Harrison S., Lal S., Gerber L. Development of a computational recommendation system for parenteral nutrition prescription: An algorithm study. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2026; 50(3): 359-365.-DOI: 10.1002/jpen.70053.

Поступила в редакцию / Received / 22.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 04.06.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 10.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Юрьевич Яковлев / Aleksei Yu. Yakovlev / ORCID ID: 0000-0002-4616-5711; eLibrary SPIN: 9379-6541.

Ионас Стасио Симутис / Jonas S. Simutis / ORCID ID: 0000-0002-2537-0142; eLibrary SPIN: 3619-2048.

Юрий Викторович Леваднєв / Yuriy V. Levadnev / ORCID ID: 0000-0003-4087-9462 .

Мария Александровна Савельева / Maria A. Savelyeva / ORCID ID: 0009-0008-5667-115X ; eLibrary SPIN 9935-5416.

Кристина Сергеевна Блицын / Kristina S. Blitsõn / ORCID ID: 0000-0002-2347-0123.

Роман Сергеевич Перфильев / Roman S. Perfilev / ORCID ID: 0000-0002-7059-7493.

Марина Витальевна Дудорова / Marina V. Dudorova / ORCID ID: 0009-0006-9195-0045.

Ольга Александровна Попова / Olga A. Popova / ORCID ID: 0000-0003-2933-5632.





© Д.В. Пасынков^{1,2,3}, М.А. Михальцова^{1,2}, Е.А. Петров^{1,2}, О.В. Бусыгина^{1,2},
 Е.А. Романычева^{1,2}, С.Н. Меринов^{1,2}

Моделирование вероятности рака молочной железы с учетом традиционных факторов риска и непрерывной оценки маммографической плотности паренхимы

¹Государственное бюджетное учреждение Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Йошкар-Ола, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Йошкар-Ола, Российская Федерация

³Казанская государственная медицинская академия — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация

© Dmitry V. Pasyunkov^{1,2,3}, Marina A. Mikhaltsova^{1,2}, Evgeny A. Petrov^{1,2}, Olga V. Busygina^{1,2},
 Ekaterina A. Romanycheva^{1,2}, Sergey N. Merinov^{1,2}

Modeling Approaches for Estimating Breast Cancer Probability Using Conventional Risk Factors and Continuous Assessment of Mammographic Parenchymal Density

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Yoshkar-Ola, the Russian Federation

²Mari State University, Yoshkar-Ola, the Russian Federation

³Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Kazan, the Russian Federation

Введение. Используемые в настоящее время модели риска рака молочной железы (РМЖ) характеризуются невысокой прогностической ценностью.

Цель. Разработать многофакторные модели вероятности РМЖ, учитывающие как традиционные факторы его риска, так и количественный показатель маммографической плотности, и оценить их точность.

Материалы и методы. В исследование было включено 82 пациентки с гистологически верифицированным РМЖ и 269 женщин, не страдавших данной патологией. У всех пациенток выполнялась регистрация традиционных факторов риска РМЖ, а также оценивалась маммографическая плотность паренхимы и ее среднегодовое изменение. С целью классификации использовали бинарную логистическую регрессию, линейный дискриминантный анализ, иерархический кластерный анализ и анализ решающих деревьев.

Результаты. При корреляционном анализе были продемонстрированы слабые корреляции факторов риска РМЖ с фактом его наличия ($r^2 = 0,060-0,367$). Единственным исключением явилась корреляция средней силы ($r^2 = 0,609$) в анализе зависимости вероятности РМЖ от присутствия в анамнезе биопсий молочной железы. В отсутствие динамики маммографической плотности наилучшие результаты продемонстрировала модель бинарной логистической регрессии (для всей выборки: чувствительность — 67,50 %, специфичность — 94,42 %; для пациенток с плотностью паренхимы АСР А-В — 75,86 и 92,42 %, с плотностью паренхимы АСР С-Д — 80,56 и 89,26 % соответственно). При динамике маммографической плотности чувстви-

Introduction. Currently available breast cancer (BC) risk models demonstrate limited prognostic value.

Aim. To develop multiparametric BC probability models incorporating both conventional risk factors and a quantitative measure of mammographic density, and to assess their accuracy.

Materials and Methods. The study included 82 women with histologically confirmed BC and 269 women without BC. In all participants, conventional BC risk factors were recorded, and mammographic parenchymal density along with its mean annual change was assessed. Classification models were developed using binary logistic regression, linear discriminant analysis, hierarchical cluster analysis, and decision tree analysis.

Results. Correlation analysis revealed weak correlations between BC risk factors and the presence of disease ($r^2 = 0.060-0.367$) in most cases. The only exception was a moderate correlation ($r^2 = 0.609$) between a history of breast biopsy and BC probability. When mammographic density change was not accounted for, the binary logistic regression model yielded the best performance: for the entire sample, sensitivity was 67.50 % and specificity was 94.42 %. For patients with ACR A–B breast density, these values were 75.86 and 92.42 %, respectively; for patients with ACR C–D density, 80.56 and 89.26 %, respectively. When mammographic density change was incorporated, the sensitivity and specificity of the binary logistic regression model increased to 81.82 and

ность и специфичность модели бинарной логистической регрессии возрастали в полной выборке до 81,82 и 97,62 % соответственно, для пациенток с ACR A-B и ACR C-D — до 100,00 и 100,00 % соответственно.

Выводы. Комбинирование показателя маммографической плотности и его изменения с традиционными факторами риска РМЖ в модели бинарной логистической регрессии обеспечивают высокую точность прогнозирования (88,40–100,00 %) данного исхода.

Ключевые слова: рак молочной железы; риск; бинарная логистическая регрессия, линейный дискриминантный анализ; иерархический кластерный анализ; решающие деревья

Для цитирования: Пасынков Д.В., Михальцова М.А., Петров Е.А., Бусыгина О.В., Романычева Е.А., Меринов С.Н. Моделирование вероятности рака молочной железы с учетом традиционных факторов риска и непрерывной оценки маммографической плотности паренхимы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 809–820.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2605

✉ Контакты: Пасынков Дмитрий Валерьевич, passynkov@mail.ru

Введение

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом злокачественных новообразований среди женщин в 157 из 185 стран мира и стал причиной 670 000 смертей во всем мире в 2022 г. [1].

В настоящее время «золотым стандартом» скрининга РМЖ является маммография [2]. Было показано, что регулярный маммографический скрининг, начинаемый в возрасте 40 лет, обеспечивает снижение риска смерти от РМЖ минимум на 19 % по сравнению с его отсутствием [3], однако плотная ткань молочной железы (МЖ) приводит к снижению чувствительности маммографии [4]. В то же время у женщин, имеющих категорию плотности паренхимы МЖ D, согласно классификации Американской коллегии специалистов в области лучевой диагностики (American College of Radiology — ACR), риск РМЖ увеличивается до шести раз по сравнению с женщинами с категорией А [5]. Это требует дополнения маммографии другими исследованиями в рамках программ углубленного скрининга у пациенток группы повышенного риска.

Статистическая модель Гейла для женщин европеоидной расы имеет чувствительность и специфичность 0,63 (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,27–0,89) и 0,91 (95 % ДИ: 0,87–0,94) соответственно (модель Гейла 1) и 0,35 (95 %-ный ДИ: 0,17–0,59) и 0,86 (95 %-ный ДИ: 0,76–0,92) соответственно (модель Гейла 2) [6]. Модель Тайлер — Кузика, которая учитывает также категорию маммографической плотности ACR, имеет чувствительность 66,00 % и специфичность 86,92 % [7]. Таким образом, ни одна из моделей не является достаточно точной [8].

97,62 %, respectively, for the entire sample, and reached 100.00 and 100.00 % for both ACR A–B and ACR C–D subgroups.

Conclusion. Combining mammographic density and its mean annual change with conventional BC risk factors within a binary logistic regression model provides high predictive accuracy (88.40–100.00 %).

Keywords: breast cancer; risk; binary logistic regression; linear discriminant analysis; hierarchical cluster analysis; decision trees

For Citation: Dmitry V. Pasynkov, Marina A. Mikhaltsova, Evgeny A. Petrov, Olga V. Busygina, Ekaterina A. Romanycheva, Sergey N. Merinov. Modeling approaches for estimating breast cancer probability using conventional risk factors and continuous assessment of mammographic parenchymal density. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 809–820.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2605

Ранее нами был предложен непрерывный количественный показатель маммографической плотности паренхимы МЖ (V1), и было показано, что его низкие значения позволяют выделить группу низкой вероятности РМЖ. Напротив, пациентки в постменопаузе, имеющие высокие значения V1, составляют группу повышенного риска РМЖ (относительный риск [ОР] = 1,86; 95 %-ный ДИ: 1,27–2,74) [9]. Цель — разработать оптимальные многофакторные модели вероятности РМЖ, учитывающие как традиционные факторы его риска, так и количественный непрерывный показатель маммографической плотности и его среднегодовое изменение, а также оценить их точность.

Материалы и методы

В исследование были включены 82 пациентки с гистологически верифицированным РМЖ и 269 женщин, не страдавших данной патологией. Верификацию отсутствия РМЖ осуществляли посредством минимум трехлетнего наблюдения.

Анамнез и клиническое обследование. У всех пациенток выполнялся сбор анамнеза и объективное обследование с регистрацией следующих бинарных переменных (0 — нет, 1 — есть): 1) наличие РМЖ, рака яичников у родственников 1-й линии (CaR); 2) наличие мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* (*BRCA*); 3) менархе до 12 лет (Men); 4) отсутствие родов в анамнезе (Null); 5) первая беременность, завершившаяся родами, старше 30 лет (Del); 6) менопауза после 50 лет (LateMen); 7) ожирение в постменопаузе (Obes); 8) заместительная гормональная терапия в постменопаузе (HRT); 9) пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни (Prol); 10) сахарный диабет в течение > 10 лет (DM); 11) экспозиция ионизирующему излучению (Rad); 12)

рак яичника, РМЖ *in situ*, рак эндометрия, рак толстой кишки в личном анамнезе (Ca); 13) биопсии МЖ в личном анамнезе (Sur). Всем пациенткам измеряли рост и массу тела.

Маммография. Маммографию выполняли на системе Siemens Mammomat Fusion (Германия) по стандартной методике. Степень плотности паренхимы МЖ на полученных изображениях оценивали как согласно классификации ACR, так и количественно, по методике, описанной нами ранее, с определением значений показателя V1 [9].

Затем, при наличии архивных маммограмм, полученных не ранее чем за один год до текущих, рассчитывали значения среднегодового изменения V1 ($\Delta V1$) по следующей формуле:

$$\Delta V1 = \frac{V1e - V1b}{e - b},$$

где: $\Delta V1$ — среднегодовое изменение значений V1; V1e — значения V1 в конце интервала оценки (в год e); V1b — значения V1 в начале интервала оценки (в год b); e — год конца интервала оценки; b — год начала интервала оценки.

В результате отрицательные значения $\Delta V1$ соответствовали повышению рентгеновской плотности паренхимы МЖ, нулевые — отсутствию динамики; положительные — снижению рентгеновской плотности паренхимы МЖ.

Статистическая обработка. Оценку нормальности распределения выборок проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В качестве параметров описательной статистики для нормально распределенных непрерывных показателей рассчитывали среднее арифметическое (стандартное отклонение), для ненормально распределенных — медиану и размах вариации.

Статистическая значимость различия средних значений показателей в двух группах при нормальном распределении показателей оценивалась путем использования критерия Стьюдента, между тремя или более группами — путем однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При ненормальном распределении сравниваемых переменных использовали критерий Уилкоксона. Оценку статистической значимости различия долей производили с помощью критерия хи-квадрат. Оценку корреляций для нормально распределенных выборок выполняли с использованием коэффициента Пирсона, ненормально — коэффициентов Спирмена или Кендалла. С целью бинарной классификации использовали бинарную логистическую регрессию, линейный дискриминантный анализ, иерархический кластерный анализ и анализ решающих деревьев. Рассчитывали модели в отсутствие информации о $\Delta V1$ и при ее наличии. Статистическую значи-

мость констатировали при получении значений $p < 0,05$. Все статистические анализы выполнялись с использованием программного пакета SPSS версии 13.0.

Результаты

Исходные характеристики пациенток обеих групп приведены в табл. 1. Обе группы были сбалансированы по исходным антропометрическим характеристикам, однако отмечался очевидный дисбаланс в виде выраженного (до 25 %) повышения частоты отдельных факторов риска у пациенток с РМЖ.

Корреляция характеристик пациенток с исходом (РМЖ). При корреляционном анализе в большинстве случаев были продемонстрированы слабые корреляции факторов риска РМЖ с фактом его наличия ($r^2 = 0,060-0,367$). Единственным значимым исключением явилась корреляция средней силы ($r^2 = 0,609$), продемонстрированная в анализе зависимости вероятности РМЖ от наличия в анамнезе биопсий МЖ. Кроме того, большинство показателей слабо коррелировали между собой, что позволяет их включить в многофакторную модель.

Моделирование риска РМЖ. Все модели рассчитывались в четырех вариантах: 1) для наличия данных о динамике маммографической плотности и их отсутствия (эти модели отличались наличием соответствующего регрессора); 2) для всей выборки и только для пациенток, имевших низкую (ACR A-B) или высокую (ACR C-D) маммографическую плотность паренхимы МЖ.

Моделирование в отсутствие данных о динамике маммографической плотности для всей выборки. В целом бинарная логистическая регрессия, линейный дискриминантный анализ и решающие деревья продемонстрировали аналогичную точность (чувствительность — 67,50–69,32, специфичность — 91,41–94,42 %) при высокой прогностической ценности отрицательного результата (прогноза отсутствия РМЖ; 91 %).

С целью повышения точности прогнозирования затем была выполнена попытка дополнительной стратификации по категории степени плотности паренхимы ACR, и были рассчитаны уравнения классификации для неплотной (ACR A-B) и плотной (ACR C-D) паренхимы.

Результаты классификации различными методами приведены для неплотной паренхимы в табл. 2. В данной ситуации при сопоставимости общей точности прогнозирования модель бинарной логической регрессии обеспечила более высокие значения чувствительности (75,86 против 67,64 % — для линейного дискриминантного анализа).

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток

Характеристика	PMЖ	Без PMЖ	p
Возраст (среднее $\pm$ SD), годы	60,71 $\pm$ 11,204	58,10 $\pm$ 11,560	0,079
Степень плотности ACR, %			0,538
A	18,2	5,2	
B	23,4	42,8	
C	55,8	42,8	
D	2,6	9,3	
V1 (среднее $\pm$ SD)	0,349 $\pm$ 0,0620	0,336 $\pm$ 0,0437	0,032
Δ V1 (среднее $\pm$ SD)	0,0214 $\pm$ 0,03582	-0,0069 $\pm$ 0,01574	0,005
Рост (среднее $\pm$ SD), см	160,94 $\pm$ 7,542	160,92 $\pm$ 6,675	0,988
Масса тела (среднее $\pm$ SD), кг	70,53 $\pm$ 14,866	71,17 $\pm$ 14,229	0,733
Наличие PMЖ, рака яичников у родственников 1-й линии			0,503
Да	15,6 %	12,6 %	
Нет	84,4 %	87,4 %	
Наличие мутаций в генах <i>BRCA1/BRCA2</i>			0,008
Да	2,6 %	—	
Нет	97,4 %	100 %	
Менархе до 12 лет			0,820
Да	24,7 %	23,4 %	
Нет	75,3 %	76,6 %	
Отсутствие родов в анамнезе			0,523
Да	—	0,4 %	
Нет	100 %	99,6 %	
Первая беременность, завершившая родами, старше 30 лет			0,021
Да	15,6 %	7,1 %	
Нет	84,4 %	92,9 %	
Менопауза после 50 лет*			0,298
Да	40,3 %	33,8 %	
Нет	59,7 %	66,2 %	
Ожирение в постменопаузе*			0,648
Да	37,9 %	35,1 %	
Нет	62,1 %	64,9 %	
Гормональная заместительная терапия в постменопаузе*			0,097
Да	5,9 %	1,3 %	
Нет	94,1 %	98,7 %	
Пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни			0,407
Да	29,9 %	4,4 %	
Нет	70,1 %	95,4 %	
Биопсии МЖ			< 0,001
Да	29,9	8,9 %	
Нет	70,1	91,1 %	
Рак яичника, PMЖ <i>in situ</i> , рак эндометрия, рак толстой кишки в личном анамнезе			0,001
Да	4,5 %	1,3 %	
Нет	95,5 %	98,7 %	
Сахарный диабет > 10 лет			0,474
Да	9,1 %	6,7 %	
Нет	90,9 %	93,3 %	
Экспозиция ионизирующему излучению			0,008
Да	2,6 %	—	
Нет	97,4 %	100 %	

*Проценты приведены из расчета на количество пациенток, достигших менопаузы.

Table 1. Baseline patient characteristics

Characteristic	Breast cancer	No breast cancer	p
Age (mean $\pm$ SD), years	60.71 $\pm$ 11.204	58.10 $\pm$ 11.560	0.079
ACR density grade, %			0.538
A	18.2	5.2	
B	23.4	42.8	
C	55.8	42.8	
D	2.6	9.3	
V1 (mean $\pm$ SD)	0.349 $\pm$ 0.0620	0.336 $\pm$ 0.0437	0.032
Δ V1 (mean $\pm$ SD)	0.0214 $\pm$ 0.03582	-0.0069 $\pm$ 0.01574	0.005
Height (mean $\pm$ SD), cm	160.94 $\pm$ 7.542	160.92 $\pm$ 6.675	0.988
Weight (mean $\pm$ SD), kg	70.53 $\pm$ 14.866	71.17 $\pm$ 14.229	0.733
Breast or ovarian cancer in first-degree relatives			0.503
Yes	15.6 %	12.6 %	
No	84.4 %	87.4 %	
BRCA1/BRCA2 mutations			0.008
Yes	2.6 %	—	
No	97.4 %	100 %	
Menarche before age 12			0.820
Yes	24.7 %	23.4 %	
No	75.3 %	76.6 %	
Nulliparity			0.523
Yes	—	0.4 %	
No	100 %	99.6 %	
First delivery after age 30			0.021
Yes	15.6 %	7.1 %	
No	84.4 %	92.9 %	
Menopause after age 50*			0.298
Yes	40.3 %	33.8 %	
No	59.7 %	66.2 %	
Postmenopausal obesity*			0.648
Yes	37.9 %	35.1 %	
No	62.1 %	64.9 %	
Postmenopausal hormone replacement therapy*			0.097
Yes	5.9 %	1.3 %	
No	94.1 %	98.7 %	
Proliferative fibrocystic disease			0.407
Yes	29.9 %	4.4 %	
No	70.1 %	95.4 %	
Breast biopsy			< 0.001
Yes	29.9	8.9 %	
No	70.1	91.1 %	
Personal history of ovarian cancer, breast carcinoma in situ, endometrial or colon cancer			0.001
Yes	4.5 %	1.3 %	
No	95.5 %	98.7 %	
Diabetes duration > 10 years			0.474
Yes	9.1 %	6.7 %	
No	90.9 %	93.3 %	
Radiation exposure			0.008
Yes	2.6 %	—	
No	97.4 %	100 %	

*Percentages calculated based on the number of postmenopausal patients.

Таблица 2. Результаты классификации вероятности РМЖ для неплотной (ACR A-B) паренхимы МЖ в отсутствие данных о динамике маммографической плотности различными методами*

Бинарная логистическая регрессия $p = 1 / (1 + e^{-(0,016 \text{ Age} + 24,306 \text{ BRCA} - 0,615 \text{ CaR} + 0,047 \text{ Men} - 18,938 \text{ Null} + 0,347 \text{ Del} - 0,383 \text{ LateMen} - 0,067 \text{ Obes} - 17,973 \text{ HRT} - 0,818 \text{ Prol} - 0,229 \text{ DM} + 20,990 \text{ Rad} - 0,717 \text{ Ca} + 3,487 \text{ Sur} - 0,007 \text{ BMI} + 10,206 \text{ V1} - 6,056)})$				
	Нет РМЖ, n (% в столбце)	РМЖ, n (% в столбце)	Параметр	Значение
Нет РМЖ	122 (92,42 %)	7 (24,14 %)	Чувствительность	75,86 %
РМЖ	10 (7,58 %)	22 (75,86 %)	Специфичность	92,42 %
			Точность	89,40 %
			Прогностичность позитивного результата (PPV)	68,75 %
			Прогностичность негативного результата (NPV)	94,57 %
Линейный дискриминантный анализ $d = 0,124 \text{ Age} + 0,393 \text{ BRCA} - 0,095 \text{ CaR} + 0,043 \text{ Men} - 0,051 \text{ Null} + 0,052 \text{ Del} - 0,161 \text{ LateMen} - 0,058 \text{ Obes} + 0,005 \text{ HRT} - 0,221 \text{ Prol} - 0,059 \text{ DM} + 0,175 \text{ Rad} - 0,275 \text{ Ca} + 0,956 \text{ Sur} - 0,032 \text{ BMI} + 0,206 \text{ V1}$				
	Нет РМЖ, n (% в столбце)	РМЖ, n (% в столбце)	Параметр	Значение
Нет РМЖ	118 (92,91 %)	11 (32,35 %)	Чувствительность	67,64 %
РМЖ	9 (7,09 %)	23 (67,65 %)	Специфичность	92,91 %
			Точность	87,60 %
			Прогностичность позитивного результата (PPV)	71,88 %
			Прогностичность негативного результата (NPV)	91,47 %

*Данные для иерархического кластерного анализа и решающих деревьев не представлены ввиду низкой общей точности (не более 65 %) и чувствительности (не более 25 %).

Table 2. Breast cancer probability classification for patients with non-dense (ACR A–B) breast parenchyma without data on mammographic density change*

Binary logistic regression $p = 1 / (1 + e^{-(0,016 \text{ Age} + 24,306 \text{ BRCA} - 0,615 \text{ CaR} + 0,047 \text{ Men} - 18,938 \text{ Null} + 0,347 \text{ Del} - 0,383 \text{ LateMen} - 0,067 \text{ Obes} - 17,973 \text{ HRT} - 0,818 \text{ Prol} - 0,229 \text{ DM} + 20,990 \text{ Rad} - 0,717 \text{ Ca} + 3,487 \text{ Sur} - 0,007 \text{ BMI} + 10,206 \text{ V1} - 6,056)})$				
	No breast cancer, n (%)	Breast cancer, n (%)	Parameter	Value
No breast cancer	122 (92.42 %)	7 (24.14 %)	Sensitivity	75.86 %
Breast cancer	10 (7.58 %)	22 (75.86 %)	Specificity	92.42 %
			Accuracy	89.40 %
			Positive predictive value (PPV)	68.75 %
			Negative predictive value (NPV)	94.57 %
Linear discriminant analysis $d = 0,124 \text{ Age} + 0,393 \text{ BRCA} - 0,095 \text{ CaR} + 0,043 \text{ Men} - 0,051 \text{ Null} + 0,052 \text{ Del} - 0,161 \text{ LateMen} - 0,058 \text{ Obes} + 0,005 \text{ HRT} - 0,221 \text{ Prol} - 0,059 \text{ DM} + 0,175 \text{ Rad} - 0,275 \text{ Ca} + 0,956 \text{ Sur} - 0,032 \text{ BMI} + 0,206 \text{ V1}$				
	No breast cancer, n (%)	Breast cancer, n (%)	Parameter	Value
No breast cancer	118 (92.91 %)	11 (32.35 %)	Sensitivity	67.64 %
Breast cancer	9 (7.09 %)	23 (67.65 %)	Specificity	92.91 %
			Accuracy	87.60 %
			Positive predictive value (PPV)	71.88 %
			Negative predictive value (NPV)	91.47 %

*Data for hierarchical cluster analysis and decision tree models are not presented due to low overall accuracy ($\leq 65\%$) and sensitivity ($\leq 25\%$).

Результаты классификации для плотной паренхимы различными методами приведены в табл. 3. В данной ситуации при сопоставимости общей точности прогнозирования модель бинарной логической регрессии обеспечила более высокие значения чувствительности (80,56 против

69,57 % — для линейного дискриминантного анализа).

Моделирование при наличии данных о динамике маммографической плотности для всей выборки. Дополнение модели среднегодовым изменением V1 позволило повысить чувстви-

тельность и специфичность рассчитанной модели логистической регрессии до 81,82 и 97,62 % соответственно. Затем также была осуществлена попытка стратификации модели по категории плотности паренхимы МЖ ACR.

Результаты классификации различными методами приведены для неплотной паренхимы в табл. 4. В данной ситуации наилучшие результаты также обеспечивала модель бинарной логистической регрессии.

Результаты классификации различными методами приведены для плотной паренхимы в

табл. 5. В данной ситуации наилучшие результаты также обеспечивала модель бинарной логистической регрессии.

Обсуждение

Разработанные нами модели основаны на комбинировании более точной оценки маммографической плотности паренхимы МЖ, нежели обеспечивает классификация ACR, с известными факторами риска РМЖ, исходя из следующих соображений.

Таблица 3. Результаты классификации вероятности РМЖ для плотной (ACR C-D) паренхимы МЖ в отсутствие данных о динамике маммографической плотности различными методами*

Бинарная логистическая регрессия $p = 1 / (1 + e^{-(0,084 \text{ Age} + 20,895 \text{ BRCA} + 0,454 \text{ CaR} + 0,627 \text{ Men} + 0,928 \text{ Del} - 0,17 \text{ LateMen} + 0,018 \text{ Obes} - 2,011 \text{ HRT} - 1,611 \text{ Prol} - 0,253 \text{ DM} + 19,376 \text{ Rad} - 18,324 \text{ Ca} + 4,213 \text{ Sur} + 0,054 \text{ BMI} + 6,532 \text{ V1} - 10,663)})$				
	Нет РМЖ, n (% в столбце)	РМЖ, n (% в столбце)	Параметр	Значение
Нет РМЖ	133 (89,26 %)	7 (19,44 %)	Чувствительность	80,56 %
РМЖ	16 (10,74 %)	29 (80,56 %)	Специфичность	89,26 %
			Точность	87,57 %
			PPV	64,44 %
			NPV	95,00 %
Линейный дискриминантный анализ $d = 0,041 \text{ Age} + 1,807 \text{ BRCA} - 0,037 \text{ CaR} + 0,1 \text{ Men} + 0,598 \text{ Del} - 0,81 \text{ LateMen} - 0,06 \text{ Obes} - 0,602 \text{ HRT} - 0,495 \text{ Prol} - 0,154 \text{ DM} + 1,295 \text{ Rad} - 0,168 \text{ Ca} + 2,777 \text{ Sur} + 0,012 \text{ Height} + 0,008 \text{ Weight} + 2,966 \text{ V1} - 6,205$				
	Нет РМЖ, n (% в столбце)	РМЖ, n (% в столбце)	Параметр	Значение
Нет РМЖ	126 (90,65 %)	14 (30,43 %)	Чувствительность	69,57 %
РМЖ	13 (9,35 %)	32 (69,57 %)	Специфичность	90,65 %
			Точность	85,40 %
			PPV	71,11 %
			NPV	90,00 %

*См. примечание к табл. 2.

Table 3. Breast cancer probability classification for patients with dense (ACR C–D) breast parenchyma without data on mammographic density change*

Binary logistic regression $p = 1 / (1 + e^{-(0,084 \text{ Age} + 20,895 \text{ BRCA} + 0,454 \text{ CaR} + 0,627 \text{ Men} + 0,928 \text{ Del} - 0,17 \text{ LateMen} + 0,018 \text{ Obes} - 2,011 \text{ HRT} - 1,611 \text{ Prol} - 0,253 \text{ DM} + 19,376 \text{ Rad} - 18,324 \text{ Ca} + 4,213 \text{ Sur} + 0,054 \text{ BMI} + 6,532 \text{ V1} - 10,663)})$				
	No breast cancer, n (%)	Breast cancer, n (%)	Parameter	Value
No breast cancer	133 (89.26 %)	7 (19.44 %)	Sensitivity	80.56 %
Breast cancer	16 (10.74 %)	29 (80.56 %)	Specificity	89.26 %
			Accuracy	87.57 %
			PPV	64.44 %
			NPV	95.00 %
Linear discriminant analysis $d = 0.041 \text{ Age} + 1.807 \text{ BRCA} - 0.037 \text{ CaR} + 0.1 \text{ Men} + 0.598 \text{ Del} - 0.81 \text{ LateMen} - 0.06 \text{ Obes} - 0.602 \text{ HRT} - 0.495 \text{ Prol} - 0.154 \text{ DM} + 1.295 \text{ Rad} - 0.168 \text{ Ca} + 2.777 \text{ Sur} + 0.012 \text{ Height} + 0.008 \text{ Weight} + 2.966 \text{ V1} - 6.205$				
	No breast cancer, n (%)	Breast cancer, n (%)	Parameter	Value
No breast cancer	126 (90.65 %)	14 (30.43 %)	Sensitivity	69.57 %
Breast cancer	13 (9.35 %)	32 (69.57 %)	Specificity	90.65 %
			Accuracy	85.40 %
			PPV	71.11 %
			NPV	90.00 %

*See the footnote to tab. 2.

Таблица 4. Результаты классификации вероятности РМЖ для неплотной (ACR A-B) паренхимы МЖ при наличии данных о динамике маммографической плотности различными методами*

Бинарная логистическая регрессия $p = 1 / (1 + e^{-(1.988 \text{ Age} + 41.902 \text{ CaR} + 54.233 \text{ Men} - 74.097 \text{ Del} - 7.888 \text{ LateMen} - 75.386 \text{ Obes} - 178.483 \text{ HRT} - 5.61 \text{ Prol} + 103.872 \text{ DM} - 52.756 \text{ Rad} - 21.613 \text{ Ca} + 94.446 \text{ Sur} + 6.709 \text{ BMI} - 157.156 \text{ V1} - 2165.314 \text{ DV1} - 128.466)})$				
	Нет РМЖ, n (% в столбце)	РМЖ, n (% в столбце)	Параметр	Значение
Нет РМЖ	46 (100,00 %)	0 (0,00 %)	Чувствительность	100,00 %
РМЖ	0 (0,00 %)	10 (100,00 %)	Специфичность	100,00 %
			Точность	100,00 %
			PPV	100,00 %
			NPV	100,00 %
Линейный дискриминантный анализ $d = -0,027 \text{ Age} + 0,118 \text{ CaR} + 0,351 \text{ Men} + 0,356 \text{ Del} - 0,259 \text{ LateMen} - 0,217 \text{ Obes} + 0,092 \text{ HRT} - 0,210 \text{ Prol} + 0,327 \text{ DM} - 0,376 \text{ Ca} + 0,295 \text{ Rad} + 0,909 \text{ Sur} + 0,317 \text{ BMI} - 0,104 \text{ V1} - 0,475 \text{ DV1}$				
	Нет РМЖ, n (% в столбце)	РМЖ, n (% в столбце)	Параметр	Значение
Нет РМЖ	40 (100,00 %)	6 (28,50 %)	Чувствительность	100,00 %
РМЖ	0 (0,00 %)	10 (62,50 %)	Специфичность	86,96 %
			Точность	89,29 %
			PPV	62,50 %
			NPV	100,00 %

*См. примечание к табл. 2.

Table 4. Breast cancer probability classification for patients with non-dense (ACR A–B) breast parenchyma with data on mammographic density change*

Binary logistic regression $p = 1 / (1 + e^{-(1.988 \text{ Age} + 41.902 \text{ CaR} + 54.233 \text{ Men} - 74.097 \text{ Del} - 7.888 \text{ LateMen} - 75.386 \text{ Obes} - 178.483 \text{ HRT} - 5.61 \text{ Prol} + 103.872 \text{ DM} - 52.756 \text{ Rad} - 21.613 \text{ Ca} + 94.446 \text{ Sur} + 6.709 \text{ BMI} - 157.156 \text{ V1} - 2165.314 \text{ DV1} - 128.466)})$				
	No breast cancer, n (%)	Breast cancer, n (%)	Parameter	Value
No breast cancer	46 (100.00 %)	0 (0.00 %)	Sensitivity	100.00 %
Breast cancer	0 (0.00 %)	10 (100.00 %)	Specificity	100.00 %
			Accuracy	100.00 %
			PPV	100.00 %
			NPV	100.00 %
Linear discriminant analysis $d = -0.027 \text{ Age} + 0.118 \text{ CaR} + 0.351 \text{ Men} + 0.356 \text{ Del} - 0.259 \text{ LateMen} - 0.217 \text{ Obes} + 0.092 \text{ HRT} - 0.210 \text{ Prol} + 0.327 \text{ DM} - 0.376 \text{ Ca} + 0.295 \text{ Rad} + 0.909 \text{ Sur} + 0.317 \text{ BMI} - 0.104 \text{ V1} - 0.475 \text{ DV1}$				
	No breast cancer, n (%)	Breast cancer, n (%)	Parameter	Value
No breast cancer	40 (100.00 %)	6 (28.50 %)	Sensitivity	100.00 %
Breast cancer	0 (0.00 %)	10 (62.50 %)	Specificity	86.96 %
			Accuracy	89.29 %
			PPV	62.50 %
			NPV	100.00 %

*See the footnote to tab. 2.

Хорошо известно, что одним из решающих факторов риска возникновения РМЖ после пола является возраст [10]. Заболеваемость РМЖ заметно увеличивается с возрастом и достигает своего пика в возрасте наступления менопаузы, а затем постепенно уменьшается или остается постоянным [11].

Было показано, что от 5 до 10 % случаев РМЖ могут быть обусловлены генетическими мутациями и отягощенной наследственностью, а от 20 до 30 % случаев заболевания возникают в

результате внешних воздействий [12]. Примерно 20 % случаев наследственного РМЖ развивается из-за мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу [13], риск РМЖ у их носительниц в течение 70 лет жизни составляет 65 % (95 %-ный ДИ: 44–78 %) для *BRCA1* и 45 % (95 % ДИ: 31–56 %) для *BRCA2* [14].

У женщин, имеющих отягощенный семейный анамнез по РМЖ (РМЖ у родственников первой линии — матери, сестер), риск развития дан-

ной опухоли увеличивается в два-четыре раза [15]. Кроме того, по результатам исследования «случай-контроль», наличие РМЖ в семейном анамнезе ассоциировано с двукратным увеличением риска развития контралатерального РМЖ (ОР = 2,1; 95 %-ный ДИ: 1,4–3,0) [16].

Согласно результатам другого исследования «случай-контроль», более молодой (12 лет) возраст наступления менархе увеличивает риск развития РМЖ в два раза (отношение шансов [ОШ]: 2,83; 95 %-ный ДИ: 1,02–7,86). Также в

аналогичном исследовании «случай-контроль» была подтверждена связь между поздним возрастом наступления менопаузы и риском развития РМЖ (ОШ = 2,43; 95 %-ный ДИ: 1,2–4,9) [10].

На основании 67 исследований был сделан вывод о том, что отсутствие родов в анамнезе увеличивает риск развития РМЖ на 16 % (ОР для нерожавших женщин по сравнению с рожавшими — 1,16 (95 % ДИ: 1,03, 1,31; $p < 0,001$) [17]. Также было показано, что более молодой

Таблица 5. Результаты классификации вероятности РМЖ для плотной (ACR C-D) паренхимы МЖ при наличии данных о динамике маммографической плотности различными методами*

Бинарная логистическая регрессия $p = 1 / (1 + e^{-(1.927 \text{ Age} + 123.059 \text{ BRCA} - 31.049 \text{ CaR} + 43.857 \text{ Men} - 17.260 \text{ Del} + 4.986 \text{ LateMen} + 79.383 \text{ Obes} - 62.881 \text{ HRT} - 19.403 \text{ Prol} + 23.412 \text{ DM} - 40.812 \text{ Ca} + 116.754 \text{ Sur} - 11.108 \text{ BMI} - 171.229 \text{ V1} + 1152.550 \text{ DV1} + 366.893)})$				
	Нет РМЖ, n (% в столбце)	РМЖ, n (% в столбце)	Параметр	Значение
Нет РМЖ	41 (100,00 %)	0 (0,00 %)	Чувствительность	100,00 %
РМЖ	0 (0,00 %)	11 (100,00 %)	Специфичность	100,00 %
			Точность	100,00 %
			PPV	100,00 %
			NPV	100,00 %
Линейный дискриминантный анализ $d = -0.004 \text{ Age} + 2.865 \text{ BRCA} - 1.154 \text{ CaR} + 0.586 \text{ Men} - 0.030 \text{ Del} - 0.517 \text{ LateMen} - 0.087 \text{ Obes} + 0.152 \text{ HRT} - 0.242 \text{ Prol} + 0.179 \text{ DM} - 0.045 \text{ Ca} + 4.727 \text{ Sur} - 0.037 \text{ BMI} + 1.282 \text{ V1} + 7.618 \text{ DV1} - 0.329$				
	Нет РМЖ, n (% в столбце)	РМЖ, n (% в столбце)	Параметр	Значение
Нет РМЖ	38 (100,00 %)	2 (15,38 %)	Чувствительность	84,62 %
РМЖ	0 (0,00 %)	11 (84,62 %)	Специфичность	100,00 %
			Точность	96,10 %
			PPV	100,00 %
			NPV	95,00 %

*См. примечание к табл. 2.

Table 5. Breast cancer probability classification for patients with dense (ACR C-D) breast parenchyma with data on mammographic density change*

Binary logistic regression $p = 1 / (1 + e^{-(1.927 \text{ Age} + 123.059 \text{ BRCA} - 31.049 \text{ CaR} + 43.857 \text{ Men} - 17.260 \text{ Del} + 4.986 \text{ LateMen} + 79.383 \text{ Obes} - 62.881 \text{ HRT} - 19.403 \text{ Prol} + 23.412 \text{ DM} - 40.812 \text{ Ca} + 116.754 \text{ Sur} - 11.108 \text{ BMI} - 171.229 \text{ V1} + 1152.550 \text{ DV1} + 366.893)})$				
	No breast cancer, n (%)	Breast cancer, n (%)	Parameter	Value
No breast cancer	41 (100.00 %)	0 (0.00 %)	Sensitivity	100.00 %
Breast cancer	0 (0.00 %)	11 (100.00 %)	Specificity	100.00 %
			Accuracy	100.00 %
			PPV	100.00 %
			NPV	100.00 %
Linear discriminant analysis $d = -0.004 \text{ Age} + 2.865 \text{ BRCA} - 1.154 \text{ CaR} + 0.586 \text{ Men} - 0.030 \text{ Del} - 0.517 \text{ LateMen} - 0.087 \text{ Obes} + 0.152 \text{ HRT} - 0.242 \text{ Prol} + 0.179 \text{ DM} - 0.045 \text{ Ca} + 4.727 \text{ Sur} - 0.037 \text{ BMI} + 1.282 \text{ V1} + 7.618 \text{ DV1} - 0.329$				
	No breast cancer, n (%)	Breast cancer, n (%)	Sensitivity	Value
No breast cancer	38 (100.00 %)	2 (15.38 %)	Specificity	84.62 %
Breast cancer	0 (0.00 %)	11 (84.62 %)	Accuracy	100.00 %
			PPV	96.10 %
			NPV	100.00 %
			Sensitivity	95.00 %

*See the footnote to tab. 2.

возраст (20 лет) первых родов снижает риск развития РМЖ на $\leq 23\%$ [18]. Однако в исследовании MDSCS, проведенном в Швеции, не было обнаружено никакой взаимосвязи между возрастом первых родов и риском развития РМЖ [19].

В метаанализе результатов 62 исследований ОР РМЖ на фоне гормональной заместительной терапии (ГЗТ) в постменопаузе по сравнению с ее отсутствием составил 1,26 (95 %-ный ДИ: 1,20; 1,32; $P < 0,001$) [20].

По результатам метаанализа 52 исследований ОР РМЖ у пациентов с избыточным весом/ожирением по сравнению с имеющими нормальную массу тела составил 1,10 (95 % ДИ: 1,05, 1,14; $p < 0,001$). Влияние индекса массы тела на риск развития РМЖ оценивалось отдельно в пре- и постменопаузальном периодах. На основании 15 исследований ОР РМЖ у женщин с избыточным весом/ожирением в пременопаузе по сравнению с имеющими нормальную массу тела составил 0,92 (95 %-ный ДИ: 0,82, 1,03). С другой стороны, на основании 24 исследований аналогичное значение в постменопаузальном периоде составило 1,18 (95 %-ный ДИ: 1,13; 1,24) [17].

Сахарный диабет также оказывает влияние на риск развития РМЖ. Результаты метаанализа показали, что женщины с сахарным диабетом (особенно II типа) имеют на 20 % повышенный риск развития РМЖ [20]. Кроме того, было показано, что сахарный диабет ассоциирован с риском прогрессирования РМЖ у женщин в постменопаузе и у женщин с более высоким индексом массы тела (ОШ = 4,928; 95 %-ный ДИ: 2,1–11,3) [21].

В исследовании, проведенном в США, в котором приняли участие 121 700 человек, было показано: женщины с пролиферативной формой фиброзно-кистозной болезни без атипии имели повышенный на 30 % риск развития РМЖ (ОР = 1,29; 95 %-ный ДИ 0,93–1,79), а у женщин с атипической гиперплазией риск развития РМЖ повышался в 3,5 раза (ОР = 3,47; 95 % ДИ: 2,26–5,34) по сравнению с не страдавшими данной патологией [22].

Отечественными авторами было показано, что оперативные вмешательства (секторальные резекции и т. п.) на МЖ по поводу доброкачественной патологии ассоциируются с риском РМЖ (ОШ — 1,267; 95 %-ный ДИ: 1,059–1,515; $p = 0,001$) [23]. Аналогичные результаты были получены в недавно проведенном исследовании в Израиле, в котором, согласно результатам однофакторного анализа, у 27,9 % женщин, которым выполнялась эксцизионная биопсия, в конечном итоге развивался РМЖ (ОШ = 1,40; 95-ный ДИ: 1,29–1,53) [24].

Было найдено только одно проспективное когортное исследование, в котором изучалось

влияние предшествующей лучевой терапии на частоту возникновения РМЖ. На основании его результатов ОР РМЖ у тех, кто когда-либо проходил лучевую терапию, по сравнению с лицами, никогда ей не подвергавшимися, составил 1,31 (95 %-ный ДИ: 0,87, 1,98) [25]. Однако в популяции данная ситуация встречается нечасто; в то же время имеется значительная прослойка женщин, подвергающихся хроническому облучению в малых дозах (например, лица, работающие с источниками ионизирующего излучения, в том числе в здравоохранении). Поэтому мы включили данный параметр в нашу модель.

Заключение

Комбинирование количественного показателя маммографической плотности и его среднегодового изменения с традиционными факторами риска РМЖ в рамках модели бинарной логистической регрессии обеспечивает высокую точность прогнозирования (88,40–100,00 %) данного исхода.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено Комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 1/05 от 27 мая 2021 г.). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEIFPE RMACPE MOH Russia (Protocol №1/05 dated May 27, 2021). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Пасынков Д.В. — идея публикации, анализ и интерпретация данных;

Михальцова М.А. — сбор и обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Петров Е.А. — сбор и обработка материала, оформление библиографии;

Бусыгина О.В. — сбор и обработка материала, научное редактирование;

Романыхева Е.А. — сбор и обработка материала, статистический анализ;
Меринков С.Н. — сбор и обработка материала, техническое редактирование.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

Pasynkov D.V. — study conception, data analysis and interpretation;

Mikhaltsova M.A. — data collection and processing, drafting of the manuscript, data analysis and interpretation;

Petrov E.A. — data collection and processing, bibliography preparation;

Busygina O.V. — data collection and processing, scientific editing;

Romanycheva E.A. — data collection and processing, statistical analysis;

Merinov S.N. — data collection and processing, technical editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coles C.E., Earl H., Anderson B.O., et al. The Lancet Breast Cancer Commission. *Lancet*. 2024; 403(10439): 1895-1950.-DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00747-5.
2. Shi J., Li J., Gao Y., et al. The screening value of mammography for breast cancer: an overview of 28 systematic reviews with evidence mapping. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2025; 151: 102.-DOI: 10.1007/s00432-025-06122-z.
3. Canelo-Aybar C., Ferreira D.S., Ballesteros M., et al. Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer. *J Med Screen*. 2021; 28(4): 389-404.-DOI: 10.1177/0969141321993866.
4. de Munck L., Siesling S., Fracheboud J., et al. Impact of mammographic screening and advanced cancer definition on the percentage of advanced-stage cancers in a steady-state breast screening programme in The Netherlands. *Br J Cancer*. 2020; 123(7): 1191-1197.-DOI: 10.1038/s41416-020-0968-6.
5. Bodewes F.T.H., vanAsselt A.A., Dorrius M.D., et al. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2022; 66: 62-68.-DOI: 10.1016/j.breast.2022.09.007.
6. Bener A., Barışık C.C., Acar A., et al. Assessment of the gail model in estimating the risk of breast cancer: effect of cancer worry and risk in healthy women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20 (6): 1765-1771.-DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.6.1765.
7. Zhang L., Jie Z., Xu S., et al. Use of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for Tyrer-Cuzick and gail in breast cancer screening in Jiangxi Province, China. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 5528-5532.-DOI: 10.12659/MSM.910108.
8. Fitzpatrick D., Pirie K., Reeves G., et al. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2023; 20 (3): e1004188.-DOI: 10.1371/journal.pmed.1004188.
9. Пасынков Д.В., Михальцова М.А., Фатыхов Р.И., et al. Прогнозирование риска рака молочной железы на основе непрерывной количественной оценки ее маммографической плотности. *Поволжский онкологический вестник*. 2025; 16 (1): 36-47. [Pasynkov D.V., Mikhaltsova M.A., Fatykhov R.I., et al. The prediction of breast carcinoma risk based on the continuous quantitative mammographic breast density parameter. *Oncology Bulletin of Volga Region*. 2025; 16 (1): 36-47 (In Rus)].
10. Thakur P., Seam R.K., Gupta M.K., et al. Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World. *South Asian J Cancer*. 2017; 6(3): 106-109.-DOI: 10.4103/sajc.sajc_157_16.
11. Tang D.-D., Ye Z.-J., Liu W.-W., et al. Survival feature and trend of female breast cancer: A comprehensive review of survival analysis from cancer registration data. *The Breast*. 2025; 79: 103862.-DOI: 10.1016/j.breast.2024.103862.
12. Obeagu E.I., Obeagu G.U. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine* (Baltimore). 2024; 103(3): e36905.-DOI: 10.1097/MD.00000000000036905.
13. Cobain E.F., Milliron K.J., Merajver S.D. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol*. 2016; 43(5): 528-535.-DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.10.001.
14. Wan A., Zhang G., Ma D., et al. An overview of the research progress of BRCA gene mutations in breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2023; 1878(4): 188907.-DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188907.
15. Han Y., Moore J.X., Colditz G.A., et al. Family history of breast cancer and mammographic breast density in premenopausal women. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(2): e2148983.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48983.
16. Łukasiewicz S., Czeczulewski M., Forma A., et al. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers* (Basel). 2021; 13(17): 4287.-DOI: 10.3390/cancers13174287.
17. Poorolajal J., Heidarmoghis F., Karami M., et al. Factors for the primary prevention of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Res Health Sci*. 2021; 20; 21(3): e00520.-DOI: 10.34172/jrhs.2021.57.
18. Zhang S., Guclu S.B., Lipsyc-Sharf M., Kapoor N.S. Pregnancy and breast cancer in young women: current updates and future directions. *Ther Adv Med Oncol*. 2025; 17.-DOI: 10.1177/17588359251369973.
19. Aurin J., Thorlacius H., Butt S.T. Age at first childbirth and breast cancer survival: a prospective cohort study. *BMC Res Notes*. 2020; 13(1): 9.-DOI: 10.1186/s13104-019-4864-1.
20. Xiong F., Wang J., Nierenberg J.L., et al. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a large-scale, prospective, population-based study. *Br J Cancer*. 2023; 129(4): 648-655.-DOI: 10.1038/s41416-023-02345-4.
21. Xiong F., Wang J., Nierenberg J.L., et al. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a large-scale, prospective, population-based study. *Br J Cancer*. 2023; 129(4): 648-655.-DOI: 10.1038/s41416-023-02345-4.
22. Burke A., O'Driscoll J., Abubakar M., et al. A systematic review of determinants of breast cancer risk among women with benign breast disease. *npj Breast Cancer*. 2025; 11(16).-URL: <https://www.nature.com/articles/s41523-024-00703-w>.
23. Ключкин И.В., Пасынков Д.В., Бусыгина О.В., et al. К вопросу о возможном повышении риска рака молочной железы у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на ней по поводу доброкачественных процессов. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96, 3: 316-321.-DOI: 10.17750/KMJ2015-316. [Klyushkin I.V., Pasynkov D.V., Busygina O.V., et al. On the possibility of an increased risk of breast cancer in patients who underwent

- breast surgeries for benign diseases. *Kazan Medical Journal*. 2015; 96, 3: 316-321.-DOI: 10.17750/KMJ2015-316 (In Rus)].
24. Madorsky Feldman D., Sklair-Levy M., Laitman Y., et al. Breast biopsies and breast cancer risk in Israeli BRCA germline pathogenic variant carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2025; 213: 377-384.-DOI: 10.1007/s10549-025-07787-3.
25. Goodman M.T., Cologne J.B., Moriwaki H., et al. Risk factors for primary breast cancer in Japan: 8-year follow-up of atomic bomb survivors. *Prev Med*. 1997; 26: 144-53.-DOI: 10.1006/pmed.1996.9979.

Поступила в редакцию / Received / 05.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 06.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дмитрий Валерьевич Пасынков / Dmitry V. Pasyнков / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>; eLibrary SPIN: 7264-3745; Researcher ID (WOS): HJH-2122-2023; Author ID (Scopus): 57194777454.

Марина Алексеевна Михальцова / Marina A. Mikhaltsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-0844-3731>; eLibrary SPIN: 5946-9603.

Евгений Александрович Петров / Evgeny A. Petrov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-1980-6983>; eLibrary SPIN: 4519-1351.

Ольга Валерьевна Бусыгина / Olga V. Busygina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-2217>; eLibrary SPIN: 4550-4393.

Екатерина Андреевна Романычева / Ekaterina A. Romanycheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0254-092X>; eLibrary SPIN: 4232-1106; Author ID (Scopus): 57190967121.

Сергей Николаевич Меринов / Sergey N. Merinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-8815>; eLibrary SPIN: 7422-1049.





© О.Е. Лавринович¹, О.А. Смирнова¹, А.П. Карицкий¹,
А.А. Новкунская², Х.Б. Котив^{1,3}

Оценка параметров качества жизни у пациенток со злокачественными новообразованиями в аспекте риска бесплодия, обусловленного противоопухолевой терапией

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Научно-исследовательский центр «Институт междисциплинарных медицинских исследований» Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Европейский университет в Санкт-Петербурге», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Olga E. Lavrinovich¹, Olga A. Smirnova¹, Andrei P. Karitsky¹, Anastasia A. Novkunskaia²,
Khristina B. Kotiv^{1,3}

Assessment of Quality of Life in Female Cancer Patients in Relation to the Risk of Treatment-Related Infertility

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²European University at St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Повышение частоты онкологических заболеваний в репродуктивном периоде определяет клиническую значимость мероприятий по сохранению фертильности как элемента реабилитации и поддержания приемлемого качества жизни в период ремиссии.

Цель: оценить качество жизни женщин репродуктивного периода (18–42 лет) с установленным онкологическим заболеванием и риском ятрогенного бесплодия, заинтересованных в сохранении фертильности и репродуктивной реализации после выздоровления, обратившихся за первичной консультацией по вопросам онкофертильности.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое исследование с применением опросника ONCOF-QOL для интервьюирования женщин с установленным онкологическим диагнозом в возрасте 18–45 лет. Анкета включала три модуля: общие данные (семь пунктов), основной (24 пункта) и дополнительный (13 пунктов для пациенток, уже проходящих терапию).

Результаты. В исследование включены 102 пациентки, обратившиеся на первичную консультацию в 2024 г. по вопросам сохранения фертильности в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Преобладали женщины с онкологическими заболеваниями женской репродуктивной системы (n = 83, 81,3 %): у 39 (47 %) пациенток выявлены злокачественные новообразования (ЗНО) молочных желез и 44 (53 %) пациенток — ЗНО половых органов. Из 102 участниц 57,8 % (n = 59) были в раннем репродуктивном периоде (до 35 лет), тогда как 42,2 % (n = 43) — в возрасте 35 лет и старше. При этом у 84 % (n = 86) пациенток не было детей. Самые низкие значения по качеству жизни демонстрирует эмоциональная шкала. 41 % (n = 42) пациенток находятся в значительно подавленном психологическом состоянии. У 54 % (n = 55) опрошенных женщин

Introduction. The rising prevalence of cancer among individuals of reproductive age underscores the clinical importance of fertility preservation as a key component of rehabilitation, aimed at sustaining an acceptable quality of life during remission.

Aim. To evaluate the quality of life in women of reproductive age (18–42 years) with an established oncological diagnosis and a risk of treatment-induced infertility, who are motivated to preserve fertility and pursue reproductive goals post-recovery, following their initial oncofertility consultation.

Materials and Methods. A single-center study was conducted using the ONCOF-QOL questionnaire, designed to interview women aged 18–45 with a confirmed cancer diagnosis. The instrument consisted of three modules: demographic information (7 items), a core assessment section (24 items), and a supplementary module (13 items) for patients already undergoing fertility preservation therapy.

Results. The study included 102 patients who attended an initial oncofertility consultation in 2024 at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Women with malignancies of the female reproductive system predominated — 83 patients (81.3 %); of these, 39 (47 %) had breast cancer and 44 (53 %) had gynecologic malignancies. Of the 102 participants, 57.8 % (n = 59) were in the early reproductive period (< 35 years), while 42.2 % (n = 43) were aged 35 years or older. Furthermore, 84 % (n = 86) of patients had no children. The emotional scale demonstrated the lowest quality of life scores: 41 % (n = 42) of patients were in a significantly depressed psychological state. For 54 % (n = 55) of respondents, general well-being was substantially impaired by anticipated fertility problems. More than 33 % (n = 34) of women believed that future fertility issues would negatively

значительно ухудшается общее самочувствие из-за предстоящих проблем с фертильностью. Более 33 % ($n = 34$) женщин считают, что будущие проблемы с фертильностью негативным образом скажутся на партнерских отношениях и способности к их созданию.

Выводы. Исследование демонстрирует высокую ценность консультирования молодых пациенток с онкологическим диагнозом с целью профессиональной помощи в решении проблем преодоления ятрогенного снижения/потери фертильности.

Ключевые слова: онкофертильность; качество жизни; психологический дистресс; тревога; депрессия

Для цитирования: Лавринович О.Е., Смирнова О.А., Карицкий А.П., Новкунская А.А., Котив Х.Б. Оценка параметров качества жизни у пациенток со злокачественными новообразованиями в аспекте риска бесплодия, обусловленного противоопухолевой терапией. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 821–830. DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2561

✉ Контакты: Котив Христина Богдановна, kotiv.onc@gmail.com

Введение

По данным Национального института здравоохранения, в 2023 г. на возраст 15–39 лет в мире пришлось 4,4 % новых случаев онкологических заболеваний, что составляет более 1,2 млн человек репродуктивного возраста [1]. Заболеваемость среди женщин превышает аналогичный показатель у мужчин на 38,3 %, а основную долю в структуре женской заболеваемости (37,6 %) составляют злокачественные новообразования молочной железы и шейки матки [2]. Показатели пятилетней выживаемости превышают 90 %, однако применение химиотерапии создает высокий риск потери фертильности, что обуславливает клиническую значимость программ информирования и психологического сопровождения как важного компонента реабилитации и снижения стресса у пациентов [3].

Исследования подчеркивают, что недостаток информации о рисках бесплодия и методах его сохранения усугубляет стресс, тревогу и снижает приверженность лечению у больных раком молочной железы [4]. Основными барьерами являются дефицит поддержки со стороны врачей, высокая стоимость процедур и неудовлетворенные информационные потребности. Эмоциональный кризис у пациенток часто связан с потерей женственности, чувством вины, страхом передачи наследственных мутаций и рецидива болезни при беременности [4].

Исследование 2023 г. с участием 98 пациенток после лечения ЗНО молочной железы показало, что риск ятрогенного бесплодия ведет к экзистенциальному дистрессу и нарушению женской идентичности. Более половины (53,6 %) участниц нуждались в помощи по поводу тревоги или эмоциональных нарушений [3]. Аналогично многоцентровое исследование AGO-CORSETT установило, что у 34 % пациенток с опухолями яичников выявлены тяжелые психологические

affect their partner relationships and their ability to form such relationships.

Conclusion. This study demonstrates the high value of counseling young female cancer patients, providing professional support in addressing issues related to overcoming iatrogenic reduction or loss of fertility.

Keywords: oncofertility; quality of life; psychological distress; anxiety; depression

For Citation: Olga E. Lavrinovich, Olga A. Smirnova, Andrei P. Karitsky, Anastasia A. Novkunskaia, Khristina B. Kotiv. Assessment of quality of life in female cancer patients in relation to the risk of treatment-related infertility. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 821–830. DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2561

нарушения. При этом возможность органосохраняющей операции и сохранения фертильности значимо снижала риск тяжелой депрессии ($p = 0,04$) [5].

Внедрение экзистенциальной и смыслоориентированной терапии в онкологическую практику демонстрирует эффективность в снижении тревожности, депрессии и повышении качества жизни [3, 6–7]. Исследования также показывают, что сопутствующая депрессия связана с более низкой приверженностью лечению, повышенной смертностью и сниженным качеством жизни [8]. Сравнительный анализ подтверждает, что онкологические пациентки подвержены большему риску психологических расстройств, связанных в том числе с риском потери фертильности, чем женщины с бесплодием без онкодиагноза или здоровые женщины [9].

Метаанализ 67 исследований подтвердил, что молодые онкологические пациенты подвержены психологическому стрессу (32 % случаев), клинически значимой тревоге (29 %) и депрессии (24 %) [10].

Руководствуясь принципом информированного согласия, с 2021 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова внедрено обязательное консультирование пациентов репродуктивного возраста по вопросам сохранения фертильности. Онкологические пациенты нуждаются в профильной психологической и практической поддержке для планирования семьи с учетом юридических и финансовых аспектов [11].

Материалы и методы

На сегодняшний день не существует специализированного опросника, направленного на оценку качества жизни пациентов репродуктивного возраста с онкологическим диагнозом и риском ятрогенного нарушения фертильности. В связи с этим в качестве методологической

основы была использована структура опросника FertiQoL, разработанного для оценки качества жизни лиц, столкнувшихся с проблемой бесплодия [12]. С учетом специфики целей и задач исследования, а также онкологического профиля пациентов вопросы и модули опросника были соответствующим образом модифицированы, расширены и адаптированы.

Коллективом авторов создан опросник ONCOF-QOL (Oncology Fertility — Quality of Life) для интервьюирования женщин с онкологическим диагнозом в возрасте 18–45 лет.

Клиническое исследование по протоколу ONCOF-QOL «Качество жизни женщин репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями, прошедших первичные консультации по вопросам терапии бесплодия и сохранения фертильности», выписка № 15/109 из протокола очередного заседания № 18 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2024 г. Данные анкет проанализированы с применением количественных методов статистической обработки, в то время как качественные данные, полученные в результате интервью, изучены с использованием тематического анализа. Такой подход к сбору и анализу данных позволил получить всестороннюю картину эмоциональных аспектов онкофертильности и выявить факторы, влияющие на качество жизни женщин, страдающих от злокачественной опухоли, что является необходимым для формирования рекомендаций по улучшению поддержки и информированности пациенток в вопросах сохранения фертильности и лечения.

Опросник

Опросник исследовался независимыми экспертами в клинической медицине и по каче-

ственным исследованиям здоровья и медицины на предмет удобочитаемости и содержательности, отражающую цель исследования. Анкетирование проводилось после завершения первичной консультации и предоставления пациентке всей необходимой информации по вопросам сохранения фертильности. Пациенткам предлагалось заполнить опросник на бумажном носителе. Стоит отметить, что ни из них не отказалась. Далее опросник был валидирован в группе из 20 пациенток, внесены корректировки, которые были одобрены этическим комитетом.

Опросник ONCOF-QOL состоит из трех модулей: модуля, обеспечивающего общее представление о пациенте (семь пунктов опроса), основного модуля из 24 пунктов, оцениваемых в соответствии с пятью шкалами ответов, и дополнительного модуля из 13 пунктов для проходящих терапию по сохранению фертильности.

Категории ответов: ONCOF-QOL состоит из 29 пунктов, оцениваемых в соответствии с пятью шкалами ответов. Оценка ответов осуществляется в диапазоне от 0 до 4 баллов. Более высокие баллы означают более высокое качество жизни. Шкалы представлены в табл. 1.

Основной модуль ONCOF-QOL включает 24 вопроса: 15 прямых и девять «перевернутых» вопросов, отмеченных буквой «R», когда при анализе используют обратную цифровую оценку, чтобы более высокие баллы отражали более высокое качество жизни.

Опросник содержит пять основных шкал: «Эмоциональная», «Разум и тело», «Отношения», «Социальная» и «Условия лечения», которые дают представление о том, какая категория качества жизни наиболее уязвима при риске потери фертильности в результате противоопухолевой терапии. Оценка по шкале «Эмоциональная» показывает влияние негативных эмоций на

Таблица 1. Шкалы опросника ONCOF-QOL

Ответ шкалы	Балл
Оценка	Очень плохо (0), плохо (1), ни хорошо ни плохо (2), хорошо (3), очень хорошо (4)
Удовлетворенность	Крайне не удовлетворена (0), не удовлетворена (1), нечто среднее (2), удовлетворена (3), полностью удовлетворена (4)
Частота	Всегда (0), очень часто (1), довольно часто (2), редко (3), никогда (4)
Интенсивность	Чрезвычайно (0), очень сильно (1), умеренно (2), немного (3), нет (4)
Вероятность	Однозначно (0), в значительной степени (1), в некоторой степени (2), незначительно (3), нет (4)

Table 1. Response scales of the ONCOF-QOL questionnaire

Scale type	Score
Assessment	Very poor (0), Poor (1), Neither good nor poor (2), Good (3), Very good (4)
Satisfaction	Extremely dissatisfied (0), Dissatisfied (1), Neutral (2), Satisfied (3), Completely satisfied (4)
Frequency	Always (0), Very often (1), Quite often (2), Rarely (3), Never (4)
Intensity	Extremely (0), Very much (1), Moderately (2), A little (3), Not at all (4)
Probability	Definitely (0), To a significant extent (1), To some extent (2), Slightly (3), Not at all (4)

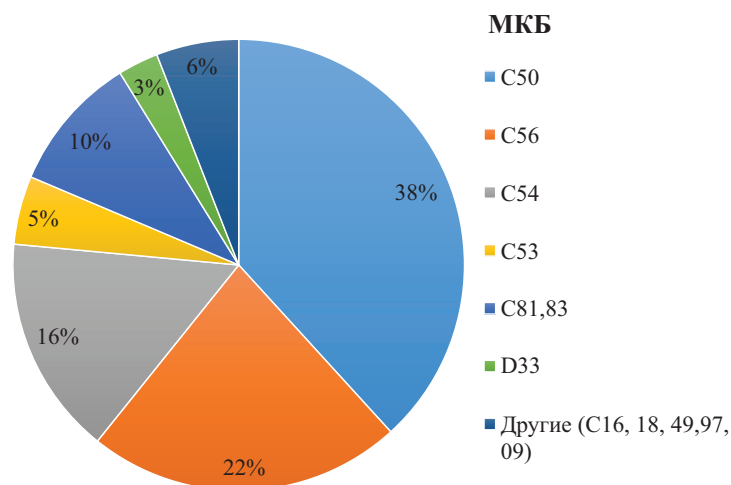


Рис. Нозологические формы заболеваний пациентов, включенных в исследование
Fig. Disease nosology of the patients included in the study

качество жизни (например, ревности и обиды, печали, депрессии) в аспекте риска развития ятрогенного бесплодия. Шкала «Разум и тело» демонстрирует влияние перспектив будущего ятрогенного бесплодия на физическое здоровье (например, усиление усталости, боли, отложенные жизненные планы) и опасение по поводу возможного влияния методов сохранения фертильности на течение основного заболевания. Шкала «Отношения» отображает, как проблемы будущего бесплодия влияют на отношения в паре (например, сексуальность, общение, обязательства). Балл по шкале показывает, в какой степени перспектива снижения или потеря фертильности может повлиять на социальные взаимодействия (например, социальную интеграцию и адаптацию, ожидание, поддержку). Шкалы «Условия лечения» и «Переносимость лечения» отображают состояние современной медицинской помощи, включая консультативную, по сохранению фертильности онкологических больных.

Методология подсчета баллов: производят подсчет баллов, соответственно анализируя результаты ответов на прямые и «перевернутые» вопросы; определяют общий балл как средний показатель качества жизни по всем исследуемым разделам следующим образом: общий балл $\times 25 / k$, где k — количество вопросов в шкале, а 25 — коэффициент стандартизации показателей в диапазоне от 0 до 100 для упрощения сравнения результатов; полученную сумму округляют до десятичных значений.

Интерпретация результатов: за оценочную основу взяты критерии оценки качества жизни населения (для суммарной оценки и по шкалам: выше балл, выше качество жизни): 0–25 — плохое качество, 26–50 — нежелательное качество, 51–75 — удовлетворительное качество, 76–100 — хорошее качество [13].

Результаты

Из 102 участниц 57,8 % ($n = 59$) были в раннем репродуктивном периоде (до 35 лет), тогда как 42,2 % ($n = 43$) — в возрасте 35 лет и старше. При этом у 86 пациенток не было детей, что составило более 84 %. У 79 % пациенток старшего репродуктивного возраста на момент диагностированного онкологического заболевания еще не было детей, что отображает тенденцию последних десятилетий к позднему деторождению. Абсолютное большинство проконсультированных пациенток ($n = 99$) хотели бы родить ребенка после выздоровления, и только трое были заинтересованы исключительно в получении информации. В связи с установленным бесплодием, 21,6 % ($n = 22$) пациентки ранее наблюдались у гинеколога, 12,7 % ($n = 13$) пациенток применяли методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Потребность в углубленной информации о влиянии фертильности и беременности на онкологический процесс отмечалась у около 60 % участниц, и только 20,6 % не выражали опасений по поводу будущей репродуктивной реализации. По локализации онкологического процесса преобладали заболевания репродуктивной системы (81,3 %, $n = 83$), из которых 47 % ($n = 39$) случаев составил рак молочной железы, а 53 % ($n = 44$) — злокачественные новообразования половых органов (рис.).

Самый низкий уровень качества жизни отмечен по эмоциональной шкале. Значительно подавленное психологическое состояние выявлено у 41 % ($n = 42$) пациенток, что согласуется с данными литературы [5, 10].

Выявление онкологического диагноза вызывает глубокий стресс, включая страх, тревогу и депрессию, напрямую влияя на качество

жизни. Риск ятрогенного бесплодия также оказывает выраженное негативное влияние: у 54 % (n = 55) участниц он ухудшает общее самочувствие, а более 33 % (n = 34) считают, что будущие проблемы с фертильностью негативно скажутся на существующих или потенциальных партнерских отношениях. Эти данные отражены в низких показателях шкал «Разум и тело» и «Отношения».

Результаты оценки по всем основным шкалам представлены в табл. 2.

Доступность квалифицированного консультирования и помощи повышает уверенность пациенток в будущем. Наше исследование демонстрирует высокую удовлетворенность женщин, получивших консультацию специалиста, с кото-

рым была обсуждена тактика и намечен план сохранения фертильности. Хорошие показатели качества жизни при оценке шкалы «Переносимость лечения» у 83 % пациенток.

Оценка уровня информированности и удовлетворенности. Большинство пациенток 78 % (n = 80) удовлетворены объемом информации о риске потери фертильности, полученной от онколога. Внедрение профильной службы по сохранению репродуктивного потенциала соответствует запросам 97 % опрошенных. Дефицит информации о долгосрочном влиянии лечения на фертильность остается барьером для принятия решений о криоконсервации биологического материала и негативно сказывается на качестве жизни.

Таблица 2. Качество жизни пациенток по основным шкалам («Эмоциональная», «Разум и тело», «Отношения», «Социальная»)

Основная шкала	Область QOL	Количество пунктов	0–25 %	26–50 %	51–75 %	76–100 %	Среднее значение шкалы оценки 0–100 %
Основная шкала							
«Эмоциональная»	Влияние на эмоции (например, вызывает грусть, обиду, раздражение)	5	7	29	44	22	59,9
«Разум и тело»	Влияние на физическое здоровье (например, усталость, боль), познание (например, плохая концентрация) и поведение (например, нарушение повседневной деятельности)	4	6	29	48	23	61,25
«Отношения»	Влияние на партнерские отношения (например, сексуальность, общение и обязательства)	4	2	23	42	23	63,9
«Социальная»	Воздействие, связанное с взаимодействием с обществом (например, ощущение социального давления, сложность в реализации планов и целей)	3	4	19	40	39	70,3
Среднее качество жизни основной шкалы	Среднее качество жизни во всех основных подшкалах	16	4,75	25	43,5	24,25	63,8

Table 2. Quality of life of patients according to the core scales (Emotional, Mind and Body, Relationships, Social)

Core scale	QOL domain	Number of items	0–25 %	26–50 %	51–75 %	76–100 %	Mean scale score 0–100 %
Core scale							
Emotional	Impact on emotions (e.g., causing sadness, resentment, irritation)	5	7	29	44	22	59.9
Mind and Body	Impact on physical health (e.g., fatigue, pain), cognition (e.g., poor concentration), and behavior (e.g., disruption of daily activities)	4	6	29	48	23	61.25
Relationships	Impact on partner relationships (e.g., sexuality, communication, commitments)	4	2	23	42	23	63.9
Social	Impact on social interaction (e.g., perceived social pressure, difficulty achieving plans and goals)	3	4	19	40	39	70.3
Mean QOL (core scale)	Mean quality of life across all core subscales	16	4.75	25	43.5	24.25	63.8

Таблица 3. Качество жизни пациенток по шкалам «Эмоциональная», «Разум и тело», «Социальная»

Основная шкала («Эмоциональная»)	Нет (%)	Немного (%)	Умеренно (%)	Очень сильно (%)	Чрезвычайно (%)
Чувствуете ли Вы опустошенность в связи с предстоящими проблемами с фертильностью?	27,8	13,7	26,5	21,6	10,8
Делают ли Вас раздражительной предстоящие проблемы с Вашей фертильностью?	32,2	23,5	24,5	11,8	7,8
Усиливается ли грусть и/или депрессия из-за риска потери/снижения фертильности?	6,9	20,8	23,8	36,6	11,9
Влияют ли негативно мысли о возможной потере фертильности на Ваше желание лечиться от онкологического заболевания?	43	21	14	10	12
Стали ли Вы более мотивированы к лечению, когда узнали о возможных методах сохранения фертильности?	12	10	14	21	43
Основная шкала («Разум и тело»)	Нет (%)	Немного (%)	Умеренно (%)	Очень сильно (%)	Чрезвычайно (%)
Ухудшается ли Ваше самочувствие из-за предстоящих проблем с фертильностью?	29,4	15,7	31,4	15,7	29,4
Беспокоит ли Вас возможное влияние применения гормональных препаратов с целью стимуляции овуляции на течение Вашего онкологического заболевания?	9	19	25	27	20
Беспокоит ли Вас возможная задержка начала онкологического лечения в связи с реализацией мер по сохранению фертильности?	32,3	19,2	29,3	8,1	11,1
Основная шкала («Социальная»)	Нет (%)	Немного (%)	Умеренно (%)	Очень сильно (%)	Чрезвычайно (%)
Считаете ли Вы, что будущие проблемы с фертильностью могут препятствовать реализации Ваших планов и целей?	22,5	14,7	33,3	19,6	9,8

Table 3. Quality of life of patients according to the Emotional, Mind and Body, and Social subscales

Core scale (Emotional)	Not at all (%)	A little (%)	Moderately (%)	Very much (%)	Extremely (%)
Do you feel a sense of emptiness due to upcoming fertility problems?	27.8	13.7	26.5	21.6	10.8
Do upcoming issues with your fertility make you irritable?	32.2	23.5	24.5	11.8	7.8
Does the risk of fertility loss/reduction intensify sadness and/or depression?	6.9	20.8	23.8	36.6	11.9
Do thoughts about potential fertility loss negatively affect your desire to undergo cancer treatment?	43	21	14	10	12
Did you become more motivated to pursue treatment after learning about possible fertility preservation methods?	12	10	14	21	43
Core scale (Mind and Body)	Not at all (%)	A little (%)	Moderately (%)	Very much (%)	Extremely (%)
Is your well-being impaired by upcoming fertility problems?	29.4	15.7	31.4	15.7	29.4
Are you concerned about the possible impact of using hormonal drugs for ovulation stimulation on the course of your cancer?	9	19	25	27	20
Are you concerned about a possible delay in starting cancer treatment due to the implementation of fertility preservation measures?	32.3	19.2	29.3	8.1	11.1
Core scale (Social)	Not at all (%)	A little (%)	Moderately (%)	Very much (%)	Extremely (%)
Do you believe that future fertility problems may hinder the achievement of your plans and goals?	22.5	14.7	33.3	19.6	9.8

Анализ психоэмоционального статуса. Среди психоэмоциональных проявлений наиболее частыми были: чувство опустошенности — 60 % (n = 60), ухудшение настроения и самочувствия на фоне мыслей о проблемах с фертильностью — 45 % (n = 46), усиление грусти или депрессии — 72 % (n = 73). В 63 % случаев (n = 64) пациентки полагают, что возможные проблемы с фертильностью станут препятствием для реализации жизненных планов. У каждой пятой пациентки снижается мотивация к лечению.

Эффективность консультирования. Получение комплексной информации и помощи повышает мотивацию к лечению и выздоровлению у 78 % (n = 80) обратившихся женщин. Некоторые результаты по шкалам «Эмоциональная», «Разум и тело» и «Социальная» представлены в табл. 3.

Проведенный опрос позволил составить представление о мнении пациенток по поводу предоставления сохранения онкофертильности.

Около 85 % (n = 87) женщин репродуктивного возраста с диагностированным онкологическим заболеванием считают, что лечащие онкологи должны информировать о потенциальном риске ятрогенного бесплодия. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова организован междисциплинарный подход по вопросам реализации методов, что обеспечивает обмен информацией между врачами различных специальностей, согласованию и внедрению индивидуализированных программ, нацеленных на сохранение фертильности. По результатам анкетирования 87 % (n = 89) пациенток считают, что лечащий онколог одобрил тактику сохранения фертильности. Стоит отметить, что стратегия сохранения фертильности строится с учетом специфики диагноза и только после предварительного выбора схемы комбинированной терапии. Некоторые клинические ситуации, например лечение гормоночувствительного рака молочной железы в молодом возрасте без проведения химиотерапии, может

Таблица 4. Качество жизни по шкале условия лечения

Основная шкала («Условия лечения»)	Нет (%)	Незначительно (%)	В некоторой степени (%)	В значительной степени (%)	Однозначно (%)
Считаете ли Вы, что предоставление информации о риске потери фертильности должно исходить от лечащего онколога?	2	1	12,1	18,1	66,7
Считаете ли Вы, что Ваш лечащий онколог согласен с тактикой сохранения фертильности?	4	3	6	25,3	61,7
Сложно ли найти информацию о методах сохранения фертильности для онкологических пациентов?	11	19	39	12	19
Важна ли для Вас информация по поиску альтернативных способов иметь ребенка (суррогатного материнства, донорских яйцеклеток)?	22,8	12,8	18,8	14,9	30,7
Считаете ли Вы, что должны быть программы государственной поддержки онкологических пациентов по реализации мер сохранения фертильности?	0	0	5	8,9	86,1

Table 4. Quality of life according to the Treatment Conditions subscale

Core scale (Treatment conditions)	Not at all (%)	Slightly (%)	To some extent (%)	To a significant extent (%)	Definitely (%)
Do you believe that information about the risk of fertility loss should be provided by your treating oncologist?	2	1	12.1	18.1	66.7
Do you believe that your treating oncologist is in agreement with the fertility preservation strategy?	4	3	6	25.3	61.7
Is it difficult to find information about fertility preservation methods for cancer patients?	11	19	39	12	19
Is information about finding alternative ways to have a child (surrogacy, donor eggs) important to you?	22.8	12.8	18.8	14.9	30.7
Do you believe that there should be state support programs for cancer patients to implement fertility preservation measures?	0	0	5	8.9	86.1

сопровождаться динамическим наблюдением и не требует криоконсервации половых клеток или тканей.

Важным аспектом были переживания, связанные с потенциальным вредом, с реализацией программ сохранения репродуктивных клеток. Около половины женщин (47 %, $n = 48$) выразили серьезные опасения по поводу применения гормональных препаратов для овариальной стимуляции, связывая их с возможным неблагоприятным влиянием на течение заболевания. У 20 % ($n = 20$) пациенток беспокойство вызывала отсрочка начала противоопухолевой терапии. Пациентки высоко заинтересованы в предоставлении полноценной информации, что значительно определяет принятие решений об использовании методов ВРТ на фоне злокачественного опухолевого процесса. Результаты оценки шкалы «Условия лечения» представлены в табл. 4.

Согласно результатам опроса, 85 % ($n = 87$) пациенток считают, что информирование о риске ятрогенного бесплодия является обязанностью лечащего онколога. В НМИЦ им. Н.Н. Петрова для решения данной задачи применяется междисциплинарный подход к разработке индивидуальных программ. Для 87 % ($n = 89$) пациенток ключевое значение имеет одобрение этого плана их онкологом.

Опасения пациенток: 47 % ($n = 48$) выражают значительную обеспокоенность по поводу потенциального негативного влияния гормональной стимуляции на течение болезни, а 20 % ($n = 20$) беспокоит возможная задержка начала противоопухолевой терапии. Полнота информации является ключевым фактором при принятии решения об использовании ВРТ.

Несмотря на высокую актуальность сохранения фертильности, 31 % ($n = 32$) пациенток испытывают трудности с поиском информации о доступных методах ВРТ; более 45 % ($n = 46$) нуждаются в совместном со специалистом выборе альтернативных решений. Все опрошенные (100 %) поддержали необходимость государственных программ по онкофертильности.

Исследование подтверждает высокую значимость специализированного консультирования для решения проблем ятрогенного бесплодия, что является ключевым элементом поддержания качества жизни и комплексной реабилитации молодых онкологических пациенток.

Обсуждение

Проблема онкофертильности становится все более актуальной в условиях улучшения показателей выживаемости у женщин с онкологическими заболеваниями, когда не только здоровье, но и качество жизни, включая возможность иметь

детей, выходит на первый план. Исследования в данном направлении — это динамично развивающаяся область медицинской профилактики ятрогенного бесплодия и реабилитации онкологических больных.

Индивидуальные характеристики здоровья каждой женщины уникальны и влияют на прогноз рождения ребенка после онкологического лечения. Рассматривая возможную рекомендацию метода сохранения репродуктивной функции пациентам, у которых диагностировано злокачественное новообразование, необходимо учитывать следующие факторы: диагноз, план лечения, прогноз излечения злокачественного новообразования, прогноз перспективности получения генетического материала исходя из возраста пациентки и состояния овариального резерва, определение способа получения и консервации генетического материала, оценку физического состояния пациентов, позволяющее провести овариальную стимуляцию, забор половых клеток и тканей, а также информацию о том, что реализация методов сохранения фертильности не влияет на эффективность курса лечения основного заболевания.

Наше исследование наглядно демонстрирует, насколько женщины подвержены стрессу и переживаниям, снижению качества жизни в связи с отказом от репродуктивных планов и, как следствие, от полноценного будущего после выздоровления. Исследование 2021 г. De Rosa N. El al. подчеркивает, что пациенты с депрессией демонстрируют более высокие показатели смертности, чем пациенты без депрессии, а также более низкое качество жизни, связанное со здоровьем, и более низкую приверженность лечению рака [8].

При этом, как справедливо отмечают M. Grynberg и N. Sermondade, медицинские решения должны балансировать между несомненной важностью сохранения фертильности и рисками неблагоприятного прогноза основного заболевания, не упуская из виду, что перспектива рождения и зачатия ребенка с собственными гаметами не является жизненно важным вопросом в конкретной клинической ситуации [15]. Врачи различных специализаций, занимающиеся вопросами сохранения фертильности и репродуктивной реализации для онкологических пациентов, должны с большой долей ответственности относиться к перспективам деторождения, отдавая себе отчет, что лечение злокачественной опухоли далеко не всегда имеет благоприятные перспективы, и будущая мама должна иметь благоприятный прогноз основного заболевания. Последствия сиротства по любой причине смерти родителя могут иметь долгосрочное влияние на жизнь ребенка в различных областях. У сирот

по материнской линии в детстве более высокие показатели смертности, чем у их сверстников [16].

Следовательно, одним из важнейших аспектов данного направления является необходимость создания централизованного многоуровневого подхода, который включает в себя как медицинскую, так и психологическую поддержку женщин, столкнувшихся со злокачественной опухолью; особенно в тех ситуациях, когда сохранение фертильности невозможно.

Заключение

Комплексный подход к заботе о здоровье женщин в контексте онкологических заболеваний может способствовать снижению тревожности и улучшению качества жизни, предоставляя пациенткам возможность получать нужную информацию и эмоциональную поддержку. Обеспечение долгосрочной помощи и профессионального сопровождения создает оптимальные условия для успешной беременности и материнства после выздоровления. Это способствует не только физическому восстановлению, но и помогает женщинам справиться со стрессом, связанным с изменениями в их репродуктивной функции и разнообразных аспектах социальной жизни после онкологического лечения.

Врачи должны быть подготовлены к проведению консультативной помощи и разработке индивидуализированных планов для каждой пациентки, основываясь на ее уникальной ситуации и пожеланиях. Полученные данные могут помочь медицинским учреждениям формировать более эффективные программы и обеспечить пациенток не только необходимой медицинской помощью, но и качественной психологической поддержкой, что в свою очередь будет способствовать улучшению общего качества жизни женщин, столкнувшихся с онкологическим заболеванием.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол (выписка № 15/109 из протокола очередного заседания № 18 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 22.08.2024).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract No. 15/109 from the minutes of the

regular meeting No. 18 of the Ethics Committee dated August 22, 2024).

Участие авторов

Лавринович О.Е. — идея публикации, написание статьи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Смирнова О.А., Карицкий А.П., Новкунская А.А., Котив Х.Б. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Lavrinovich O.E. — conceptualization of the study, writing of the original draft, approval of the final version of the manuscript, agreement to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work;

Smirnova O.A., Karitsky A.P., Novkunskaia A.A., Kotiv Kh.B. — literature review, technical editing, approval of the final version of the manuscript, agreement to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any issues concerning the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Institute. SEER cancer statistics. Bethesda (MD): National Institutes of Health.-URL: <https://seer.cancer.gov> (2026.07.23).
2. You L., Lv Z., Li C., et al. Worldwide cancer statistics of adolescents and young adults in 2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *ESMO Open*. 2021; 6(5): 100255.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100255.
3. Carr A.L., Roberts S., Bonnell L.N., Kolva E. Existential distress and meaning making among female breast cancer patients with cancer-related fertility concerns. *Palliat Support Care*. 2023; 21(2): 196-204.-DOI: 10.1017/S1478951522001675.
4. Martinez-Cannon B.A., Barragan-Carrillo R., Villarreal-Garza C. Young women with breast cancer in resource-limited settings: What We know and what we need to do better. *breast cancer. Dove Med Press*. 2021; 13: 641-650.-DOI: 10.2147/BCTT.S303047.
5. Bossart M., Plett H., Krämer B., et al. Depression and anxiety in women with malignant ovarian germ cell (MOGCT) and sex cord stromal tumors (SCST): an analysis of the AGO-CORSETT database. *Arch Gynecol Obstet*. 2023; 307(4): 1155-1162.-DOI: 10.1007/s00404-022-06781-0.
6. Benedict C., Hahn A.L., McCready A., et al. Toward a theoretical understanding of young female cancer survivors' decision-making about family-building post-treatment. *Support Care Cancer*. 2020; 28(10): 4857-4867.-DOI: 10.1007/s00520-020-05307-1.
7. Gorman J.R., Su H.I., Roberts S.C., et al. Experiencing reproductive concerns as a female cancer survivor is associated with depression. *Cancer*. 2015; 121(6): 935-942.-DOI: 10.1002/cncr.29133.
8. De Rosa N., Della Corte L., Giannattasio A., et al. Cancer-related cognitive impairment (CRCI), depression and quality

- of life in gynecological cancer patients: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 303(6): 1581-1588.-DOI: 10.1007/s00404-020-05896-6.
9. Bártolo A., Neves M., Carvalho B., et al. Fertility under uncertainty: exploring differences in fertility-related concerns and psychosocial aspects between breast cancer survivors and non-cancer infertile women. *Breast Cancer.* 2020; 27(6): 1177-1186.-DOI: 10.1007/s12282-020-01124-w.
 10. Osmani V., Hörner L., Klug S.J., Tanaka L.F. Prevalence and risk of psychological distress, anxiety and depression in adolescent and young adult (AYA) cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2023; 12(17): 18354-18367.-DOI: 10.1002/cam4.6435.
 11. Benedict C., Stal J., Davis A., et al. Greater fertility distress and avoidance relate to poorer decision making about family building after cancer among adolescent and young adult female survivors. *Psychooncology.* 2023; 32(10): 1606-1615.-DOI: 10.1002/pon.6212.
 12. Boivin J., Takefman J., Braverman A. The Fertility Quality of Life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Fertil Steril.* 2011; 96(2): 409-415.e3.-DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.046.
 13. Задесенец Е.Е. Критерии оценки качества жизни населения. Е.Е. Задесенец, Г.М. Зараковский. Труды международного симпозиума «Надежность и качество». 2007; 2: 160-163.-EDN NDUQFH.-EDN: https://elibrary.ru/download/elibrary_15619129_26087777.pdf. [Zadesenets E.E., Zarakovskiy G.M. Criteria for assessing the quality of life of the population. In: Proceedings of the International Symposium "Reliability and Quality". 2007; 2: 160-163.-EDN NDUQFH.-EDN: https://elibrary.ru/download/elibrary_15619129_26087777.pdf (In Rus)].
 14. Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(2): 368-376.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376. [Lavrinovich O.E., Karitsky A.P., Kotiv Kh.B. Relevance and legal basis for fertility preservation of cancer patients: Institutional experience and literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(2): 368-376.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-368-376 (In Rus)].
 15. Grynberg M., Sermondade N. Fertility preservation before cancer treatment: the dilemma of saying 'no' as the price of glory. *Hum Reprod.* 2024; 39(7): 1363-1366.-DOI: 10.1093/humrep/deae110.
 16. Guida F., Kidman R., Ferlay J., et al. Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. *Nat Med.* 2022; 28(12): 2563-2572.-DOI: 10.1038/s41591-022-02109-2.
- Поступила в редакцию / Received / 09.12.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 05.02.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: 0000-0002-1886-3993; SPIN: 7239-5933.
 Ольга Алексеевна Смирнова / Olga A. Smirnova / ORCID ID: 0000-0003-1140-6578.
 Андрей Петрович Карицкий / Andrei P. Karitsky / ORCID ID: 0009-0002-0216-2727; eLibrary AuthorID: 338551.
 Анастасия Андреевна Новкунская / Anastasia A. Novkunskeya / ORCID ID: 0000-0001-9729-6941.
 Христина Богдановна Котив / Khristina B. Kotiv / ORCID ID: 0000-0002-0486-2404; SPIN: 3049-8250.



© Д.Р. Тимофеева¹, А.С. Шевчук^{1,2}, Р.И. Князев^{1,3}, И.В. Самойленко¹

Меланома вульвы и влагалища: хирургическое лечение и факторы прогноза

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Julietta R. Timofeeva¹, Alexey S. Shevchuk^{1,2}, Rostislav I. Knyazev^{1,3}, Igor V. Samoylenko¹

Melanoma of the Vulva and Vagina: Surgical Treatment and Prognostic Factors

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation

Введение. Вульвовагинальная меланома — редкое заболевание, для которого нет единых стандартов диагностики и лечения. Этот факт, а также отсутствие клинических рекомендаций по проблеме делает актуальным анализ прогностических факторов и онкологических результатов лечения данной группы больных для индивидуализации терапии.

Цель. Определить прогностические факторы и оценить отдаленные результаты лечения у больных меланомой вульвы и влагалища после хирургического лечения.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование больных меланомой вульвы или влагалища, которым выполнено хирургическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2019 по 2025 гг. Оценены общая и безрецидивная выживаемость (ОВ и БРВ) методом Каплана — Мейера, частота местных рецидивов, проанализированы клиничко-морфологические и молекулярно-генетические характеристики опухолей в сопоставлении с отдаленными результатами лечения.

Результаты. В исследование включено 47 больных. Однолетняя ОВ составила 91,7 %, трех- и пятилетняя ОВ одинаковы — 68,2 %; медиана ОВ не достигнута. Однолетняя БРВ — 56,2 %, трех- и пятилетняя — 32,4 и 19,5 % соответственно; медиана БРВ — 19 мес. Показатели трехлетней ОВ при широком иссечении опухоли вульвы или влагалища и вульвэктомии составили 83,6 и 41,7 % соответственно, трехлетней БРВ — 36,1 и 18,5 % соответственно. Общая частота местных рецидивов достигла 38,5 %. Прогноз статистически значимо ухудшали толщина опухоли по Бреслоу ≥ 3 мм, лимфоваскулярная инвазия и перитуморальная лимфоидная инфильтрация.

Выводы. Хирургическое лечение остается основным методом терапии больных с вульвовагинальными меланомами, при этом широкое иссечение опухоли может рассматриваться как предпочтительный объем вмешательства при сопоставимых онкологических результатах по сравнению с вульвэктомией. Тем не менее высокая частота рецидивов подчеркивает необходимость персонализации лечебной тактики и проведения дальнейших исследований.

Introduction. Vulvovaginal melanoma is a rare disease for which no uniform diagnostic or treatment standards exist. This, along with the absence of specific clinical guidelines, underscores the importance of analyzing prognostic factors and oncological outcomes in this patient population to enable treatment individualization.

Aim. To identify prognostic factors and evaluate long-term outcomes in patients with vulvar and vaginal melanoma after surgical treatment.

Materials and Methods. A single-center retrospective cohort study was conducted, including patients with vulvar or vaginal melanoma who underwent surgical treatment at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2019 and 2025. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were estimated using the Kaplan–Meier method, and local recurrence rates were assessed. Clinico-morphological and molecular-genetic tumor characteristics were analyzed in relation to long-term treatment outcomes.

Results. A total of 47 patients were included. The one-year OS rate was 91.7 %; the three- and five-year OS rates were identical at 68.2 %; median OS was not reached. The one-year DFS rate was 56.2 %; the three- and five-year DFS rates were 32.4 and 19.5 %, respectively; median DFS was 19 months. The three-year OS rates after wide local excision of vulvar or vaginal melanoma and after vulvectomy were 83.6 and 41.7 %, respectively, with corresponding three-year DFS rates of 36.1 and 18.5 %. The overall local recurrence rate was 38.5 %. Factors significantly associated with worse prognosis were Breslow thickness ≥ 3 mm, lymphovascular invasion, and peritumoral lymphoid infiltration.

Conclusion. Surgical treatment remains the main therapeutic approach for patients with vulvovaginal melanomas. Wide local excision may be considered the preferred surgical approach given its comparable oncologic outcomes relative to vulvectomy. Nevertheless, the high recurrence rate underscores the need for personalized treatment strategies and further research.

Ключевые слова: меланома вульвы; меланома влагалища; хирургическое лечение; выживаемость; прогностические факторы

Для цитирования: Тимофеева Д.Р., Шевчук А.С., Князев Р.И., Самойленко И.В. Меланома вульвы и влагалища: хирургическое лечение и факторы прогноза. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 831-841.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2575

Keywords: vulvar melanoma; vaginal melanoma; surgical treatment; survival; prognostic factors

For Citation: Julietta R. Timofeeva, Alexey S. Shevchuk, Rostislav I. Knyazev, Igor V. Samoylenko. Melanoma of the vulva and vagina: surgical treatment and prognostic factors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 831-841.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2575

✉ Контакты: Тимофеева Джульетта Робертовна, julietpochta@gmail.com

Введение

Меланома вульвы и влагалища представляет собой редкую патологию, составляющую около 3–7 % всех злокачественных меланоцитарных опухолей у женщин [1]. Среди них меланома вульвы диагностируется в 70–90 % случаев, в то время как меланома влагалища встречается лишь у 10–30 % больных [2]. Вульвовагинальная меланома характеризуется более агрессивным течением, чем меланома кожи. На ранних стадиях заболевание, как правило, протекает бессимптомно, вследствие чего пациентки часто обращаются за медицинской помощью уже при наличии местнораспространенного процесса [3].

Ввиду недостаточного количества данных о патогенезе, оптимальных методах диагностики и лечения больных меланомой вульвы и влагалища, на сегодняшний день отечественные клинические рекомендации по ведению данной категории пациенток не разработаны. В клинической практике используются подходы к терапии, принятые для лечения больных меланомами кожи и слизистых оболочек других локализаций [4, 5].

Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения больных с вульвовагинальными меланомами при наличии технической возможности его выполнения [5, 6, 7]. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ) играет важную роль в стадировании заболевания и определения необходимости адъювантной терапии. В зависимости от наличия или отсутствия метастатического поражения ЛУ, проводится биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) или лимфаденэктомия (ЛАЭ) [8].

К числу наиболее значимых прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных, различные авторы относят размер новообразования, толщину опухоли по Бреслоу, возраст, а также состояние регионарных ЛУ и краев резекции после хирургического вмешательства [9].

Учитывая редкость заболевания, отсутствие стандартизированных подходов к лечению и ограниченность данных о влиянии прогностических факторов на исходы, возникает необходимость проведения клинического исследования, направленного на изучение факторов прогноза и показателей выживаемости у больных с вульво-

вагинальными меланомами после хирургического лечения. Цель — определить прогностические факторы и проанализировать показатели общей, безрецидивной выживаемости и частоту местных рецидивов у больных меланомой вульвы и влагалища после хирургического лечения.

Материалы и методы

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. В анализ включены все идентифицированные больные, которым выполнено хирургическое лечение по поводу меланомы вульвы или влагалища во всех отделениях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 01.05.2019 по 31.05.2025.

Данные получены из электронных историй болезни, протоколов патоморфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследований и лучевой диагностики (МРТ, ПЭТ/КТ). Поиск больных проводили по кодам МКБ-10 среди пациентов, проходивших стационарное лечение в указанный период. Ввиду отсутствия отдельной рубрики, для исследуемой патологии использовали коды: злокачественное новообразование вульвы (C51), влагалища (C52), меланома туловища (C43.5), меланома кожи, выходящая за пределы одной локализации (C43.8), меланома кожи неуточненной (C43.9). При поиске идентифицировано: C51 — 667, C52 — 382, C43.5 — 3191, C43.8 — 75, C43.9 — 934 записи. Из всех поисковых строк на основании ключевых слов («меланома», «вульва», отдельные анатомические структуры вульвы, «вагина») отобраны пациенты, соответствующие критериям включения. Случаи экстрагенитальной меланомы, меланомы шейки матки и неопределенной первичной локализации не включались.

Фиксировались демографические и клинические данные больных (возраст, локализация, размер опухоли в наибольшем измерении), патоморфологические характеристики (толщина опухоли по Бреслоу, статус краев резекции (R0/R1), лимфоваскулярная инвазия, перитуморальная лимфоидная инфильтрация), данные о регионарных ЛУ (метод оценки, наличие микро/макрометастазов), молекулярные параметры (статус

BRAF/NRAS/KIT — при наличии результатов), сведения о лечении (тип операции на первичном очаге, вмешательство на ЛУ, адъювантная иммуно-, лучевая или химиотерапия), а также непосредственные хирургические результаты (длительность операции, кровопотеря, длительность госпитализации).

Среди пациенток с меланомой вульвы принята попытка разграничить больных по преобладающей локализации опухоли — на коже или на слизистой оболочке. Для этого использовались данные гинекологического осмотра, описанные в историях болезни, и заключения патоморфологических исследований операционного материала. Меланому слизистых оболочек диагностировали в случаях, когда опухоль преимущественно располагалась в преддверии влагалища, на клиторе или малых половых губах; меланому кожи — на большой половой губе или лобке. При этом важно было отсутствие признаков ороговения и придатков кожи в морфологическом препарате в случае слизистой оболочки или их обнаружение при кожной локализации.

Учитывая то, что на сегодняшний день отечественные клинические рекомендации по стадированию больных меланомой слизистой оболочки вульвы не разработаны, стадирование опухоли по системе TNM проводилось только для меланомы, локализованной на кожной части вульвы, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями для меланомы кожи.

При изучении протоколов операций все вмешательства классифицированы на три группы: широкое иссечение опухоли вульвы или влагалища с БСЛУ/ЛАЭ или без них, вульвэктомия с БСЛУ/ЛАЭ или без них и другие вмешательства. К широкому иссечению относили операции, обозначенные как гемивульвэктомия (передняя, задняя, правосторонняя, левосторонняя) и иссечение опухоли вульвы/влагалища. В третью группу включали операции при рецидиве или прогрессировании заболевания, редкой локализации (верхняя треть влагалища), а также изолированные вмешательства на ЛУ с целью стадирования.

В период с 01.06.2025 по 30.06.2025 предпринимались попытки телефонного контакта с пациентами или их родственниками для уточнения факта рецидива, прогрессирования заболевания или смерти.

Первичной конечной точкой считали общую выживаемость (ОВ), определенную как время от даты операции до смерти от любой причины с цензурированием на дату последнего контакта. Вторичными конечными точками были безрецидивная выживаемость (БРВ), определенная как время от даты операции до первого документированного рецидива/прогрессирования или

смерти, и частота местных рецидивов, рассчитываемая как отношение числа больных с рецидивом в области первичной опухоли к общему числу пациенток.

Размер выборки не рассчитывался ввиду редкости нозологии, исследование имело описательный характер с использованием всей доступной когорты за период наблюдения. Риск систематических ошибок снижали последовательным включением всех подходящих случаев (минимизацией селекционного смещения) и стандартизованным извлечением данных по заранее заданному шаблону (минимизацией информационного смещения). Пропущенные данные не импутировали, анализ проводили по доступным наблюдениям. Пациентки без молекулярно-генетического тестирования включались в анализ выживаемости, но исключались из поданализов по соответствующим молекулярным предикторам.

Для оценки ОВ и БРВ применен метод Каплана — Мейера с расчетом 95 %-ных доверительных интервалов. Для анализа взаимосвязи между прогностическими факторами и показателями выживаемости построены модели пропорциональных рисков Кокса. Все статистические расчеты выполнялись с использованием программы Jamovi 2.6.44, уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

Результаты

В результате идентификации больных с использованием электронной системы из 5249 записей, соответствующих искомому коду МКБ-10, отобрано 47 пациенток, удовлетворявших критериям включения в исследование.

При систематизации данных выделены основные клинические характеристики: возраст, локализация, размер опухоли в наибольшем измерении и клинические проявления. С учетом мультифокальности расположения меланомы на вульве, у большинства больных идентифицирована преимущественно меланома слизистой оболочки (табл., рис. 1).

По стадиям пациентки меланомой кожной части вульвы распределились следующим образом: стадия IV — два случая (22,2 %), IIВ — два (22,2 %), IС — два (22,2 %), IIIА — один (11,1 %), IIIВ — один (11,1 %), IIIС — один (11,1 %) случай.

Средний промежуток времени от момента появления жалоб до проведения операции составил 7 мес. (от 1 до 30).

С учетом объема операции, хирургические вмешательства разделены на три группы. Первую составили 27 (57,4 %) пациенток, которым выполнено широкое иссечение опухоли вульвы

Таблица. Клинические характеристики больных с вульвовагинальными меланомами

Характеристика	N (%) или медиана (диапазон)
Возраст, лет	63 (28–75)
Локализация опухоли Меланома вульвы	38/47 (80,9 %)
Преимущественное расположение Малая половая губа (рис. 1) Преддверие влагалища Большая половая губа Клитор Лобок	14/38 (36,8 %) 9/38 (23,7 %) 7/38 (18,4 %) 6/38 (15,8 %) 2/38 (5,3 %)
Слизистая оболочка Кожа	29/38 (76,3 %) 9/38 (23,7 %)
Меланома влагалища	9/47 (19,1 %)
Размер опухоли в наибольшем измерении, мм	34,2 (2–160)
Клинические проявления Пальпируемое или пигментированное образование Отсутствие симптомов Зуд, жжение или боль Выделения из половых путей (включая кровянистые)	23 (48,9 %) 11 (23,4 %) 10 (21,3 %) 9 (19,1 %)

Table. Clinical characteristics of patients with vulvovaginal melanomas

Characteristic	N (%) or median (range)
Age, years	63 (28–75)
Tumor location Vulvar melanoma	38/47 (80.9 %)
Predominant site Labia minora (Fig. 1) Vestibule of the vagina Labia majora Clitoris Pubis	14/38 (36.8 %) 9/38 (23.7 %) 7/38 (18.4 %) 6/38 (15.8 %) 2/38 (5.3 %)
Mucous membrane Skin	29/38 (76.3 %) 9/38 (23.7 %)
Vaginal melanoma	9/47 (19.1 %)
Largest tumor dimension, mm	34.2 (2–160)
Clinical manifestations Palpable or pigmented lesion Asymptomatic Itching, burning, or pain Genital tract discharge (including bloody)	23 (48.9 %) 11 (23.4 %) 10 (21.3 %) 9 (19.1 %)

или влагалища с БСЛУ/ЛАЭ или без них, вторую — 13 (27,7 %) пациенток после вульвэктомии с БСЛУ/ЛАЭ или без них. Остальные семь (14,9 %) больных, ввиду разнородности вмешательств, выделены в отдельную группу: у трех (6,4 %) выполнена ЛАЭ при прогрессировании заболевания, у двух (4,3 %) — БСЛУ для стадирования после ранее проведенной операции на первичном очаге, у одной (2,1 %) — иссечение рецидивной опухоли, и у одной (2,1 %) пациентки с меланомой верхней трети влагалища — экстирпация матки с резекцией верхней и средней третей влагалища.

Оценку регионарного лимфоколлектора проводили посредством БСЛУ при клинически отрицательных ЛУ (сN0) или ЛАЭ при подозрении/наличии метастазов (сN1). Предопераци-

онные признаки поражения ЛУ, по данным МРТ, ПЭТ/КТ, зарегистрированы у семи (14,9 %) больных — всем им была проведена ЛАЭ. У 32 (68 %) женщин с сN0 выполнена БСЛУ. В 17 % случаев вмешательство на ЛУ не проводилось, поскольку на момент лечения методика БСЛУ еще не получила широкого внедрения в клиническую практику, а показанием для ЛАЭ являлось наличие метастазов в регионарных ЛУ.

Средняя продолжительность хирургического вмешательства составила 82 мин. (от 10 до 180), средняя интраоперационная кровопотеря — 50 мл (от пяти до 400). После операции пациентки находились в стационаре в среднем 8,4 койко-дня (от двух до 12), после чего выписывались для проведения адъювантного лечения или динамического наблюдения.

По данным послеоперационного гистологического исследования, у пяти (10,6 %) больных выявлен положительный край резекции. Одной из этих пациенток (20 %) проведено повторное хирургическое вмешательство, остальные четыре (80 %) получили иммунотерапию.

Среди оцениваемых морфологических характеристик данные о толщине опухоли по Бреслоу были доступны у 43 (91,5 %) больных, среднее значение этого показателя составило 6,8 мм (от 0,3 до 30). Лимфоваскулярная инвазия определена у 26 (55,3 % от общей группы) больных и выявлена у четырех (15,4 %) из них. Перитуморальная лимфоидная инфильтрация оценена в 18 (38,3 %) случаях, при этом была положительной у семи (38,9 %) женщин.



Рис. 1. Пациентка К. Меланомы вульвы. В области правой малой половой губы определяется неправильной формы образование темно-коричневого цвета размером до 1 × 0,5 см

Fig. 1. Patient K. Vulvar melanoma. An irregularly shaped, dark-brown lesion measuring up to 1 × 0.5 cm is present on the right labium minus

После проведения БСЛУ макро- и микрометастазы в сторожевых лимфатических узлах (СЛУ) обнаружены у 10 (31,3 %) больных, а после ЛАЭ — у 4 (57,1 %). Завершающая ЛАЭ была выполнена двум (20 %) пациенткам из 10 с метастазами в СЛУ.

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 39 (83 %) больных для выявления мутаций в гене *BRAF*, у 12 (25,5 %) — в гене *NRAS*, и у 16 (34 %) — в гене *KIT*. Наиболее часто выявлялась мутация *BRAF V600E*, зарегистрированная у восьми (17 %) больных. Мутации в генах *NRAS (p.Q61K, p.G12V)* и *KIT (p.L576P)* встречались у двух (4,3 %) пациенток для каждого гена. PD-L1-статус опухоли (CPS) определен у пяти (10,6 %) больных.

Адъювантное лечение получено 28 (59,6 %) пациентками. В 22 (46,8 %) случаях проведена иммунотерапия (ингибиторами иммунных контрольных точек), в то время как лучевая и химиотерапия применялись значительно реже — у четырех (8,5 %) и двух (4,3 %) женщин соответственно.

Рецидив или прогрессирование заболевания, выявленные как местно, так и отдаленно, зарегистрированы у 26 (55,3 %) больных. Частота местных рецидивов составила 38,5 %. Метастатическое поражение тазовых, паховых, забрюшинных ЛУ встречалось с частотой 84,6 %, легких — с частотой 34,6 %. Основными методами лечения больных с первичным рецидивом являлись иммунотерапия (65,4 %) и повторное хирургическое вмешательство (23,1 %). Повторный рецидив отмечен у четырех (8,5 %) пациенток.

Медиана периода наблюдения составила 15 мес. (от одного до 72). На момент анализа 30 (63,8 %) пациенток живы, девять (19,1 %) — потеряны для наблюдения, восемь (17 %) умерли вследствие прогрессирования основного заболевания.

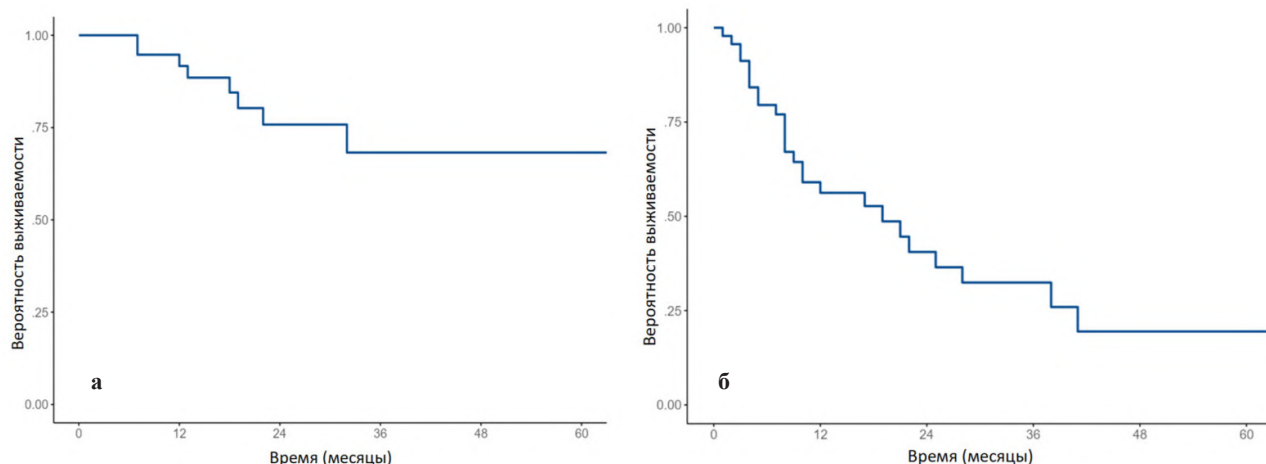


Рис. 2. ОВ (а) и БРВ (б) у больных меланомой вульвы и влагалища
Fig. 2. OS (a) and DFS (b) in patients with vulvar and vaginal melanoma

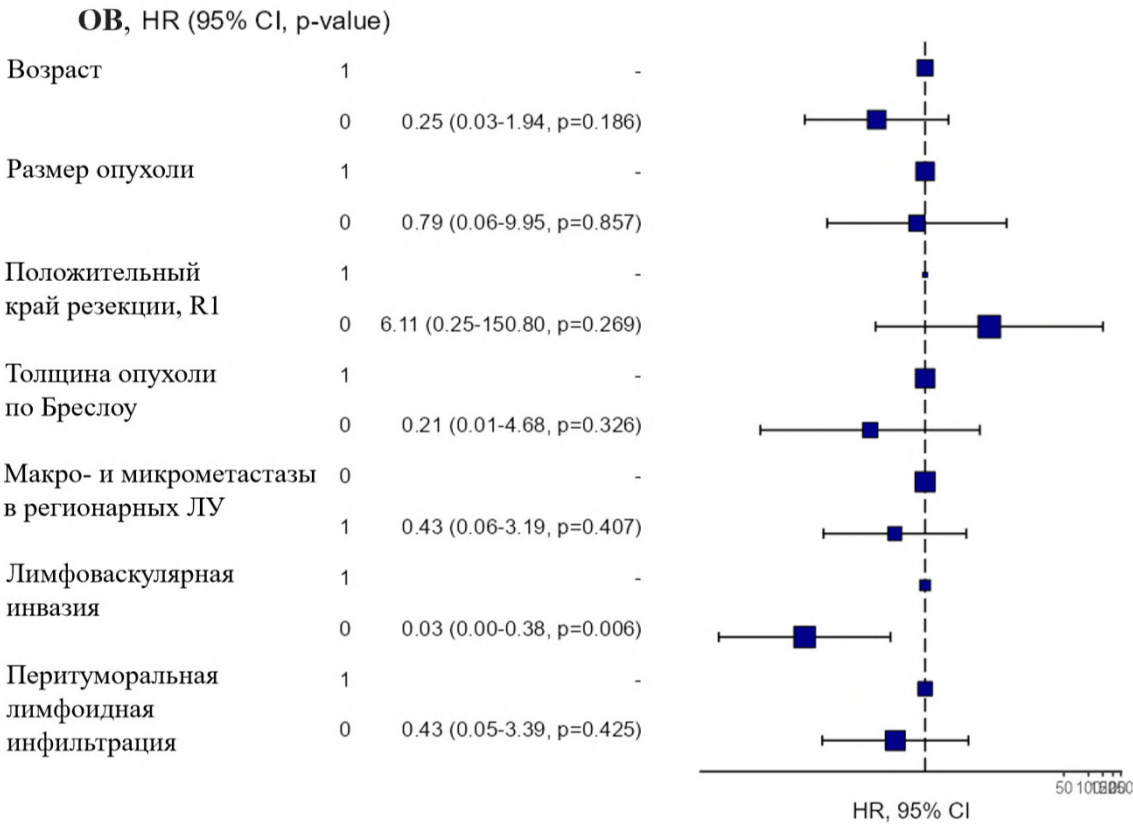


Рис. 3. Модель пропорциональных рисков Кокса для ОВ
Fig. 3. Cox proportional hazards model for OS

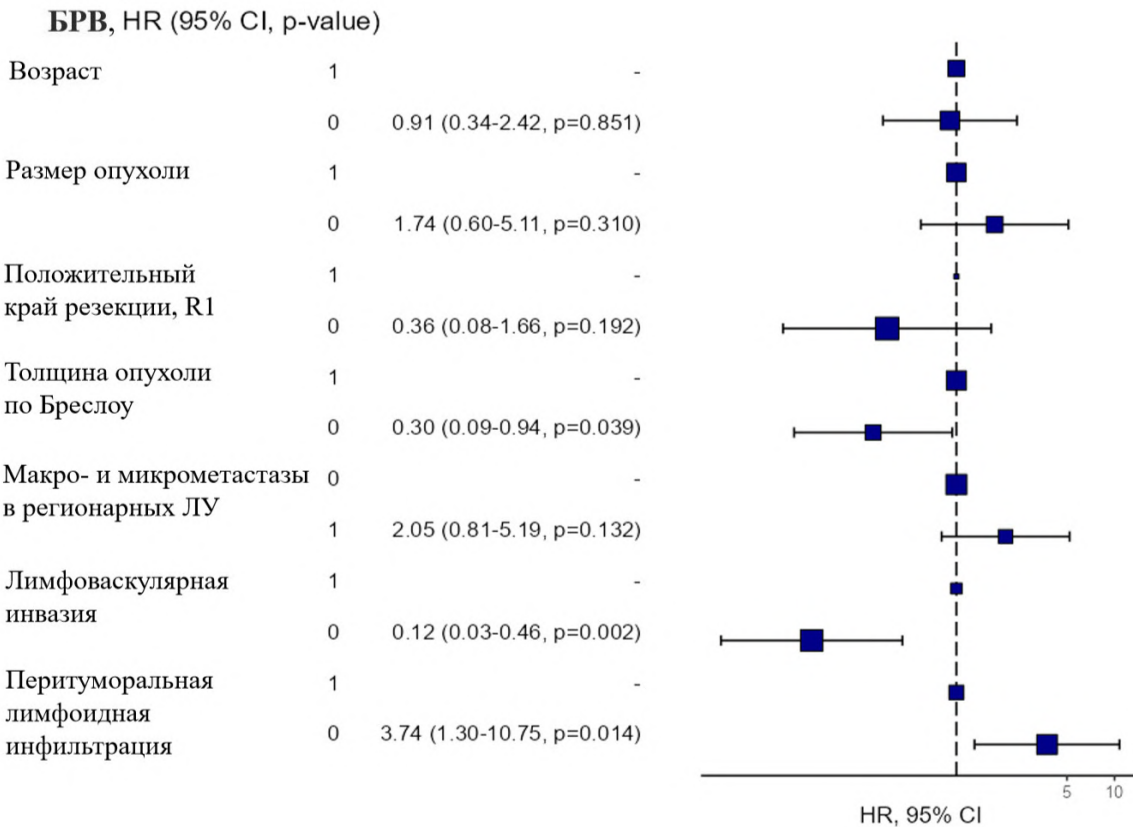


Рис. 4. Модель пропорциональных рисков Кокса для БРВ
Fig. 4. Cox proportional hazards model for DFS

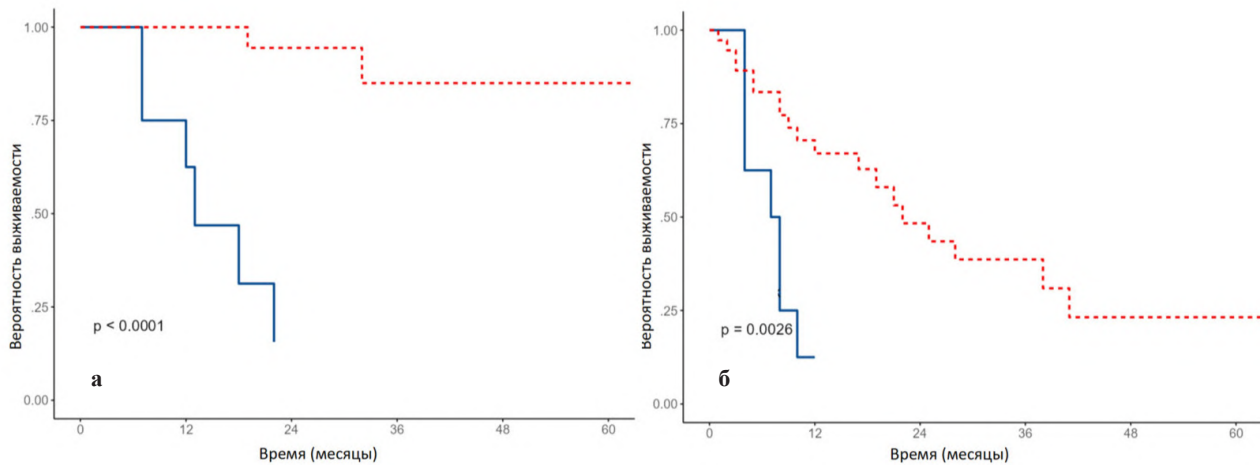


Рис. 5. ОВ (а) и БРВ (б) у больных в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии
Fig. 5. OS (a) and DFS (b) by presence of lymphovascular invasion

При оценке показателей выживаемости во всей группе больных однолетняя ОВ составила 91,7 % (95 % ДИ 83,1–100 %), трехлетняя и пятилетняя ОВ — 68,2 % (95 %-ный ДИ 50,7–91,8 %). Медиана ОВ не достигнута (рис. 2а).

Однолетняя БРВ составила 56,2 % (95 %-ный ДИ: 42,8–73,9 %), трехлетняя БРВ — 32,4 % (95 %-ный ДИ: 19,2–54,8 %), пятилетняя БРВ — 19,5 % (95 %-ный ДИ: 8,0–47,3 %). Медиана БРВ составила 19 мес. (95 %-ный ДИ: 10–41 мес.), (рис. 2б).

Также оценены показатели выживаемости в зависимости от объема проведенного хирургического вмешательства. В группе больных, которым проведено широкое иссечение опухоли вульвы или влагалища (N = 27), трехлетняя и пятилетняя ОВ составили 83,6 % (95 %-ный ДИ: 67,5–100 %), трехлетняя и пятилетняя БРВ оказались одинаковыми — 36,1 % (95 %-ный ДИ: 19,2–67,8 %). Медиана БРВ — 22 мес. В группе вульвэктомий (N = 13) трехлетняя ОВ составила 41,7 % (95 %-ный ДИ: 14,7–100 %), трехлетняя БРВ — 18,5 % (95 %-ный ДИ: 3,3–100 %). Медиана ОВ — 18 мес., БРВ — 10 мес.

Проанализировав данные литературы, мы выделили факторы прогноза, которые могли повлиять на отдаленные результаты лечения: возраст старше 65 лет, размер опухоли в наибольшем измерении ≥ 20 мм, положительный край резекции, толщина опухоли по Бреслоу ≥ 3 мм, наличие макро- и микрометастазов в регионарных ЛУ, лимфоваскулярной инвазии, перитуморальной лимфоидной инфильтрации. Для оценки их влияния на показатели выживаемости построены модели пропорциональных рисков Кокса для ОВ (рис. 3) и БРВ (рис. 4).

Среди оцениваемых факторов наличие лимфоваскулярной инвазии статистически значимо влияло на ОВ ($p = 0,006$), а на БРВ — лимфоваскулярная инвазия ($p = 0,002$), толщина

опухоли по Бреслоу ≥ 3 мм ($p = 0,039$), и перитуморальная лимфоидная инфильтрация ($p = 0,014$).

При толщине опухоли по Бреслоу ≥ 3 мм наблюдалась тенденция к снижению однолетней ОВ на 14,4 % (100 и 85,6 %, $p = 0,15$). При этом для данной группы отмечено снижение БРВ, достигшее статистической значимости ($p = 0,025$): однолетняя БРВ снизилась на 30,1 % (74 и 43,9 %), трехлетняя БРВ — на 18 % (43,1 и 25,1 %), пятилетняя БРВ — на 34,7 % (43,1 и 8,4 %).

Наличие лимфоваскулярной инвазии в опухоли ассоциировано со статистически значимым снижением как ОВ, так и БРВ ($p < 0,0001$ и $p = 0,0026$ соответственно). В этой подгруппе однолетняя ОВ была ниже на 37,5 % (100 и 62,5 %), (рис. 5а), а однолетняя БРВ — на 54,5 % (67 и 12,5 %), (рис. 5б).

Наличие перитуморальной лимфоидной инфильтрации продемонстрировало тенденцию к снижению ОВ при более редких рецидивах заболевания ($p = 0,099$ и $p = 0,2$ соответственно).

Мутации в генах *BRAF*, *NRAS* и *KIT* не показали статистически достоверного влияния на отдаленные результаты лечения больных вульвовагинальными меланомами.

Обсуждение

Меланома вульвы и влагалища представляет собой высокоагрессивное заболевание, чаще встречающееся у женщин в постменопаузе [1, 10]. По данным А. Albert et al. (2020), средний возраст пациенток с данной патологией составил 68 лет [11]. В работе К. Сафроновой и соавт. (2019) при анализе 22 больных вульвовагинальной меланомой аналогичный показатель — 64 года [9]. В исследуемой нами группе медиана возраста была сопоставимой.

C. Wohlmuth et al. (2020), проанализировав данные 1863 больных с вульвовагинальными меланомами, показали, что средний размер первичной опухоли на момент постановки диагноза составлял 31 мм, а у 46 % пациенток толщина опухоли по Бреслоу превышала 2 мм [12]. В группе наблюдения пациентки, как правило, обращались уже при среднем размере опухоли более 3 см и толщине более 6 мм, что подтверждает сложность ранней диагностики: небольшие образования часто остаются незамеченными.

Среди наиболее частых клинических проявлений у больных с вульвовагинальными меланомами отмечаются пальпируемое или пигментированное образование в области вульвы или влагалища, боль, зуд, выделения из половых путей (в том числе кровянистые) и диспареуния [2, 13, 14], опухоли данной локализации часто сопровождаются кровотечениями, а около 20 % из них имеют мультифокальный характер [2]. Эти наблюдения согласуются с результатами нашего исследования, однако у значительной части проанализированных пациенток заболевание протекало бессимптомно, что затрудняло своевременную постановку диагноза.

Согласно A. Lorenz et al. (2022), меланома вульвы чаще всего локализуется на больших (около 51 %) и малых половых губах (около 38 %), реже — в области клитора (около 12 %) [1, 10]. В нашем исследовании наиболее частой локализацией была малая половая губа (36,8 %), значительно реже — клитор (15,8 %) и лобковая область (5,3 %).

Несмотря на отсутствие утвержденных клинических рекомендаций по лечению больных с вульвовагинальными меланомами, в последние годы появляются исследования, посвященные оптимизации хирургической тактики. R. Carvajal et al. (2021) отмечают, что предпочтение следует отдавать широкому иссечению опухоли в пределах здоровых тканей, а не более обширным операциям, которые, наряду с большой травматичностью и осложнениями (до 50 %), не обеспечивают улучшения выживаемости [13]. Аналогичные данные приводят A. Gadducci et al. (2018), показавшие отсутствие преимуществ более расширенных вмешательств по сравнению с широким локальным иссечением с отступом 1–2 см от видимой границы опухоли [15]. В исследуемой группе широкое иссечение опухоли вульвы или влагалища не сопровождалось ухудшением отдаленных результатов лечения: трехлетняя ОВ у пациенток после широкого иссечения и вульвэктомии составила 83,6 и 41,7 % соответственно, БРВ — 36,1 и 18,5 %. При этом общая частота местных рецидивов достигала 38,5 %, что с одной стороны отражает агрессивность за-

болевания, а с другой не свидетельствует о необходимости более расширенных операций, позволяя рассматривать локальное иссечение опухоли как предпочтительный объем вмешательства без ухудшения прогноза.

Одной из основных трудностей достижения отрицательных краев резекции при хирургическом лечении, по данным различных авторов, являются более крупный размер опухолей (> 2 см в наибольшем измерении) в области вульвы или влагалища, а также близость к критическим анатомическим структурам — уретре, мочевому пузырю, анусу и прямой кишке [2, 11] при анализе 50 пациенток с вульвовагинальными меланомами и медианой наблюдения 48 мес. показали, что наличие опухоли в крае резекции является фактором риска локального рецидива [4]. При анализе наших данных положительный край резекции выявлен у 10,6 % больных. Мы предполагаем, что высокий процент R1 связан преимущественно с подслизистым распространением опухоли по влагалищной трубке и возможной близостью к критическим структурам, а не с размером образования. В исследуемой группе наличие R1 не показало статистически значимого влияния на показатели выживаемости, что может быть связано с малым числом выборки.

Оценка состояния регионарных ЛУ является ключевым этапом стадирования и планирования лечения. В первом исследовании, посвященном целесообразности выполнения БСЛУ у больных меланомой вульвы, показано, что метод имеет преимущества при толщине опухоли по Бреслоу 1–4 мм [16]. Согласно рекомендациям NCCN, БСЛУ показана больным меланомой вульвы толщиной более 1 мм, в то время как при меланоме влагалища необходим индивидуальный подход, так как лимфоотток может направляться как в пахово-бедренные, так и в тазовые ЛУ, что делает методику БСЛУ нестандартизованной [17]. В отечественной практике подход к проведению БСЛУ экстраполируется из опыта лечения больных меланомами кожи. БСЛУ должна проводиться всем женщинам с меланомой вульвы и клинически не пораженными ЛУ, если толщина опухоли по Бреслоу составляет > 0,8 мм или < 0,8 мм при наличии изъязвления, высоком митотическом индексе [18].

Вопрос о необходимости завершающей ЛАЭ при выявлении метастазов в СЛУ остается дискуссионным. Результаты трех крупных клинических исследований, проведенных на когорте больных меланомами кожи, показали, что завершающая ЛАЭ не улучшает показатели выживаемости [19, 20]. В исследуемой группе большинству больных с метастазами в СЛУ дополнительные вмешательства на ЛУ не про-

водились. Лишь двум пациенткам с макро- и микрометастазами выполнена завершающая ЛАЭ, обе больные живы на момент анализа, однако делать выводы о целесообразности данного подхода преждевременно ввиду ограниченного числа наблюдений.

В дополнение А. Albert et al. (2020) отмечают, что любое вмешательство на регионарных ЛУ, включая БСЛУ или ЛАЭ, снижает риск смерти, поскольку способствует точному стадированию и выбору адъювантной терапии. При этом наличие метастазов в ЛУ ассоциировано с ухудшением прогноза, что подчеркивает необходимость тщательной диагностики регионарного лимфоколлектора [11]. Похожие выводы приводятся и в других исследованиях, где выживаемость была сопоставимой при разных методах оценки СЛУ при условии, что она была выполнена [21]. При анализе отдаленных результатов лечения в исследуемой группе влияние метастатического поражения регионарных ЛУ на выживаемость оказалось недостоверным, что, вероятно, связано с небольшим размером выборки и требует дальнейшего изучения.

По данным различных авторов, пятилетняя ОВ у больных с вульвовагинальными меланомами составляет от 10 до 47 % [4, 13, 15]. Кроме того, согласно Голландскому онкологическому реестру, включающему 350 пациенток с меланомой вульвы, аналогичный показатель составил 35 % по сравнению с 50 % при меланомах кожи ($p = 0,002$) [22]. Полученные нами результаты сопоставимы с опубликованными.

Говоря о прогностических факторах выживаемости у больных меланомой вульвы и влагалища, к наиболее значимым относят размер и толщину опухоли по Бреслоу, количество митозов, наличие изъязвления, лимфоваскулярную инвазию и выраженность перитуморальной лимфоидной инфильтрации [2, 11, 23] в нашей работе статистически значимое влияние на прогноз оказали толщина опухоли по Бреслоу ≥ 3 мм, лимфоваскулярная инвазия и перитуморальная лимфоидная инфильтрация.

Меланома вульвы и влагалища может быть ассоциирована с наличием мутаций в онкогенах. Тем не менее в ряде работ показано, что мутация *BRAF V600E* встречается значительно реже, чем при меланомах кожи [1]. В изучаемой группе данная мутация выявлялась чаще, чем мутации в генах *NRAS* и *KIT*, однако ни одна из них не показала влияния, имеющего статистическую значимость, на отдаленные результаты лечения, что требует дальнейшего анализа.

Наше исследование имеет ряд ограничений, связанных с его ретроспективным характером, небольшим размером выборки и неоднородностью применяемых методов лечения. Эти фак-

торы могли повлиять на статистическую значимость отдельных показателей. Тем не менее полученные результаты отражают реальные клинические данные и подчеркивают необходимость дальнейших проспективных исследований для уточнения прогностических факторов и оптимизации терапии больных вульвовагинальными меланомами.

Заключение

Вульвовагинальная меланома — агрессивное заболевание с более плохим прогнозом по сравнению с меланомой кожи. Хирургическое лечение остается основным методом терапии, при этом широкое иссечение опухоли не уступает вульвэктомии по показателям выживаемости и может рассматриваться как предпочтительный объем вмешательства при технической выполнимости. Частота развития местных рецидивов (38,5 %) подчеркивает необходимость тщательного стадирования и использования адъювантного лечения у пациенток высокого риска. На выживаемость статистически значимо влияют толщина опухоли по Бреслоу ≥ 3 мм, лимфоваскулярная инвазия и перитуморальная лимфоидная инфильтрация, что требует учета при выборе тактики лечения.

Ограниченность данных по вульвовагинальным меланомам подчеркивает потребность в дальнейших клинических исследованиях, направленных на разработку персонализированных подходов к терапии для улучшения отдаленных результатов лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, протокол № 23 от 15.11.2025. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki Protocol (2013 revision). The study was approved by the Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 23 dated November 15, 2025). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Тимофеева Д.Р. — обработка материалов исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных;

Шевчук А.С. — идея публикации, оперативное лечение пациентов, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Князев Р.И. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материалов исследования, анализ и редактирование научной работы;

Самойленко И.В. — анализ научной работы, проверка и утверждение текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria.

Timofeeva J.R.: Data curation, manuscript drafting, literature review, data analysis and interpretation.

Shevchuk A.S.: Study conception, surgical treatment of patients, manuscript analysis, critical revision for important intellectual content.

Knyazev R. I.: Patient management and surgery, data collection, analysis and manuscript editing.

Samoylenko I.V.: Manuscript analysis, verification, and final approval of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lorenz A., Kozłowski M., Lenkiewicz S., et al. Cutaneous Melanoma versus Vulvovaginal Melanoma-Risk Factors, Pathogenesis and Comparison of Immunotherapy Efficacy. *Cancers* (Basel). 2022; 14(20): 5123.-DOI: 10.3390/cancers14205123.
- Nogueira-Rodrigues A., Oonk M.H.M., Lorusso D., et al. Comprehensive management of vulvovaginal cancers. *CA Cancer J Clin*. 2025; 75(5): 410-435.-DOI: 10.3322/caac.70014.
- Wohlmuth C., Wohlmuth-Wieser I. Vulvar melanoma: Molecular characteristics, diagnosis, surgical management, and medical treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22(5): 639-651.-DOI: 10.1007/s40257-021-00614-7.
- Straubhar A.M., Chan M.P., Uppal S. Margin status in vulvovaginal melanoma: Management and oncologic outcomes of 50 cases. *Gynecol Oncol Rep*. 2023; 49: 101268.-DOI: 10.1016/j.gore.2023.101268.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2023.-URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. [Ministry of Health of the Russian Federation. Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical guidelines. 2023.-URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (In Rus)].
- Falcicchio G., Vinci L., Cicinelli E., et al. Vulvar malignant melanoma: A narrative review. *Cancers* (Basel). 2022; 14(21): 5217.-DOI: 10.3390/cancers14215217.
- Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Меланома вульвы. Обзор литературы. *Поволжский онкологический вестник*. 2020; 11(3 [43]): 25–31.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44585452>. [Gantsev Sh.Kh., Menshikov K.V. Vulvar melanoma: A literature review. *Povolzhskiy Onkologicheskiy Vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2020; 11(3 [43]): 25–31.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44585452> (In Rus)].
- Collarino A., Fuoco V., Garganese G., et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in vulvar melanoma: the first multicenter study and systematic review. *Gynecol Oncol*. 2023; 170: 153-159.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.01.011.
- Сафронова К.В., Артемьева А.С., Сидорук А.А., et al. Меланома нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019; 15(3): 44–53.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41291045>. [Safronova K.V., Artemyeva A.S., Sidoruk A.A., et al. Melanoma of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): literature review and own cases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system*. 2019; 15(3): 44–53.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41291045> (In Rus)].
- Сафронова К.В., Артемьева А.С., Козлова Е.Н., et al. Редкие злокачественные опухоли вульвы: саркомы, меланома, болезнь Педжета. *Акушерство и гинекология*. 2020; 1 (Прил.): 121-130.-DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.121-130>. [Safronova K.V., Artemyeva A.S., Kozlova E.N., et al. Rare malignant tumors of the vulva: sarcomas, melanoma, Paget's disease. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; 1(Suppl.): 121-130.-DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.121-130> (In Rus)].
- Albert A., Lee A., Allbright R., Vijayakumar S. Vulvar melanoma: an analysis of prognostic factors and treatment patterns. *J Gynecol Oncol*. 2020; 31(5): e66.-DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e66.
- Wohlmuth C., Wohlmuth-Wieser I., May T., et al. Malignant melanoma of the vulva and vagina: A US population-based study of 1863 patients. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21(2): 285-295.-DOI: 10.1007/s40257-019-00487-x.
- Carvajal R., Maniar R. Extracutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021 Feb; 35(1): 85-98.-DOI: 10.1016/j.hoc.2020.09.004.
- Шевченко Н.А., Варясин В.В., Цидаева И.Г., et al. Ахроматическая меланома влагалища. Редкое клиническое наблюдение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023; 6(2): 145–148.-DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-145-148. [Shevchenko N.A., Varyasin V.V., Tsidaeva I.G., et al. Achromatic vaginal melanoma. A rare clinical report. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023; 6(2): 145–148.-DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-145-148 (In Rus)].
- Gadducci A., Carinelli S., Guerrieri M.E., Aletti G.D. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol*. 2018; 150(1): 180-189.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.562.
- de Hullu J.A., Hollema H., Hoekstra H.J., et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer*. 2002; 94(2): 486-91.-DOI: 10.1002/cncr.10230.
- Abu-Rustum, Nadeem R. et al. "Vulvar Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2024; 22,2: 117-135.-DOI: 10.6004/jnccn.2024.0013.
- Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., et al. Меланома кожи. Практические рекомендации RUSSCO,

- часть 1.2. *Злокачественные опухоли*. 2024; 14(3s2): 300-329.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-12. [Stroyakovskiy D.L., Abduloeva N.H., Demidov L.V., et al. Melanoma of the skin. RUSSCO Practical Recommendations, Part 1.2. *Malignant Tumors*. 2024; 14(3s2): 300-329.-DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-12 (In Rus)].
19. Bello D.M., Faries M.B. The landmark series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (management of lymph nodes). *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(1): 15-21.-DOI: 10.1245/s10434-019-07830-w.
 20. Шевчук А.С., Бабаян Д.Р., Князев Р.И., et al. Меланома вульвы: современный взгляд на проблему. *Онкогинекология*. 2025; 2 (54): 56-69.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=82927006>. [Shevchuk A.S., Babayan J.R., Knyazev R.I., et al. Vulvar melanoma: a modern view of the problem. *Gynecologic Oncology*. 2025; 2 (54): 56-69.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=82927006> (In Rus)].
 21. Alimena S., Reid H., Bercow A., et al. Trends in sentinel lymph node evaluation for vulvar melanoma in the United States from 2012 to 2018. *Gynecol Oncol*. 2025; 196: 175-181.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2025.04.007.
 22. Pleunis N., Schuurman M.S., Van Rossum M.M., et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2016; 142(3): 440-5.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.021.
 23. Vanbockstael M., Bataillon G., Morisseau M., et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in vulvovaginal melanoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2024; 34(12): 1853-1860.-DOI: 10.1136/ijgc-2024-005359.

Поступила в редакцию / Received / 21.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Джульетта Робертовна Тимофеева / Julietta R. Timofeeva / ORCID ID: 0000-0003-3735-6871.

Алексей Сергеевич Шевчук / Alexey S. Shevchuk / ORCID ID: 0000-0002-9259-4525; eLibrary SPIN: 9125-1811.

Ростислав Игоревич Князев / Rostislav I. Knyazev / ORCID ID: 0000-0002-6341-0897, SPIN: 2512-6000, AuthorID: 928479.

Игорь Вячеславович Самойленко / Igor V. Samoylenko / ORCID ID: 0000-0001-7150-5071.





© Е.В. Самкович¹, И.Е. Панова^{1,2,3}, Э.В. Бойко^{1,2,3}, С.Л. Воробьев⁴,
 Е.С. Калашикова⁴, Л.А. Инсаркина^{1,2}, С.Б. Шевченко^{5,6}

Ультразвуковые характеристики увеальной меланомы в корреляции с морфологическими данными при проведении фотодинамической терапии с хлорином е6

¹Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Ассоциация «Российский дом международного научно-технического сотрудничества», Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Elena V. Samkovich¹, Irina E. Panova^{1,2,3}, Ernest V. Boiko^{1,2,3}, Sergey L. Vorobiev⁴, Elizaveta S. Kalashnikova⁴, Lyubov A. Insarkina^{1,2}, Sergey B. Shevchenko^{5,6}

Ultrasonographic Characteristics of Uveal Melanoma Correlated with Histopathological Findings Following Photodynamic Therapy with Chlorin e6

¹S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵The Russian House of International Scientific and Technical Cooperation, Moscow, the Russian Federation

⁶Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, the Russian Federation

Цель. Провести анализ ультразвуковых характеристик увеальной меланомы в сопоставлении с данными морфологического исследования после фотодинамической терапии с хлорином е6.

Материалы и методы. В исследование включены 19 пациентов с увеальной меланомой. Больным, которым исходно была показана энуклеация ввиду больших размеров новообразования, из-за отказа от нее в качестве альтернативы первым этапом комбинированного лечения выполнена фотодинамическая терапия (ФДТ) (транссклеральная — одному, гибридная — пяти, транспупиллярная — 13). При отсутствии положительной динамики или при изменении решения пациента вторичная энуклеация выполнена в сроки от 0,25 до 1,5 (0,85 ± 0,49) мес. Для оценки эффективности лечения проводилось комплексное ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и эходенситометрией. Патоморфологическое исследование меланомы включало оценку морфологического варианта, степени некроза, выявление признаков расстройства кровообращения (тромбов), инвазии в склеру, митотической активности, степени васкуляризации опухоли.

Результаты. По данным гистологического анализа, у 14 пациентов опухоль имела веретенноклеточное строение,

Aim. To correlate ultrasonographic features of uveal melanoma with histopathological findings following photodynamic therapy (PDT) with chlorin e6.

Materials and Methods. The study included 19 patients with uveal melanoma. For patients who were initially recommended for enucleation due to the large size of the neoplasm but refused, PDT was performed as the first stage of combined treatment (transscleral in 1 patient, hybrid in 5, transpupillary in 13). In the absence of positive dynamics or upon the patient's change of decision, secondary enucleation was performed within 0.25 to 1.5 (0.85 ± 0.49) months. To assess treatment efficacy, a comprehensive ultrasound examination with color Doppler imaging (CDI) and acoustic densitometry was performed. Histopathological examination of the melanoma included assessment of the morphological type, degree of necrosis, identification of signs of circulatory disturbance (thrombi), scleral invasion, mitotic activity, and degree of tumor vascularization.

Results. Histology revealed spindle cell (n = 14), epithelioid (n = 2), and mixed (n = 3) cell types. Ultrasound and histopathological measurements showed excellent correla-

у двух — эпителиоидноклеточное, у трех — смешанный вариант. Выявлена высокая сопоставимость метрических параметров по данным УЗИ и морфологического исследования ($r_s = 0,89$ для высоты, $r_s = 0,91$ для диаметра; $p < 0,001$). Во всех случаях обнаружены некрозы опухолевой ткани, в 17 (89,5 %) — фибрино-эритроцитарные тромбы. Установлены статистически значимые корреляции: между исходной акустической плотностью и степенью некроза ($r_s = -0,59$, $p = 0,02$); между гипervasкулярным типом опухоли по данным ЦДК и наличием выраженной сосудистой сети при морфологическом исследовании ($r_s = 0,56$, $p = 0,03$); между снижением акустической плотности в динамике (с $30,53 \pm 1,26$ до $25,97 \pm 0,83$ дБ, $\Delta -6,56 \pm 1,12$ дБ) и степенью некроза ($r_s = -0,52$, $p = 0,04$). При транссклеральном и гибридном воздействии зоны некроза локализовались вплотную к склере (0,3–0,5 мм), тромбы — на расстоянии до 6,0 мм от склеры.

Выводы. Сопоставление ультразвуковых и морфологических данных показывает, что динамическое снижение акустической плотности и исходный гипervasкулярный характер кровотока являются значимыми предикторами некротических изменений и тромбоза внутриопухолевых сосудов после ФДТ. Полученные результаты обосновывают возможность использования эходенситометрии и доплерографии в качестве объективных критериев ранней оценки ответа на ФДТ.

Ключевые слова: увеальная меланома; меланома хориоидеи; фотодинамическая терапия; ультразвуковая диагностика; офтальмоонкология; морфологическая диагностика

Для цитирования: Самкович Е.В., Панова И.Е., Бойко Э.В., Воробьев С.Л., Калашникова Е.С., Инсаркина Л.А., Шевченко С.Б. Ультразвуковые характеристики увеальной меланомы в корреляции с морфологическими данными при проведении фотодинамической терапии с хлорином е6. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 842-851.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2660>

✉ Контакты: Самкович Елена Владиславовна, e.samkovich@mail.ru

Введение

Увеальная меланома (УМ) — наиболее частое первичное злокачественное внутриглазное новообразование с риском метастазирования до 50 % в отдаленные сроки. Из-за скрытой локализации в 2/3 случаев УМ диагностируется на поздних стадиях, что затрудняет органосохраняющее лечение опухолей больших размеров [1, 2]. Несмотря на широкий арсенал существующих методов, поиск альтернативных подходов для локального контроля опухолей различной локализации остается актуальным.

В последние годы возрастает интерес к фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами (ФС) хлоринового ряда [3–6]. Механизм действия ФДТ основан на селективном накоплении ФС в опухолевых клетках и эндотелии новообразованных сосудов с последующей активацией лазерным излучением, что приводит к генерации синглетного кислорода и свободных радикалов, вызывающих три основных противоопухолевых эффекта: прямое цитотоксическое повреждение клеток, тромбоз сосудов микроциркуляторного русла и активацию иммунного

ответа ($r_s = 0,89$ for tumor height, and $r_s = 0,91$ and diameter, $p < 0,001$). Necrosis was present in all cases; fibrin-erythrocyte thrombi were found in 17 eyes (89.5 %). Significant correlations were identified between: baseline acoustic density and degree of necrosis ($r_s = -0,59$, $p = 0,02$); hypervasascular pattern on CDI and a pronounced vascular network on histology ($r_s = 0,56$, $p = 0,03$); and the magnitude of decrease in acoustic density post-PDT (from $30,53 \pm 1,26$ dB to $25,97 \pm 0,83$ dB; $\Delta = -6,56 \pm 1,12$ dB) and the degree of necrosis ($r_s = -0,52$, $p = 0,04$). In transscleral and hybrid PDT, necrotic zones were adjacent to the sclera (0.3–0.5 mm), while thrombi were located up to 6.0 mm from the sclera.

Conclusion. The comparison of ultrasound and morphological data shows that a dynamic decrease in acoustic density and the initial hypervasascular nature of blood flow are significant predictors of necrotic changes and intratumoral vessel thrombosis after PDT. The obtained results justify the possibility of using acoustic densitometry and Doppler ultrasound as objective criteria for the early assessment of the response to PDT.

Keywords: uveal melanoma; choroidal melanoma; photodynamic therapy; ultrasound diagnostics; ocular oncology; morphological diagnostics

For Citation: Elena V. Samkovich, Irina E. Panova, Ernest V. Boiko, Sergey L. Vorobiev, Elizaveta S. Kalashnikova, Lyubov A. Insarkina, Sergey B. Shevchenko. Ultrasonographic characteristics of uveal melanoma correlated with histopathological findings following photodynamic therapy with chlorin e6. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 842-851.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2660>

ответа [4, 5]. Однако даже при использовании всех доступных органосохраняющих методов в ряде случаев возникает необходимость во второй энуклеации, которая выполняется у 4,3–26,0 % пациентов [7–10].

Учитывая, что основные механизмы ФДТ направлены как на опухолевый субстрат, так и на сосудистое русло, комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) (серошкальное сканирование, цветное доплеровское картирование (ЦДК), эходенситометрия) является одним из ключевых методов оценки эффективности данного метода лечения [3, 4]. Изучение результатов УЗИ в параллели с морфологией необходимо для выявления предикторов ответа и разработки неинвазивных критериев эффективности [6, 10]. В доступной литературе имеются единичные публикации, основанные на клинических наблюдениях, посвященные патоморфологическим изменениям в глазах с УМ после ФДТ и лучевого лечения [6, 11, 12]. Однако в них не применялось сопоставление морфологического анализа с комплексным УЗИ, включающим эходенситометрию и ЦДК. *Цель* — провести анализ ультразвуковых характеристик УМ в сопоставлении с

данными морфологического исследования после ФДТ с хлорином еб.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 19 пациентов (19 глаз) с диагнозом УМ (меланома хориоидеи — 16 человек, меланома цилиарного тела — три), получавших лечение в Санкт-Петербургском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» с 2018 по 2025 г. Распределение пациентов по стадиям TNM (8-е издание AJCC): T2aN₀M₀ — один, T2bN₀M₀ — один, T3aN₀M₀ — 11, T3bN₀M₀ — два, T4aN₀M₀ — три, T4bN₀M₀ — один. Средний возраст — 61,7 ± 13,8 года (от 38 до 78 лет), женщин — 12 (63,2 %), мужчин — семь (36,8 %). За период наблюдения признаков метастатического поражения не выявлено.

Всем пациентам исходно по клиническим рекомендациям была показана энуклеация глазного яблока ввиду больших размеров новообразования. Пациенты, отказавшиеся от энуклеации, подписали информированное согласие на органосохраняющее лечение, включающее ФДТ в качестве первого этапа с последующим планированием брахитерапии Ru-106/Rh-106. Всем им выполнена ФДТ (транспупиллярная (ТПФДТ) — 13, гибридная (ГБФДТ) — пяти, трансклеральная (ТСФДТ) — одному). Из-за отсутствия динамики, осложнений или изменения решения пациента брахитерапию не проводили. Выполнена вторичная энуклеация глазного яблока. Срок от ФДТ до энуклеации составил от 0,25 до 1,5 мес (0,85 ± 0,49 мес).

ФДТ проводили на лазерной установке «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия), длина волны — 662 нм. За 3 ч до лазерного облучения внутривенно капельно вводили ФС-хлорин еб «Фотолон»/«Фоторан» в дозе 1,0 мг/кг массы тела. Параметры воздействия: плотность мощности — 0,300–0,400 Вт/см², плотность энергии — 200–250 Дж/см². При трансклеральном доступе использовали зонды-наконечники,

параметры воздействия корректировали с учетом коэффициента пропускания склеры (энергия увеличивалась вдвое). ГБФДТ включала последовательное (сначала транспупиллярное, затем — трансклеральное) облучение в ходе одной лечебной сессии.

Пациентам до лечения и в динамике перед энуклеацией выполняли УЗИ на сканере Philips Affinity 50 (Philips Ultrasound, США) линейным датчиком L15-7io (частота — 7–15 МГц). Оценивали метрические параметры в серошкальном режиме, характер внутриопухолевого кровотока в режиме ЦДК: гипervasкулярный (множественные цветовые сигналы), гиповаскулярный (единичные сигналы), аваскулярный (отсутствие сигналов), а также акустическую плотность (дБ) в стандартизованных условиях.

Энуклеированные глаза фиксировали в 10 %-ном нейтральном формалине. Изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование включало определение гистологического варианта, измерение высоты и диаметра опухоли, оценку степени некроза (в процентах от площади среза), наличие фибрино-эритроцитарных тромбов в просветах внутриопухолевых сосудов, инвазию в склеру, прорыв мембраны Бруха, вовлечение зрительного нерва, митотическую активность, а также выраженность сосудистой сети (оценивалась полуколичественно: слабая, умеренная, выраженная. Степень некроза (0–3): 0 — отсутствие, 1 — < 10 %, 2 — 10–50 %, 3 — > 50 %. При наличии точных цифр использовали соответствующие значения. Также оценивали степень лечебного тканевого (по А. Mandard и соавт., 1994) и степень клеточного патоморфологического ответа (по К. Becker и соавт., 2003) [13, 14].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета SPSS 26.0 (IBM Corp., США). Количественные данные представлены как $M \pm SD$ (при нормальном распределении) или $Me (Q1; Q3)$. Для сравнения парных количественных показателей использовали t-критерий

Таблица 1. Сравнение метрических характеристик опухоли по данным УЗИ и морфологического анализа (n = 19)

Параметр	УЗИ (до лечения)	Гистологические размеры	p (t-тест)	r _s (Спирмен)	p (корреляция)
Высота, мм	9,82 ± 2,61	10,11 ± 3,38	0,37	0,89	< 0,001
Базальный диаметр, мм	14,37 ± 4,88	15,21 ± 4,35	0,28	0,91	< 0,001

Table 1. Comparison of ultrasound and histopathological tumor dimensions (n = 19)

Parameter	Ultrasound measurement (pre-treatment)	Histological measurement	p-value (paired t-test)	Spearman's ρ (r _s)	p-value (correlation)
Height, mm	9.82 ± 2.61	10.11 ± 3.38	0.37	0.89	< 0.001
Basal diameter, mm	14.37 ± 4.88	15.21 ± 4.35	0.28	0.91	< 0.001

Стьюдента для связанных выборок. Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проведено сопоставление метрических параметров опухоли по данным УЗИ и морфологического анализа энуклеированных глаз после ФДТ.

Средняя высота опухоли по УЗИ до лечения составила $9,82 \pm 2,61$ мм, по результатам морфологического исследования энуклеированных глаз — $10,11 \pm 3,38$ мм ($p = 0,37$). Базальный диаметр по УЗИ — $14,37 \pm 4,88$ мм, по гистологии — $15,21 \pm 4,35$ мм ($p = 0,28$). Коэффициенты корреляции Спирмена между инструментальными и морфологическими измерениями оказались высокими: для высоты $r_s = 0,89$ ($p < 0,001$), для диаметра $r_s = 0,91$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой сопоставимости метрических параметров (табл. 1).

Далее оценивали динамику УЗ-параметров (эходенситометрии и доплерографии) после ФДТ (табл. 2).

Как свидетельствуют результаты, представленные в табл. 2, исходная акустическая плотность опухолевой ткани в среднем составляла $30,53 \pm 1,26$ дБ (данные получены для 17 пациентов, у которых проводилась эходенситометрия перед ФДТ). В динамике перед энуклеацией отмечено статистически значимое снижение акустической плотности до $25,97 \pm 0,83$ дБ ($\Delta = -6,56 \pm 1,12$ дБ, $p < 0,01$ по парному t-тесту, $n = 12$ с доступными парными измерениями). До лечения все опухоли имели гиперваскуляр-

ный тип кровотока; после ФДТ аваскуляризация отмечена в 78,9 % случаев, гиповаскулярный тип — в 15,8 %, гиперваскулярный сохранился у 5,3 % (табл. 2).

На следующем этапе исследования был проведен детальный анализ морфологических изменений в опухолевой ткани после ФДТ (табл. 3).

Согласно результатам гистологического исследования (табл. 3), у 14 пациентов (73,7 %) опухоль имела веретенноклеточное строение, у двух (10,5 %) — эпителиоидноклеточное, у трех (15,8 %) — смешанный вариант. Митотическая активность варьировала от одного до девяти митозов на 1 мм^2 (в среднем, $3,6 \pm 2,1$). Инвазия в склеру отмечена в 17 случаях (89,5 %), прорыв мембраны Бруха — в 16 (84,2 %). Признаки перинеуральной инвазии выявлены у пяти пациентов (26,3 %), вовлечение зрительного нерва — у 4 (21,1 %). Во всех глазах, независимо от морфологического варианта, после ФДТ наблюдались некрозы и тромбозы, в ряде случаев — фиброз и лимфогистиоцитарная инфильтрация.

При сопоставлении ультразвуковых и гистологических данных установлены статистически значимые корреляции. Так, исходная акустическая плотность отрицательно коррелировала со степенью некроза ($r_s = -0,59$; $p = 0,02$; $n = 17$). Степень снижения акустической плотности (Δ дБ) также показала отрицательную связь со степенью некроза ($r_s = -0,52$; $p = 0,04$; $n = 12$). Гиперваскулярный тип по ЦДК положительно коррелировал с наличием выраженной сосудистой сети при морфологическом исследовании ($r_s = 0,56$; $p = 0,03$). У 15 пациентов с аваскуляризацией после ФДТ тромбы обнаружены морфологически в 14 случаях (93,3 %). При этом

Таблица 2. Динамика ультразвуковых параметров после ФДТ

Параметр	До ФДТ	После ФДТ	Δ	p
Акустическая плотность, дБ	$30,53 \pm 1,26$	$25,97 \pm 0,83$	$-6,56 \pm 1,12$	$< 0,01$
Тип кровотока по ЦДК, n (%):				
Гиперваскулярный	19 (100 %)	1 (5,3 %)	—	$< 0,001$
Гиповаскулярный	0	3 (15,8 %)	—	
Аваскулярный	0	15 (78,9 %)	—	

Table 2. Changes in ultrasonographic parameters following PDT

Parameter	Pre-PDT	Post-PDT	Δ change	p-value
Acoustic density, dB	30.53 ± 1.26	25.97 ± 0.83	-6.56 ± 1.12	<0.01
Tumor vascularity pattern according to CDI, n (%):				
Hypervascular	19 (100 %)	1 (5.3 %)	—	<0.001
Hypovascular	0	3 (15.8 %)	—	
Avascular	0	15 (78.9 %)	—	

Таблица 3. Морфологические изменения в опухолевой ткани энуклеированных глаз после ФДТ

Морфологический признак	Значение
Наличие некрозов, n (%)	19 (100 %)
Степень некроза	От мелкоочаговых (< 10 %) до обширных (более 50 %)
Фибрино-эритроцитарные тромбы, n (%)	17 (89,5 %)
Гистологический вариант: веретенноклеточный/эпителиоидноклеточный/смешанный, n	14 / 2 / 3
Митотическая активность, митозов/мм ² (M ± SD)	3,6 ± 2,1
Инвазия в склеру, n (%)	17 (89,5 %)
Прорыв мембраны Бруха, n (%)	16 (84,2 %)
Периневральная инвазия, n (%)	5 (26,3 %)
Вовлечение зрительного нерва, n (%)	4 (21,1 %)

Table 3. Histopathological characteristics of enucleated eyes following PDT

Morphological feature	Finding
Presence of necrosis, n (%)	19 (100 %)
Extent of necrosis	Small focal (< 10%) to extensive (> 50%)
Fibrin-erythrocyte thrombi, n (%)	17 (89.5 %)
Histological type: spindle cell/epithelioid cell/mixed, n	14 / 2 / 3
Mitotic activity, mitoses/mm ² (M ± SD)	3.6 ± 2.1
Scleral invasion, n (%)	17 (89.5 %)
Bruch's membrane rupture, n (%)	16 (84.2 %)
Perineural invasion, n (%)	5 (26.3 %)
Optic nerve involvement, n (%)	4 (21.1 %)

корреляция между степенью редукции кровотока и наличием тромбов составила $r_s = 0,43$ ($p = 0,06$), что позволяет рассуждать о выраженной тенденции, однако не достигает уровня статистической значимости, вероятно, в связи с небольшим числом наблюдений, в которых сохранялся кровоток после ФДТ ($n = 4$).

При анализе различных доступов к патологическому очагу установлено, что при изолированной ТСФДТ (один пациент) и ГБФДТ (пять пациентов) зоны некроза располагались в непосредственной близости к склере (минимальное расстояние — 0,3–0,5 мм), а тромбы выявлялись в сосудах на расстоянии до 6,0 мм от склеры (в среднем, $4,2 \pm 1,8$ мм). В одном случае после ГБФДТ отмечены некрозы как со стороны основания, так и в центральных и апикальных отделах опухоли. При изолированной ТПФДТ (13 пациентов) некротические изменения чаще преобладали на вершине опухоли, тогда как в базальных отделах, прилежащих к склере, нередко сохранялись жизнеспособные клетки и внутриопухолевые сосуды.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует полученные закономерности.

Пациент П., 78 лет. УЗИ левого глаза — объемное новообразование 9 x 18 мм, гиперваскулярный тип. Акустическая плотность — 33,97 дБ (рис. 1).

Диагноз: меланома цилиохориоидальной зоны $T_{3b}N_0M_0$ ПВ-стадии. На основании решения консилиума, учитывая большие размеры опухоли, пациенту была показана энуклеация, от которой он отказался. В качестве попытки органосохраняющего лечения выполнена ГБФДТ с последующим планированием брахитерапии. Получено информированное согласие на лечение.

На следующий день после ФДТ по УЗИ наблюдались признаки частичного тромбоза внутриопухолевых сосудов. Акустическая плотность опухолевой ткани снизилась до 25,54 дБ. При контрольном обследовании через 1 мес. выявлено увеличение вторичной отслойки сетчатки и развитие гемофтальма (рис. 2). В связи с развившимися геморрагическими осложнениями, а также с учетом желания пациента выполнена энуклеация левого глаза.

Патоморфологическое исследование энуклеированного глаза: пигментная меланома хориоидеи, эпителиоидноклеточный вариант, с вовлечением цилиарного тела, базальный диаметр — 17,0 мм, высота — 8,0 мм, митотическая активность — четыре митоза на 1 мм². Очаговая инвазия — в склеру без экстраокулярного распространения, инвазия — в мембрану Бруха, очаговые некрозы (до 15 % площади опухоли), фибринозно-эритроцитарные тромбы в просветах сосудов на расстоянии 1,2 и 2,0 мм от

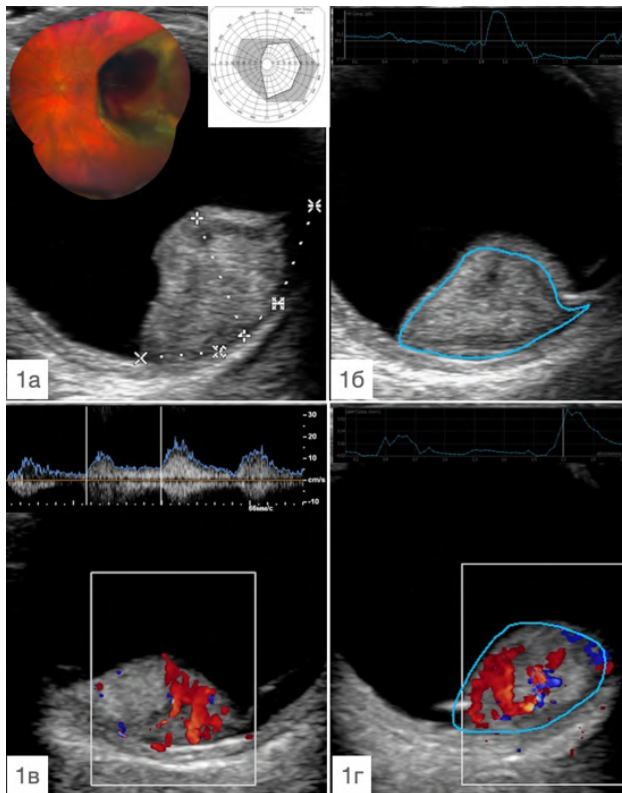


Рис. 1. Ультразвуковая и офтальмокопическая картина левого глаза пациента П. до лечения: 1а — офтальмокопическая картина, поле зрения, УЗИ в режиме серошкального сканирования (размеры опухоли — 9×18 мм); 1б — ультразвуковая гистография (акустическая плотность — 33,97 дБ); 1в — УЗИ в режиме ЦДК (множественные ЦП); 1г — ультразвуковая гистография в режиме ЦДК (33,97 дБ)
Fig. 1. Pre-treatment imaging of the left eye in patient P: 1a: ophthalmoscopic image, field of view, B-mode ultrasound scan (tumor size 9×18 mm); 1б: ultrasound histogram (acoustic density — 33.97 dB); 1в: color Doppler ultrasound scan (multiple color flow signals); 1г: ultrasound histogram in the color Doppler mode (33.97 dB)

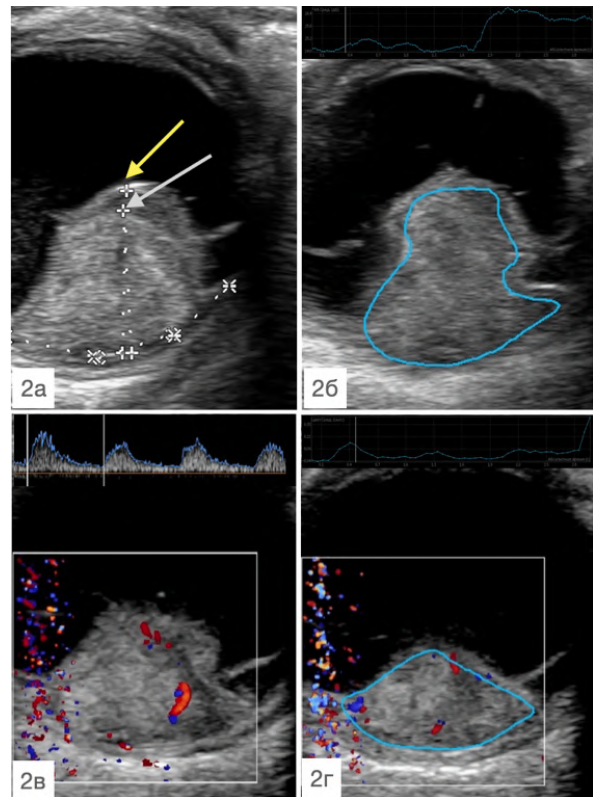


Рис. 2. Ультразвуковая картина левого глаза пациента П. после лечения: 2а — УЗИ в режиме серошкального сканирования размер (размеры опухоли — $8,3 \times 18$ мм, серая стрелка — вершина опухоли, желтая стрелка — субретиальное кровоизлияние); 2б — ультразвуковая гистография (акустическая плотность — 25,54 дБ); 2в — УЗИ в режиме ЦДК (единичные ЦП); 2г — ультразвуковая гистография в режиме ЦДК (25,54 дБ)
Fig. 2. Post-treatment imaging of the left eye in patient P: 2a: B-mode ultrasound scan (tumor size 8.3×18 mm, gray arrow — tumor apex, yellow arrow — subretinal hemorrhage); 2б: ultrasound histogram (acoustic density — 25.54 dB); 2в: color Doppler ultrasound scan (single color flow signals); 2г: ultrasound histogram in the color Doppler mode (25.54 dB)

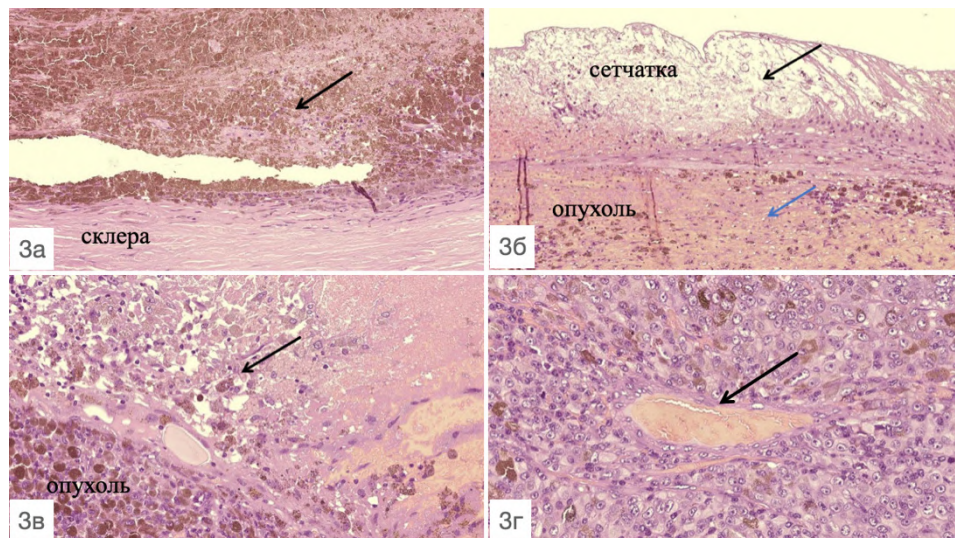


Рис. 3. Микрофотографии опухоли, окраска — гематоксилин-эозин: 3а — некроз опухолевой ткани (стрелка) вплотную к склере, $\times 200$; 3б — некроз опухоли (синяя стрелка) и пигментного эпителия сетчатки (черная стрелка), $\times 200$; 3в — некроз опухолевой ткани (стрелка) вплотную к сетчатке, $\times 400$; 3г — эритроцитарный тромб (стрелка) в просвете сосуда (на расстоянии 2,0 мм от склеры), $\times 400$
Fig. 3. Photomicrographs of the tumor, hematoxylin-eosin staining: 3a: necrosis of tumor tissue (arrow) adjacent to the sclera, $\times 200$; 3б: necrosis of the tumor (blue arrow) and retinal pigment epithelium (black arrow), $\times 200$; 3в: necrosis of tumor tissue (arrow) adjacent to the retina, $\times 400$; 3г: erythrocyte thrombus (arrow) in the vessel lumen (at a distance of 2.0 mm from the sclera), $\times 400$

склеры. Некроз опухолевой ткани определялся вплотную к склере и к сетчатке (рис. 3). Степень регресса опухоли после ФДТ соответствует TRG4 по Mandard и 3-й степени по рекомендациям CAP/NCCN 2025 г.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проведено сопоставление ультразвуковых и морфологических параметров у пациентов с УМ после различных вариантов ФДТ с хлорином еб. Полученные результаты позволяют оценить как механизмы действия ФДТ, так и возможности неинвазивной оценки ответа опухоли на лечение.

Известно, что ФДТ реализует противоопухолевое действие через три взаимосвязанных механизма: прямое цитотоксическое повреждение клеток, тромбоз сосудов микроциркуляторного русла и активацию иммунного ответа [4–6]. В рамках данной работы полученные морфологические результаты подтверждают первые два из них. Обнаружение во всех 19 глазах крупноочаговых некрозов, дифференцированных от возможных спонтанных по признаку параваскулярной привязанности к сосудистому руслу, свидетельствует о цитотоксическом эффекте. Выявление фибрино-эритроцитарных тромбов в 89,5% случаев подтверждает васкулоокклюзивное действие; тромбоз был ранним и сохранялся до энуклеации. Полученные данные согласуются с литературой, где после ФДТ описаны спазм сосудов, тромбообразование, повреждение эндотелия, стаз крови, агрегация эритроцитов и ишемический некроз [15, 16].

В мировой литературе представлены работы, посвященные патоморфологическим изменениям в глазах с УМ после различных видов лучевого и комбинированного лечения, в том числе сопоставляющие МРТ с гистологическими характеристиками УМ [10–12]. Вместе с тем, в офтальмоонкологии УЗИ является более широкодоступным, неинвазивным и высокоинформативным методом, которое можно по праву назвать золотым стандартом диагностики внутриглазных новообразований.

Серошкальное ультразвуковое сканирование показало высокую точность в определении размеров опухоли. Сопоставимость метрических параметров по УЗИ и гистологии ($r_s = 0,89–0,91$) позволяет использовать данный метод для мониторинга динамики регресса опухоли в процессе динамического послеоперационного наблюдения.

Эходенситометрия выявила статистически значимое снижение акустической плотности опухолевой ткани после ФДТ ($\Delta -6,56 \pm 1,12$ дБ, $p < 0,01$), которое отрицательно коррелировало со степенью некроза ($r_s = -0,52$, $p = 0,04$).

Механизм этого феномена, вероятно, связан с появлением зон некроза и кровоизлияний, которые создают акустически неоднородные участки с пониженной эхогенностью [17–19]. Снижение акустической плотности наблюдалось уже в ранние сроки, что может быть применимо для ранней оценки ответа на терапию и отражать структурные особенности опухоли [17–19].

Доплерография позволяет в реальном времени оценить гемодинамику опухоли [17, 20]. Так, ЦДК продемонстрировало раннюю аваскуляризацию у большинства пациентов: до лечения во всех наблюдениях определялся гиперваскулярный тип кровотока, после ФДТ у 78,9 % — полная аваскуляризация, у 15,8 % — гиповаскулярный тип. При патоморфологическом исследовании фибрино-эритроцитарные тромбы выявлены в 89,5 % случаев. Гиперваскулярный характер по ЦДК положительно коррелировал с наличием выраженной сосудистой сети при морфологическом анализе ($r_s = 0,56$, $p = 0,03$). Полученные гемодинамические изменения согласуются и с данными литературы, свидетельствующими о том, что подобная динамика является благоприятным предиктором регресса опухоли [18–20].

Важным аспектом явилось сравнение различных доступов к опухоли. Традиционно ФДТ при УМ применяют транспупиллярно, однако при локализации опухоли в цилиарном теле или в периферических отделах данный подход ограничен [3, 4]. Ю.А. Белый с соавт. (2007) на одном клиническом наблюдении показали, что после ТПФДТ некротические изменения локализуются в вершине, а в основании сохраняются жизнеспособные клетки; также выявлялись тромбы и патоморфологический ответ клеток [11]. Полученные нами данные полностью согласуются с этим исследованием: при изолированной ТПФДТ некрозы чаще были выражены в апикальных отделах.

Способность склеры пропускать излучение красного спектра и преодолевать пигментный барьер была подтверждена в экспериментальных работах, что послужило основой для разработки трансклеральной и гибридной методик ФДТ [6, 21, 22]. Морфологически это подтверждается локализацией некрозов вплотную к склере и наличием тромбов в сосудах, расположенных на значительном удалении от внутренней поверхности склеры. ГБФДТ, сочетающая оба доступа, потенциально обеспечивает более равномерное повреждение опухоли на всю глубину, что важно при больших размерах новообразования [6].

Иммуноопосредованное повреждение — третий компонент действия ФДТ — не было предметом прямого анализа, однако в ряде препаратов наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация,

указывающая на возможную активацию клеточного иммунитета. Согласно литературе, ФДТ с хлорином еб индуцирует противоопухолевый иммунитет через высвобождение антигенов и активацию дендритных клеток [23]; экспериментально доказано привлечение CD8⁺ Т-лимфоцитов и формирование системного иммунитета [23, 24], а также усиление эффекта ФДТ при деpleции регуляторных Т-клеток (Treg) [25, 26]. В клинических условиях системная ФДТ увеличивает число NK-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов [27]. Наличие лимфоцитарной инфильтрации в зонах некроза в нашем исследовании позволяет предположить вклад иммунных механизмов в регрессию, что требует подтверждения иммуногистохимическим анализом субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺, FoxP3⁺).

Ограничение исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, сроки от ФДТ до энуклеации варьировали от 0,25 до 1,5 мес., что могло повлиять на степень выраженности морфологических изменений. Во-вторых, отсутствие иммуногистохимического анализа не позволяет судить о вкладе иммунного ответа. В-третьих, все пациенты исходно имели большие размеры УМ и нуждались в энуклеации, поэтому результаты не могут быть экстраполированы на опухоли небольших размеров, где возможно изолированное органосохраняющее лечение. Тем не менее, полученные данные являются важным этапом в понимании механизмов ФДТ при УМ и открывают перспективы для дальнейших исследований.

Заключение

Серошкальное ультразвуковое сканирование обеспечивает высокую сопоставимость метрических параметров с гистологическими данными ($r_s = 0,89$ для высоты и $r_s = 0,91$ для диаметра, $p < 0,001$), что подтверждает его информативность для оценки размеров опухоли.

Эходенситометрия выявляет статистически значимое снижение акустической плотности опухолевой ткани после ФДТ ($\Delta -6,56 \pm 1,12$ дБ, $p < 0,01$), которое коррелирует со степенью некроза ($r_s = -0,52$, $p = 0,04$), что позволяет рассматривать данный метод как неинвазивный маркер цитотоксического эффекта.

ЦДК демонстрирует раннюю аваскуляризацию опухоли после ФДТ, коррелирующую с наличием выраженной сосудистой сети при гистологическом анализе ($r_s = 0,56$, $p = 0,03$) и тромбозом сосудов (89,5 % случаев), что подтверждает информативность метода для оценки васкулоокклюзивного эффекта.

Полученные результаты обосновывают использование комплексного УЗИ в качестве об-

ективных неинвазивных критериев ранней оценки ответа на ФДТ при увеальной меланоме.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-00047, <https://rscf.ru/project/24-75-00047/>.

Funding

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (RSF), project number 24-75-00047, <https://rscf.ru/project/24-75-00047/>.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», протокол № 4/24 от 24.10.2024. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the 2013 version of the Declaration of Helsinki. The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" (Protocol No. 4/24, dated October 24, 2024). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Самкович Е.В., Панова И.Е., Бойко Э.В., Шевченко С.Б. — идея публикации, разработка дизайна исследования, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации; Воробьев С.Л., Калашникова Е.С. — оценка результатов гистологического исследования, написание текста статьи; Инсаркина Л.А. — сбор материала исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions adhere to the ICMJE authorship criteria.

Samkovich E.V., Panova I.E., Boiko E.V., Shevchenko S.B.: Study conception and design, data acquisition, analysis, and interpretation, manuscript drafting, and final approval of the submitted version. Vorobiev S.L., Kalashnikova E.S.: Histopathological analysis and manuscript drafting. Insarkina L.A.: Participant recruitment and data collection, manuscript drafting, technical editing, and preparation of the reference list.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all

aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бровкина А.Ф. Локальное лечение меланом хориоидеи: возможности и ограничения. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134(4): 52-60.-DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma201813404152>. [Brovkina A.F. Local treatment of choroidal melanoma: possibilities and limitations. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018; 134(4): 52-60. -DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma201813404152> (In Rus)].
- Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., et al. American joint committee on cancer classification of uveal melanoma (anatomic stage) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. 2015; 122(6): 1180-1186.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.026>.
- Панова И.Е., Бойко Э.В., Самкович Е.В., Гвазава В.Г. Изолированная транспупиллярная фотодинамическая терапия в локальном лечении меланомы хориоидеи. *Офтальмология*. 2025; 22(1): 159-168.-DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-159-168>. [Panova I.E., Boiko E.V., Samkovich E.V., Gvazava V.G. Isolated transpupillary photodynamic therapy in local treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology in Russia*. 2025; 22(1): 159-168.-DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-159-168> (In Rus)].
- Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в офтальмологии. Под ред. проф. Х.П. Тахчиди. Калуга: МНТК «Микрохирургия глаза». 2008; 288(ил.). [Tereshchenko A.V., Belyi Yu.A., Volodin P.L., Kaplan M.A. Photodynamic therapy with photosensitizer 'Photoditazine' in ophthalmology. Ed. by Prof. H.P. Takhchidi. Kaluga: ITC 'Eye Microsurgery'. 2008; 288(ill.) (In Rus)].
- Kessel D. Photodynamic therapy: critical PDT theory. *Photochem Photobiol*. 2023; 99(2): 199-203.-DOI: <https://doi.org/10.1111/php.13616>.
- Самкович Е.В., Бойко Э.В., Панова И.Е., et al. Экспериментально-морфологическое обоснование подходов к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 325-333.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333>. [Samkovich E.V., Boiko E.V., Panova I.E., et al. Experimental and morphological justification of approaches to hybrid photodynamic therapy of uveal melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 325-333.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333> (In Rus)].
- Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В., et al. Причины энуклеации после брахитерапии увеальных меланом. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9(4): 46-51.-DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-46-51>. [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Valskiy V.V., Mironova I.S., Tsygankov A.Yu. Indications for enucleation after uveal melanoma brachytherapy. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016; 9(4): 46-51.-DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-46-51> (In Rus)].
- Pham C.M., Custer P.L., Couch S.M. Comparison of primary and secondary enucleation for uveal melanoma. *Orbit*. 2017; 36(6): 422-427.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1337183>.
- Fabian I.D., Tomkins-Netzer O., Stoker I., et al. Secondary enucleation for uveal melanoma: a 7-year retrospective analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160(6): 1104-1110.e1.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.08.034>.
- Панова И.Е., Свистунова Е.М., Самкович Е.В., et al. Оценка постлучевого патоморфоза меланомы хориоидеи в клинической практике. *Архив патологии*. 2025; 87(3): 33-39.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20258703133>. [Panova I.E., Svistunova E.M., Samkovich E.V., et al. Post-radiation choroidal melanoma pathomorphosis assessment in clinical practice. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2025; 87(3): 33-39.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20258703133> (In Rus)].
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., et al. Морфологическое изучение фотодинамических эффектов с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека. *Вестник ОГУ*. 2007; 78: 19-22.-URL: http://vestnik.osu.ru/2007_12/38.pdf. [Beliy Yu.A., Tereshchenko A.V., Volodin P.L., et al. Morphological study of photodynamic effects with photosensitizer "Photoditazine" on the structure of melanoma of the human ocular vasculature. *Vestnik OGU*. 2007; 78: 19-22.-URL: http://vestnik.osu.ru/2007_12/38.pdf (In Rus)].
- Ferreira T.A., Jaarsma-Coes M.G., Marinkovic M., et al. MR imaging characteristics of uveal melanoma with histopathological validation. *Neuroradiology*. 2022; 64(1): 171-184.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02825-5>.
- Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C., et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994; 73(11): 2680-2686.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c).
- Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003; 98(7): 1521-1530.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11660>.
- Ростовцев Н.М., Пастернак А.Е., Котляров Н.А. Морфологические изменения в экспериментальной опухоли при фотодинамической терапии. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015; 5: 46-49.-EDN: VDOYVL.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_25114267_94308755.pdf. [Rostovtsev N.M., Pasternak A.E., Kotliarov N.A. Morphological changes in experimental tumors in photodynamic therapy. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2015; 5: 46-49.-EDN: VDOYVL.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_25114267_94308755.pdf (In Rus)].
- Корчагина К.С., Гамаюнов С.В., Воропаева Л.А., Шахова Н.М. Патоморфологические изменения тканей после проведения ФДТ (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2017; 3(30): 64-68.-EDN: YMPRYP.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_32323612_75254342.pdf. [Korchagina K.S., Gamayunov S.V., Voropaeva L.A., Shakhova N.M. Pathomorphological changes in tissues after PDT (Literature review). *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2017; 3(30): 64-68.-EDN: YMPRYP.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_32323612_75254342.pdf (In Rus)].
- Панова И.Е., Самкович Е.В., Нечипоренко П.А. Ультразвуковая доплерография в оценке кровоснабжения меланомы хориоидеи: параллели с контрастной ангиографией и гистографией. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139(1): 27-34.-DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202313901127>. [Panova I.E., Samkovich E.V., Nechiporenko P.A. Doppler ultrasound in the assessment of blood supply to choroidal melanoma: parallels with contrast angiography and histography. *Russian Annals of Ophthalmol-*

- ogy. 2023; 139(1): 27-34.-DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202313901127> (In Rus)].
18. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Кружкова Г.В. Ультразвуковой денситометрический анализ структуры увеальной меланомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 2: 45-48.-EDN: QCLKTV.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_19121658_57354867.pdf. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryan A.G., Kruzhkova G.V. Ultrasonographic densitometry analysis of the structure of uveal melanoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012; 2: 45-48.-EDN: QCLKTV.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_19121658_57354867.pdf (In Rus)].
 19. Харлап С.И., Лихванцева В.Г., Ручко Т.А. Дифференциальная диагностика опухолей хориоидеи на основе пространственного ультразвукового анализа их ангиоархитектоники. *Вестник офтальмологии*. 2007; 123(2): 3-9.-EDN: UIZNXX. [Kharlap S.I., Likhvantseva V.G., Ruchko T.A. Differential diagnosis of choroidal tumors on the basis of spatial ultrasound analysis of their angioarchitectonics. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2007; 123(2): 3-9.-EDN: UIZNXX (In Rus)].
 20. Амирян А.Г., Бровкина А.Ф., Лелюк В.Г. Ангиоархитектоника увеальных меланом. *Офтальмология*. 2005; 2(1): 37-40. [Amiryan A.G., Brovkina A.F., Lelyuk V.G. Angioarchitectonics of uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2005; 2(1): 37-40 (In Rus)].
 21. Boiko E.V., Samkovich E.V., Panova I.E., et al. Transscleral photodynamic therapy with a chlorin e6 photosensitizer in a rabbit experimental model of an intraocular mass lesion. *J Lasers Med Sci*. 2025; 16: e26.-DOI: <https://doi.org/10.34172/jlms.2025.26>.
 22. Boiko E.V., Samkovich E.V., Panova I.E., et al. Transscleral photodynamic therapy with a chlorin e6: An experimental study of exposure parameters and therapeutic window. *PLoS One*. 2026; 21(1): e0341058.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0341058>.
 23. Mroz P., Hashmi J.T., Huang Y.Y., Lange N., Hamblin M.R. Stimulation of anti-tumor immunity by photodynamic therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7(1): 75-91.-DOI: <https://doi.org/10.1586/eci.10.81>.
 24. Kabingu E., Vaughan L., Owczarczak B., et al. CD8+ T cell-mediated control of distant tumours following local photodynamic therapy is independent of CD4+ T cells and dependent on natural killer cells. *Br J Cancer*. 2007; 96(12): 1839-1848.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603792>.
 25. Hendrzak-Henion J.A., Knisely T.L., Cincotta L., et al. Role of the immune system in mediating the antitumor effect of benzophenothiazine photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*. 1999; 69(5): 575-581.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1999.tb03330.x>.
 26. Oh D.S., Kim H.G., Oh J.E., et al. Intratumoral depletion of regulatory T cells using anti-CD25-conjugated chlorin e6 and photodynamic therapy. *Oncotarget*. 2017; 8(46): 80465-80478.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17663>.
 27. Николаева Е.Ю., Капинус В.Н., Гривцова Л.Ю., et al. Ключевые иммунологические факторы, опосредующие эффекты внутривенной системной ФДТ у онкологических больных. *Лазерная медицина*. 2024; 28(3): 40.-EDN: TEQZOQ. [Nikolaeva E.Yu., Kapinus V.N., Grivtsova L.Yu., et al. Key immunological factors mediating the effects of intravenous systemic PDT in cancer patients. *Laser Medicine*. 2024; 28(3): 40.-EDN: TEQZOQ (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 01.05.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 10.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Владиславовна Самкович / Elena V. Samkovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>; eLibrary SPIN: 3776-0789; Author ID (Scopus): 57204853395.

Ирина Евгеньевна Панова / Irina E. Panova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7443-4555>; eLibrary SPIN: 1215-4238; Author ID (Scopus): 7005852856.

Эрнест Витальевич Бойко / Ernest V. Boiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>; eLibrary SPIN: 7589-2512; Author ID (Scopus): 34067475000.

Сергей Леонидович Воробьев / Sergey L. Vorobiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>; eLibrary SPIN: 5920-0603; Author ID (Scopus): 57218619063

Елизавета Сергеевна Калашникова / Elizaveta S. Kalashnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-7560>.

Любовь Алексеевна Инсаркина / Lyubov A. Insarkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6008-9389>; eLibrary SPIN-код: 9976-2999.

Сергей Борисович Шевченко / Sergey B. Shevchenko / ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1397-3915>; eLibrary SPIN-код: 6714-7400.





© П.В. Голубев¹, Л.В. Болотина², А.Р. Геворков^{2,3}, Т.И. Дешкина²,
 С.А. Голубева², А.С. Белохвостова¹, А.Д. Каприн^{2,4,5}

Перспективное нерандомизированное многоцентровое исследование по изучению эффективности деэскалированного режима индукционной химиотерапии при ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке ротоглотки: результаты трехлетнего наблюдения

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

²Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственный научный центр Российской Федерации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Pavel V. Golubev¹, Larisa V. Bolotina², Artem R. Gevorgov^{2,3}, Tatyana I. Deshkina²,
 Sofia A. Golubeva², Anna S. Belokhvostova¹, Andrey D. Kaprin^{2,4,5}

A Prospective, Non-Randomized, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of a De-Escalated Induction Chemotherapy Regimen for HPV-Associated Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx: Three-Year Follow-Up Results

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

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

³B.V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, Moscow, the Russian Federation

⁴National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

⁵Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, the Russian Federation

Введение. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения местнораспространенных форм орофарингеального рака является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) на фоне радиомодификации цисплатином. При этом более 80 % больных на момент первичного обращения к врачу имеют существенный объем опухолевого поражения, в связи с чем крайне актуальным является проведение индукционной химиотерапии (ИХТ) на первом этапе. Однако важным ограничением применения ИХТ является высокая токсичность единственного зарегистрированного режима ТРФ. В данной статье мы представляем результаты проспективного нерандомизированного многоцентрового исследования по изучению эффективности деэскалированного режима ИХТ (доцетаксел + цисплатин) при ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке ротоглотки.

Цель. Оценить трехлетние онкологические результаты при применении деэскалированного режима ИХТ (ТР) в сравнении со стандартной схемой (ТРФ) в лечении местнораспространенного ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака ротоглотки.

Introduction. Concurrent chemoradiotherapy (CRT) with cisplatin radiosensitization currently represents the gold standard for the treatment of locally advanced oropharyngeal cancer. More than 80 % of patients present with a substantial tumor burden at initial diagnosis, underscoring the critical need for induction chemotherapy (ICT) as the first treatment step. However, a major limitation of ICT is the high toxicity of the only approved TPF regimen. Here, we present the results of a prospective, non-randomized, multicenter study evaluating the efficacy of a de-escalated ICT regimen (docetaxel + cisplatin) in HPV-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx.

Aim. To evaluate three-year oncologic outcomes of a de-escalated ICT regimen (TP) compared with the standard TPF regimen in the treatment of locally advanced HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx.

Материалы и методы. С 2021 г. в исследование включено 68 больных с местнораспространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки (T3–4N0–1 либо T1–4N2–3). Пациенты были разделены на две равные группы: исследовательской группе проводилось три курса ИХТ по деэскалированной схеме ТР, а контрольной — три курса по стандартной схеме ТРФ. На втором этапе комбинированного лечения пациенты обеих групп получали стандартный объем ХЛТ суммарной очаговой дозой 70 Гр на фоне радиомодификации карбоплатином.

Результаты. Непосредственная эффективность была сопоставима в обеих группах и составила: ТР — 73,5 %, ТРФ — 82,4 % ($p = 0,213$). При этом отмечается статистически значимое снижение частоты развития мукозитов на фоне двухкомпонентной ИХТ ($p = 0,025$). Трехлетние онкологические результаты также не продемонстрировали статистически значимых различий. Трехлетняя ВБП в группе ТР составила 79,4 %, а в группе контроля — 67,6 %, $p = 0,809$. Трехлетние показатели ОВ достигли 85,3 % в исследовательской группе и 76,5 % в контрольной, $p = 0,442$.

Заключение. Исследовательский двухкомпонентный режим ИХТ продемонстрировал высокие показатели объективного ответа, трехлетней общей и безрецидивной выживаемости, сопоставимые со стандартной схемой ТРФ, а нумерически даже превосшедшие ее. При этом отмечается лучшая переносимость исследуемой схемы индукции. Данные результаты демонстрируют перспективность дальнейших исследований для рассмотрения двухкомпонентного режима ИХТ в качестве альтернативы зарегистрированному режиму при лечении больных местнораспространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак; рак головы и шеи; рак орфарингеальной области; рак ротоглотки; вирус папилломы человека; деэскалация лечения

Для цитирования: Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И., Голубева С.А., Белохвостова А.С., Каприн А.Д. Проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование по изучению эффективности деэскалированного режима индукционной химиотерапии при ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке ротоглотки: результаты трехлетнего наблюдения. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 852–860.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2606

✉ Контакты: Голубев Павел Вячеславович, golubev194@gmail.com

Введение

Рак ротоглотки можно отнести к группе орфаранных заболеваний. Ежегодный мировой прирост составляет около 100 000 новых случаев. В Российской Федерации данный показатель определяется на уровне 4000, при этом мужчины болеют примерно в четыре-пять раз чаще женщин [1, 2].

Орфарингеальный рак является разнородной нозологической группой, которая подразделяется на два биологических подтипа в зависимости от статуса вируса папилломы человека (ВПЧ) в опухоли [3]. В конце прошлого века была доказана ключевая роль папилломавирусной инфекции в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи. Около трети (25–30 %) всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи ассоциированы с ВПЧ [4]. Наиболее часто ВПЧ определяется при раке ротоглотки

Materials and Methods. Since 2021, 68 patients with locally advanced HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx (T3–4N0–1 or T1–4N2–3) have been enrolled in the study. Patients were divided into two equal groups: the study group received three cycles of ICT according to the de-escalated TP regimen, and the control group received three cycles of the standard TPF regimen. At the second stage of combined treatment, patients in both groups received standard-volume CRT to a total dose of 70 Gy with carboplatin radiosensitization.

Results. Immediate response rates were comparable between the groups: TP — 73.5 %; TPF — 82.4 % ($p = 0.213$). A statistically significant reduction in the incidence of mucositis was observed with the two-drug ICT regimen ($p = 0.025$). Three-year oncologic outcomes also showed no statistically significant differences. Three-year progression-free survival (PFS) was 79.4 % in the TP group versus 67.6 % in the control group ($p = 0.809$). Three-year overall survival (OS) reached 85.3 % in the study group and 76.5 % in the control group ($p = 0.442$).

Conclusion. The investigational two-drug ICT regimen demonstrated high objective response rates and three-year OS and PFS outcomes comparable to those of the standard TPF regimen, with numerical superiority in some measures. Notably, the study regimen was associated with better tolerability. These findings support further investigation of the two-drug ICT regimen as a potential alternative to the approved regimen in the treatment of patients with locally advanced HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx.

Keywords: squamous cell carcinoma; head and neck cancer; oropharyngeal cancer; human papillomavirus; de-escalation of treatment

For Citation: Pavel V. Golubev, Larisa V. Bolotina, Artem R. Gevorkov, Tatyana I. Deshkina, Sofia A. Golubeva, Anna S. Belokhvostova, Andrey D. Kaprin. A prospective, non-randomized, multicenter study evaluating the efficacy of a de-escalated induction chemotherapy regimen for hpv-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx: three-year follow-up results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 852–860.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2606

(40–60 %), далее следуют опухоли полости рта (5,8–23,5 %) и гортани (3,3–24 %), а наименьшая встречаемость регистрируется при локализации опухоли на мягком небе (до 3,1 %) [5, 6]. Известно около 120 типов ВПЧ (часть из них рассматриваются как онкогенные варианты), однако ключевая роль в развитии орфарингеального рака отведена 16-му подтипу, который является причиной более 80 % случаев всех ВПЧ-ассоциированных опухолей ротоглотки. Следует отметить и географическое разнообразие распространенности ВПЧ инфекции при раке головы и шеи. Так, например, более половины рака ротоглотки (60 %) в США ассоциированы с ВПЧ, в то время как в Европе данный показатель в два раза ниже (31,1 %), а в странах Южной Америки вообще составляет менее 5 %. В нашей стране доля опухолей ротоглотки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, составляет около 40 % [5, 7, 8].

Кроме географического разнообразия, подвиды орофарингеального рака имеют значительные отличия и в клиническом течении онкологического процесса. Для группы больных с ВПЧ-негативным раком характерен длительный стаж употребления алкоголя и курения, в то время как пациенты с ВПЧ-позитивным раком ротоглотки обычно более молодого возраста и достоверной связи возникновения опухоли с вредными привычками у них отмечено не было [9]. Доказанным фактом является то, что для р16-положительных опухолей характерно раннее массивное лимфогенное метастазирование при относительно небольшом размере первичного очага, а также высокая чувствительность к лекарственной и лучевой терапии. В отличие от этого, опухоли с ВПЧ-негативным статусом имеют существенно меньшую чувствительность к консервативной терапии. Еще одним важным фактом, отражающим принципиальную разницу между двумя подтипами рака ротоглотки, является клинический прогноз. По мировым данным, показатели выживаемости (общей и безрецидивной) у пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки в два раза выше по сравнению с пациентами с ВПЧ-негативным статусом опухоли [3, 10, 11].

Несмотря на значимые отличия в патогенезе, клиническом течении и прогнозе двух различных биологических подтипов одного заболевания, на сегодняшний день нет значимых различий в лечебной тактике. «Золотым стандартом» лечения местнораспространенного ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки является одномоментная химиолучевая терапия (ХЛТ) на фоне радиомодификации цисплатином [12, 13, 14]. Следует обратить внимание на то, что, несмотря на визуальную локализацию опухолевого процесса и раннее появление первых симптомов, более 80 % больных на момент первичного обращения имеют выраженный местнораспространенный процесс, зачастую сопровождающийся вовлечением магистральных сосудов, а также нередко с некрозом или/и абсцедированием. Проведение одновременной ХЛТ в такой ситуации может быть сопряжено с высокими рисками осложнений, а также бывает сомнительным с точки зрения прогноза эффективности лечения [15, 16]. Выходом из этой ситуации может быть комбинированное лечение с применением индукционной химиотерапии (ИХТ) на первом этапе и последующей ХЛТ. Однако нельзя не учитывать высокую токсичность единственного зарегистрированного режима индукционной химиотерапии (TRF), в связи с чем возможности его использования в реальной клинической практике, особенно у ослабленных больных с признаками нутритивной недостаточ-

ности за счет нарушения питания, крайне ограничены [17, 18, 19, 20].

Учитывая благоприятный прогноз течения заболевания у пациентов с ВПЧ-позитивным орофарингеальным раком, изучались возможности редукции объема лечения. В настоящее время публикуется все больше работ, в которых продемонстрирована такая возможность без ухудшения онкологических результатов. Однако все исследования посвящены деэскалации химиолучевой терапии, а не этапа индукции [21]. Принимая во внимание отсутствие в мировой практике сведений о возможности безопасной деэскалации объема ИХТ, а также отмеченную выше высокую токсичность режима TRF, с 2021 г. нами было инициировано проспективное, нерандомизированное, многоцентровое исследование, изучающее возможность использования двухкомпонентного режима ИХТ у пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки с распространенностью процесса T3-4N0-1M0 либо T1-4N2-3M0. Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ и ГКОБ № 1 ДЗМ (Онкологический центр № 1 ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ). Нами предложена деэскалированная схема — TR (доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м², цикл — 21 день), то есть режим с исключением длительных 96-часовых инфузий 5-фторурацила.

Материалы и методы

С 2021 г. в исследование включено 68 пациентов с местнораспространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки (T3-4N0-1M0 либо T1-4N2-3M0). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании. Было включено 17 женщин (25 %) и 51 мужчина (75 %). Все пациенты на момент проведения лечения имели удовлетворительный соматический статус (ECOG 0-1) и компенсированную сопутствующую патологию.

Морфологическая структура опухоли во всех случаях была представлена плоскоклеточным раком. В группе двухкомпонентной ИХТ опухоль с высокой степенью дифференцировки отмечалась у девяти (26,7 %) больных, умеренной — у 12 (35,5 %), низкой — у 13 (38,0 %), в группе контроля — у шести (17,6 %), 10 (29,4 %) и 18 (53 %) соответственно. Несмотря на несколько большее число участников с низкодифференцированными опухолями в контрольной группе, статистической разницы по этому показателю между группами не зафиксировано, $p = 0,2231$.

Для классификации орофарингеального рака в нашей работе использовалась 8-я версия международной классификации стадий зло-

качественных новообразований TNM (2017). Распределение больных относительно стадий заболевания было равнозначным как в исследовательской, так и в контрольной группах: у 21 пациента была II стадия заболевания и у 13 пациентов — III стадия.

Таким образом, исследовательская и контрольная группы являются абсолютно сопоставимыми. Характеристика пациентов представлена в табл.

На первом этапе комбинированного лечения пациентам исследовательской группы проводили три курса ИХТ по схеме ТР: доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м², цикл — 21 день, с последующей первичной профилактикой нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Больным контрольной группы проводили три курса ИХТ по схеме ТРФ: доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² + 5-фторурацил 1000 мг/м² 1–4-е дни, цикл — 21 день, с последующим профилактическим введением Г-КСФ.

На втором этапе комбинированного лечения пациентам обеих групп проводилась стандарт-

ная ХЛТ СОД 66–70 Гр на фоне радиомодификации карбоплатином АУС 1,5–2,0 еженедельно.

Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Манна — Уитни и t-критерия Стьюдента. Оценка функции ОВ и ВБП у пациентов проводилась по методу Каплана — Майера.

Результаты

Объективный ответ оценивался по критериям RECIST 1.1 с использованием инструментальных методов диагностики. Контроль над заболеванием достигнут у 97 % пациентов (33) из исследовательской группы и у 100 % больных (34) из контрольной группы. У одного пациента из группы ТР по результатам контрольных обследований зафиксирован рост опухоли на 20 %, что было расценено как прогрессирование, и назначено две линии лекарственного лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа: ниволумаб 240 мг, цикл — 14 дней.

В исследовательской группе: полный регресс отмечен у трех больных (8,8 %), частичный от-

Таблица. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов		
	Исследовательская группа (ТР)	Контрольная группа (ТРФ)
Пациенты	N = 34	N = 34
Пол (м/ж)	24/10	27/7
Медиана возраста, лет	53,61	52,58
Стаж курения: - не курит - есть курение в анамнезе	18 (53%) 16 (47%)	15 (44%) 19 (56%)
Стадия процесса: II/III	21(62%)/13(38%)	21(62%)/13(38%)
Гистологический тип	Плоскоклеточный	Плоскоклеточный
Степень дифференцировки G1/G2/G3	9(26,7%)/12(35,5%)/13(38,0%)	6(17,6%)/10(29,4%)/18(53%)
Иммуногистохимия	P-16 позитивный	P-16 позитивный
Количество курсов ИХТ	3	3

Table. Characteristics of patients included in the study

Characteristic		
	Study group (TP)	Control group (TPF)
Patients, n	34	34
Sex (M/F)	24/10	27/7
Median age, years	53.61	52.58
Smoking status: - Never smoker - Current/former smoker	18 (53%) 16 (47%)	15 (44%) 19 (56%)
Tumor stage: II/III	21(62%)/13(38%)	21(62%)/13(38%)
Histologic type	Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma
Histologic grade G1/G2/G3	9(26,7%)/12(35,5%)/13(38,0%)	6(17,6%)/10(29,4%)/18(53%)
Immunohistochemistry	p16-positive	p16-positive
Number of ICT courses	3	3

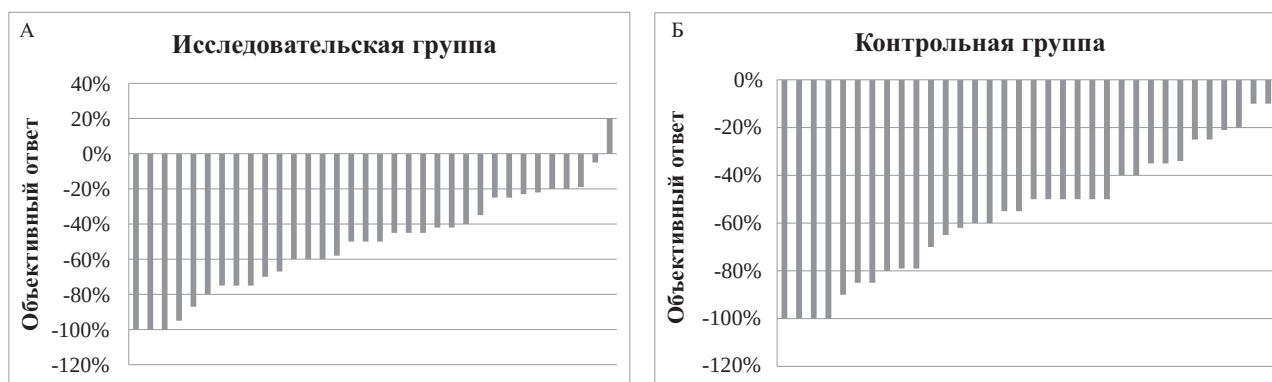


Рис. 1. Объективный ответ после проведенной ИХТ в исследовательской (А) и контрольной (Б) группах
Fig. 1. Objective response after induction chemotherapy in the study group (А) and the control group (Б)

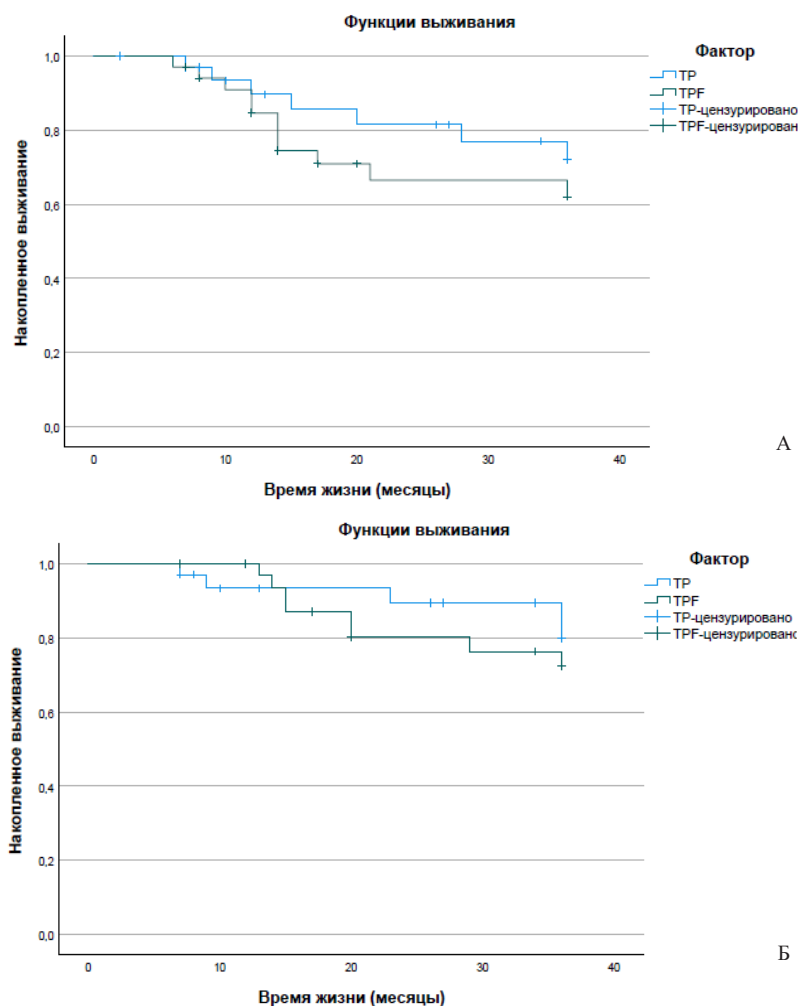


Рис. 2. А — выживаемость без прогрессирования в группе TP и TPF. Б — общая выживаемость в группе TP и TPF
Fig. 2. (A) Progression-free survival in the TP and TPF groups. (Б) Overall survival in the TP and TPF groups

вет — у 22 (64,7 %), стабилизация — у восьми (23,5 %) пациентов. В контрольной группе: полный ответ по первичной опухоли и лимфатическим узлам отмечен у четырех больных (11,8 %), частичный ответ — у 24 (70,6 %), стабилизация — у шести (17,6 %) пациентов. Таким образом, частота объективного ответа (ЧОО) в исследовательской группе составила 73,5 %, а в группе контроля — 82,4 %. Стоит отметить, что

оба режима ИХТ продемонстрировали высокие показатели непосредственной эффективности, и статистически значимых отличий в ЧОО обеих групп отмечено не было, $p = 0,2133$ (рис. 1).

Важным аспектом проведения противоопухолевого лечения является его переносимость. Оценка токсичности на фоне ИХТ проводилась с использованием шкалы токсичности NCI CTCAE v5.0.

Закономерно, что токсические реакции чаще регистрировались в группе трехкомпонентной ИХТ. Учитывая, что пациенты обеих групп получали профилактическое введение Г-КСФ, в нашей работе не было зафиксировано ни одного случая гематологической токсичности 3–4 степени. Наиболее частыми проявлениями негематологической токсичности была астения 1–2 степени у девяти пациентов (26 %) группы двухкомпонентной химиотерапии и у 11 (32 %) группы контроля. Астения 3 степени развилась у двух (6 %) и трех (9 %) больных соответственно. В исследовательской группе тошнота 1–2 степени зафиксирована у девяти пациентов (26 %), а 3 степени — у двух (6 %) больных. Для группы контроля данные показатели оказались на уровне семи (20 %) и трех (9 %) соответственно. Развитие диареи несколько чаще наблюдалось у пациентов группы ТР. Так, 1–2 степень отмечена у двух больных (6 %) из группы двухкомпонентной ИХТ и у трех пациентов (9 %) из группы трехкомпонентной, а диарея 3 степени — у одного (3 %) и двух (6 %) соответственно. Однако стоит отметить, что все вышеперечисленные показатели не имели статистически значимой разницы между группами. Наиболее выраженные отличия наблюдались при оценке частоты развития мукозитов. В исследовательской группе данный вид токсичности 1–2 степени развился у четырех больных (12 %) и не было зафиксировано ни одного случая, соответствующего 3 степени. В группе контроля мукозиты 1–2 степени встречались у 10 больных (29 %), а у трех пациентов (9 %) отмечалось развитие токсичности 3 степени. Данные различия оказались статистически значимыми, $p = 0,025$.

Учитывая полученные результаты, очевидна более тяжелая переносимость пациентами стандартной трехкомпонентной схемы индукции, особенно в отношении развития мукозитов. Данный факт является особенно значимым для пациентов с локализацией опухолевого процесса в области полости рта и ротоглотки, так как после завершения этапа индукции пациенты получают ХЛТ на эти зоны.

При оценке трехлетних показателей выживаемости также не было обнаружено статистически значимой разницы между группами. Трехлетняя ВБП в группе ТР составила 79,4 %, а в группе контроля — 67,6 %, $p = 0,809$ (рис. 2, А). Трехлетние показатели ОВ достигли 85,3 % в исследовательской группе и 76,5 % в контрольной, $p = 0,442$ (рис. 2, Б).

Обсуждение

В течение последних лет мировое онкологическое сообщество активно изучает возмож-

ность оптимизации лечебных стратегий в лечении многих злокачественных новообразований. Не стал исключением и ВПЧ-ассоциированный орофарингеальный рак. Однако стоит отметить достаточно ограниченное количество работ, посвященных данной теме, а те, которые были опубликованы, ограничиваются, в основном, вопросом деэскалации ХЛТ. Авторам этих публикаций удалось доказать возможность не только снижения дозы ЛТ, но и отказа от радиомодификации. Данный подход не приводит к ухудшению онкологических результатов, но характеризуется лучшей переносимостью [22, 23].

Одной из таких работ является исследование III фазы К. Misiukiewicz et al., в котором авторы сравнили стандартную и деэскалированную схемы лечения пациентов с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки. В работу было включено 23 пациента с ВПЧ-положительным местнораспространенным раком ротоглотки (III–IV стадии по TNM 7 без отдаленных метастазов), ранее не получавших лечения. Всем пациентам на первом этапе было проведено три курса стандартной трехкомпонентной схемы ИХТ в режиме ТРФ. С профилактической целью был рекомендован прием антибиотиков в течение 5–15 сут после каждого курса ИХТ. Профилактическое введение колониестимулирующих факторов не проводилось. Далее участников рандомизировали на две группы в соотношении 1:2. Первая группа (восемь пациентов) получала стандартную ХЛТ в СОД 70 Гр с модификацией карбоплатином АУС 1,5, а вторая группа (12 пациентов) — редуцированную схему лечения — только лучевую терапию в СОД 56 Гр (без радиомодификации). ЧОО, после завершения всего объема лечения, в обеих группах составила 100 %. Медиана времени наблюдения достигла 56 мес. Через три года общая выживаемость была сопоставима между группами и оказалась 87,5 % в группе стандартной ХЛТ и 83,3 % в группе только ЛТ. Прогрессирование за этот срок отмечено всего у трех пациентов: в первые 4 мес. после лечения (два пациента в группе с деэскалированной дозой лучевой терапии и один пациент со стандартной схемой ХЛТ) [24].

Кроме этого, в 2019 г. исследователи Американского общества клинической онкологии опубликовали метаанализ по оптимизации объема лечения для пациентов с ВПЧ-положительным статусом рака ротоглотки. В данной статье допускается возможность деэскалации объема лечения для пациентов с p16-положительным плоскоклеточным орофарингеальным раком в связи с тем, что такой подход не приводит к снижению показателей выживаемости, но в то же время характеризуется лучшей переносимо-

стью. Однако, по мнению авторов, стратегия в настоящее время не является стандартом и должна применяться только в рамках клинических исследований [21].

В нашей работе мы изучили возможность оптимизации объема лечения пациентов с ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки за счет деэскалации объема ИХТ. Согласно нашим данным, при анализе показателей трехлетних общей и безрецидивной выживаемости не было получено статистически значимых различий между группами. При этом токсические реакции, возникающие на фоне двухкомпонентного режима ИХТ, регистрировались реже, а по такому проявлению токсичности, как мукозит, различия между группами достигли статистической достоверности в пользу применения деэскалированной схемы химиотерапии.

Заключение

Исследовательский двухкомпонентный режим ИХТ с исключением четырехдневных инфузий 5-фторурацила продемонстрировал высокие показатели объективного ответа, трехлетней общей и безрецидивной выживаемости, сопоставимые со стандартной схемой TPF. При этом отмечается лучшая переносимость предложенной схемы индукции. Представленные результаты демонстрируют перспективность дальнейших исследований с набором большего числа участников и увеличением сроков наблюдения, что предоставит больше доказательств для целесообразности применения двухкомпонентного режима ИХТ в качестве альтернативы стандартной схеме TPF при лечении больных местнораспространенным ВПЧ-позитивным плоскоклеточным раком ротоглотки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration

of Helsinki (2013 revision). The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Голубев П.В. — проведение лечения, написание текста статьи, сбор и обработка материала;

Болотина Л.В., Геворков А.Р. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Дешкина Т.И., Голубева С.А., Белохвостова А.С. — проведение лечения, редактирование;

Каприн А.Д. — научное консультирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Golubev P.V. — treatment administration, writing of the manuscript, data collection and processing;

Bolotina L.V., Gevorkov A.R. — study conceptualization and design, editing;

Deshkina T.I., Golubeva S.A., Belokhvostova A.S. — treatment administration, editing;

Kaprin A.D. — scientific consultation.

All authors have approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 262.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. [Ed. by A.D. Kaprin. V.V. Starinskii. A.O. Shakhzadova. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia. 2024; 262.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (In Rus)].
2. Global Cancer Observatory. Oropharynx. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2024.-URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/3-oropharynx-fact-sheet.pdf>.
3. Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И. Современный взгляд на возможность деэскалации объема лечения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021; 10(3): 47-53.-DOI: 10.17116/onkolog20211003147. [Golubev P.V., Bolotina L.V., Gevorkov A.R., Deshkina T.I. A current view on the possibility of treatment volume de-escalation in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021; 10(3): 47-53.-DOI: 10.17116/onkolog20211003147 (In Rus)].
4. Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П., et al. ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение). *Отухли*

- головы и шеи. 2019; 9(2): 71-80.-DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80. [Gevorkov A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P., et al. HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report). *Opukholy Golovy i Shei = Head and Neck Tumors*. 2019; 9(2): 71-80.-DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80 (In Rus)].
5. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P., Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent: Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prevent Oncol*. 2005; 14(2): 467-75.-DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
6. Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Beachler D.C., et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2017; 140(9): 1968-75.-DOI: 10.1002/ijc.30608.
7. Abogunrin S., Di Tanna G.L., Keeping S., et al. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014; 14(1): 968.-DOI: 10.1186/1471-2407-14-968.
8. Sastre-Garau X., Harlé A. Pathology of HPV-associated head and neck carcinomas: Recent data and perspectives for the development of specific tumor markers. *Front Oncol*. 2020; 10: 528957.-DOI: 10.3389/fonc.2020.528957.
9. Powell S.F., Vu L., Spanos W.C., Pyeon D. The key differences between human papillomavirus-positive and -negative head and neck cancers: biological and clinical implications. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(20): 5206.-DOI: 10.3390/cancers13205206.
10. Thompson L.D.R., Burchette R., Iganej S., Bhattasali O. Oropharyngeal squamous cell carcinoma in 390 patients: Analysis of clinical and histological criteria which significantly impact outcome. *Head Neck Pathol*. 2020; 14(3): 666-688.-DOI: 10.1007/s12105-019-01096-0.
11. Rieckmann T., Tribius S., Grob T.J., et al. HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother Oncol*. 2013; 107(2): 242-6.-DOI: 10.1016/j.radonc.2013.03.013.
12. Lacas B., Bourhis J., Overgaard J., et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1221-1237.-DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
13. Petrelli F., Nardone M., Trevisan F., et al. Comparison of different treatments for HPV+ oropharyngeal carcinoma: a network meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280(3): 963-971.-DOI: 10.1007/s00405-022-07710-2.
14. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009; 92(1): 4-14.-DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
15. Чойнзонов Е.Л., Подвязников С.О., Минкин А.У., et al. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15(1): 83-87.-DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-83-87. [Choinzonov E.L., Podvyaznikov S.O., Minkin A.U. et al. Diagnosis and treatment of oropharyngeal cancer. Clinical recommendations. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15(1): 83-87.-DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-1-83-87 (In Rus)].
16. Bhattasali O., Han J., Thompson L.D.R., et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation alone in the definitive management of p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with low-neck or N3 disease. *Oral Oncol*. 2018; 78: 151-155.-DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.01.031.
17. Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И. Сравнительная оценка токсичности различных режимов индукционной химиотерапии при лечении больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022; 11(5): 31-37.-DOI: 10.17116/onkolog20221105131. [Golubev P.V., Bolotina L.V., Gevorkov A.R., Deshkina T.I. Comparative assessment of the toxicity of different induction chemotherapy regimens for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022; 11(5): 31-37.-DOI: 10.17116/onkolog20221105131 (In Rus)].
18. Dragan T., Van Gossum A., Duprez F., et al. Patient-reported outcomes in terms of swallowing and quality of life after prophylactic versus reactive percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in advanced oropharyngeal cancer patients treated with definitive chemo-radiotherapy: Swall PEG study. *Trials*. 2022; 23(1): 1036.-DOI: 10.1186/s13063-022-06991-6.
19. Ghi M.G., Paccagnella A., Ferrari D., et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017; 28(9): 2206-2212.-DOI: 10.1093/annonc/mdx299.
20. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., et al. Опухоли головы и шеи. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. *Злокачественные опухоли*. 2025; 15(3s2): 193-219.-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-09. [Bolotina L.V., Vladimirova L.U., Dengina N.V. et al. Head and Neck Cancer. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 1.1. *Malignant Tumours*. 2025; 15(3s2): 193-219.-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-09 (In Rus)].
21. Adelstein D.J., Ismaila N., Ku J.A., et al. Role of treatment deintensification in the management of p16+ Oropharyngeal Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2019; 37(18): 1578-1589.-DOI: 10.1200/JCO.19.00441.
22. Seiwert T.Y., Foster C.C., Blair E.A., et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(2): 297-302.-DOI: 10.1093/annonc/mdy522.
23. Tsai C.J., McBride S.M., Riaz N., et al. Evaluation of substantial reduction in elective radiotherapy dose and field in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *JAMA Oncol*. 2022; 8(3): 364-372.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6416.
24. Misiukiewicz K., Gupta V., Miles B.A., et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. *Oral Oncol*. 2019; 95: 170-177.-DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.021.

Поступила в редакцию / Received / 05.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Павел Вячеславович Голубев / Pavel V. Golubev / ORCID ID: 0000-0003-3532-6476; eLibrary SPIN: 9592-7730; Author ID (Scopus): 1053065.

Лариса Владимировна Болотина / Larisa V. Bolotina / ORCID ID: 0000-0003-4879-2687; eLibrary SPIN: 2787-5414; Author ID (Scopus): 594953.

Артем Рубенович Геворков / Artem R. Gevorkov / ORCID ID: 0000-0002-9181-7811; eLibrary SPIN: 4561-1466; Author ID (Scopus): 702141.

Татьяна Игоревна Дешкина / Tatyana I. Deshkina / ORCID ID: 0000-0002-3371-7548; eLibrary SPIN: 5950-5474; Author ID (Scopus): 878173.

Софья Артемовна Голубева / Sofya A. Golubeva / ORCID ID: 0000-0002-0633-1738; eLibrary SPIN: 7669-4450; Author ID (Scopus): 1016641.

Анна Сергеевна Белохвостова / Anna S. Belokhvostova / ORCID ID: 0000-0002-4709-1726.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: 0000-0001-8784-8415; eLibrary SPIN: 1759-8101; Author ID (Scopus): 96775.





© Д.И. Куплевацкая^{1,2}, В.И. Куплевацкий¹, М.Э. Топузов³, С.С. Водопьян³,
 Н.В. Сурнин¹, Т.Н. Трофимова², Т.М. Топузов^{3,4}, М. Атамас³, С. Абузарова³

Сопоставление МРТ-семиотики категорий PI-RADS 3 и PI-RADS 4 с результатами стереотаксической МР-направленной биопсии предстательной железы

¹Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Daria I. Kuplevatskaya^{1,2}, Vladimir I. Kuplevatsky¹, Marlen E. Topuzov³, Sergey S. Vodopyan³,
 Nikita V. Surnin¹, Tatyana N. Trofimova², Timur M. Topuzov^{3,4}, Mikhail Atamas³, Sabina Abuzarova³

Comparison of MRI Semiology of PI-RADS 3 and PI-RADS 4 Categories with the Results of Stereotactic MRI-Guided Prostate Biopsy

¹Diagnostic and Treatment Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Clinical Hospital of St. Luke, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Рак предстательной железы — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Мультипараметрическая МРТ позволяет стратифицировать очаги по вероятности клинически значимого рака согласно системе PI-RADS, однако тактика при PI-RADS 3 остается дискуссионной.

Цель. Сопоставить данные МР-семиотики категорий PI-RADS 3 и PI-RADS 4 с результатами стереотаксической МР-направленной биопсии предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 80 МР-исследований предстательной железы, выполненных в 2019–2024 гг. на базе Медицинского института им. С. Березина. Оценено 98 целевых очагов PI-RADS 3 (n = 27) и PI-RADS 4 (n = 71). Всем пациентам выполнена МР-направленная стереотаксическая биопсия под контролем МРТ с последующим гистологическим исследованием.

Результаты. Верифицирован рак предстательной железы в 78 из 98 очагов — 79,6 % (70,8; 86,6 %). Частота выявления рака составила 48,1 % (30,3; 66,4 %) для PI-RADS 3 и 91,5 % (83,4; 96,4 %) для PI-RADS 4 (p < 0,0001). Для PI-RADS 3 преобладали очаги с Глисон 6 (3 + 3), тогда как для PI-RADS 4 — Глисон 7 (3 + 4). В 44,8 % (34,2; 55,9 %) случаев дополнительно выявлен мультифокальный рост вне целевого очага; при этом степень дифференцировки опухоли в дополнительных очагах рака была аналогичной или выше, чем в установленном целевом очаге. Медианное значение для размера очага (см³) составило 0,295 (0,13; 0,59), медианное значение для суммы Глисон — 7 (6; 7), значимой корреляции между ними не обнаружено (p = 0,08).

Introduction. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignancies in men. Multiparametric MRI (mpMRI) enables risk stratification of lesions using the PI-RADS system; however, the management of PI-RADS 3 lesions remains controversial.

Aim. To compare the MRI features of PI-RADS 3 and PI-RADS 4 lesions with the histopathological results of MRI-guided stereotactic prostate biopsy.

Materials and Methods. A retrospective analysis was conducted of 80 prostate MRI examinations performed between 2019 and 2024 at the Medical Institute named after Berezin Sergey. 98 target lesions were evaluated: 27 PI-RADS 3 and 71 PI-RADS 4. All patients underwent MRI-guided stereotactic prostate biopsy followed by histological verification.

Results. Prostate cancer was verified in 78 of 98 lesions (79.6; 95 % CI: 70.8–86.6 %). The cancer detection rate was 48.1 % (95 % CI: 30.3–66.4 %) for PI-RADS 3 and 91.5 % (95 % CI: 83.4–96.4 %) for PI-RADS 4 (p < 0.0001). PI-RADS 3 lesions were predominantly Gleason score 6 (3 + 3), whereas PI-RADS 4 lesions were predominantly Gleason score 7 (3 + 4). In 44.8 % (95 % CI: 34.2–55.9 %) of cases, multifocal growth outside the target lesion was additionally detected; the degree of tumor differentiation in additional foci was similar to or higher than that in the index lesion. The median lesion volume was 0.295 cm³ (IQR: 0.13–0.59), and the median Gleason score was 7 (IQR: 6–7); no significant correlation was found between these parameters (p = 0.08).

Выводы. Категория PI-RADS 4 ассоциирована с высокой вероятностью клинически значимого рака предстательной железы и требует обязательной таргетной биопсии. При PI-RADS 3 выполнение биопсии должно определяться индивидуально, с учетом показателей простатспецифического антигена, возраста и анамнеза. Полученные данные подтверждают ограниченность системы PI-RADSv2.1 в дифференциации доброкачественных и злокачественных изменений.

Ключевые слова: рак предстательной железы; PI-RADS; МР-направленная биопсия; мультифокальность; Глисон

Для цитирования: Куплевацкая Д.И., Куплевацкий В.И., Топузов М.Э., Водопьян С.С., Сурнин Н.В., Трофимова Т.Н., Топузов Т.М., Атамас М., Абужарова С. Сопоставление МРТ-семиотики категории PI-RADS 3 и PI-RADS 4 с результатами стереотаксической МР-направленной биопсии предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 861-871.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2587

✉ Контакты: Куплевацкая Дарья Игоревна, dkupl@ldc.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин [1, 2, 3]. Раннее выявление клинически значимого РПЖ (кзРПЖ) является сложной задачей: традиционная диагностика, основанная на уровне простатспецифического антигена (ПСА) и системной трансректальной биопсии под УЗ-контролем, сопряжена с риском гипердиагностики низкоагрессивных опухолей и пропуска значимых опухолей [4–9].

Внедрение в практику мультипараметрической МРТ (мпМРТ) значительно повысило эффективность выявления кзРПЖ. Ключевое достижение — высокая чувствительность таргетной биопсии под контролем мпМРТ (MRI-TB) в обнаружении агрессивных опухолей по сравнению с традиционной мультифокальной биопсией. В крупном исследовании PROMIS (2017) было показано, что MRI-TB обладает чувствительностью до 93 % для кзРПЖ, тогда как стандартная 12-точечная трансректальная УЗИ-биопсия — лишь 48 % [10]. Согласно результатам исследования PRECISION (2018), MRI-TB превосходит стандартную биопсию: частота обнаружения кзРПЖ составляет 38 против 26 % при стандартном подходе ($p = 0,005$) [11]. Другими словами, MRI-TB как первичное исследование позволяет выявить подавляющее большинство кзРПЖ, которые могли бы быть пропущены при одной лишь стандартной биопсии.

Отрицательный результат MRI-TB (категории PI-RADS 1–2) заметно снижает вероятность наличия кзРПЖ. По данным разных исследований, отрицательная MRI-TB позволяет избежать порядка 25–30 % биопсий без ущерба для выявления кзРПЖ [10]. Метаанализы, проведенные под эгидой Европейской ассоциации урологов,

Conclusion. PI-RADS 4 lesions are strongly associated with clinically significant prostate cancer and warrant mandatory targeted biopsy. For PI-RADS 3 lesions, the decision to perform biopsy should be individualized based on prostate-specific antigen level, patient age, and clinical history. These findings highlight the limitations of the PI-RADS v2.1 system in differentiating benign from malignant lesions.

Keywords: prostate cancer; PI-RADS; MRI-guided biopsy; multifocality; Gleason

For Citation: Daria I. Kuplevatskaya, Vladimir I. Kuplevatsky, Marlen E. Topuzov, Sergey S. Vodopyan, Nikita V. Surnin, Tatyana N. Trofimova, Timur M. Topuzov, Mikhail Atamas, Sabina Abuzarova. Comparison of MRI Semiology of PI-RADS 3 and PI-RADS 4 Categories with the Results of Stereotactic MRI-Guided Prostate Biopsy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 861-871.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2587

подтвердили высокую надежность MRI-TB: суммарная отрицательная прогностическая ценность достигает 90–95 % [12, 13].

Совокупность данных привела к пересмотру клинических подходов. Сейчас мпМРТ рекомендована перед первичной биопсией у пациентов с подозрением на РПЖ, что отражено в современных рекомендациях (EAU 2025, AUA 2023) [4, 5, 14, 15, 16]. Такая тактика («MRI-триаж») позволяет выполнять биопсию только у пациентов с подозрительными очагами, повышая верификацию кзРПЖ и снижая частоту выявления инцидентных малозначимых опухолей [17].

Стандартизация оценки мпМРТ-изображений по системе PI-RADS позволяет стратифицировать подозрительные очаги по риску наличия кзРПЖ. Категория PI-RADS 3 считается неопределенной (equivocal): вероятность рака средней степени, очаг требует корреляции с клиническими данными. PI-RADS 4 — высокая вероятность наличия кзРПЖ [4, 5]. Практический вопрос для уролога — какова реальная прогностическая ценность этих категорий и тактика при PI-RADS 3

Данные литературы указывают, что категория PI-RADS 4 существенно более подозрительна на рак, чем PI-RADS 3, при этом очаги категории 3 в большинстве случаев окажутся доброкачественными изменениями или низкодифференцированным раком, тогда как очаги категории 4 с высокой вероятностью содержат клинически значимый рак [18]. Систематическая биопсия всех PI-RADS 3 ведет к значительному числу негативных биопсий или выявлению индолентных опухолей [18, 19]. Поэтому продолжают разрабатываться дополнительные критерии стратификации PI-RADS 3 [12]. Тем не менее, консенсусной тактикой при PI-RADS 3 остается проведение биопсии (таргетной в сочетании с системной) с учетом индивидуальных факторов риска [11, 20].

Трансректальная системная 12-точечная биопсия предстательной железы (ПЖ) на протяжении десятилетий была стандартом верификации РПЖ. Ее недостатки хорошо известны: высокий процент ложноотрицательных результатов (по различным данным, до 20–30 % случаев рака могут быть пропущены при первичной биопсии), а также частое выявление клинически незначимых опухолей — в том числе малых очагов с низкой степенью злокачественности (ISUP 1, Глисон 6), не влияющих на прогноз заболевания (гипердиагностика) [21, 22].

Современные подходы направлены на повышение точности обнаружения клинически значимых опухолевых очагов (ISUP ≥ 2) и минимизацию как случайных пропусков, так и выявления инцидентальных, прогностически малозначимых новообразований. На сегодняшний день накоплены убедительные доказательства превосходства MRI-TB над одной лишь системной биопсией [13, 23, 24].

Однако полностью отказаться от системной биопсии по-прежнему не представляется возможным: таргетная биопсия может пропустить часть опухолей, которые не визуализируются при МРТ-исследовании [24]. С учетом мультифокального характера опухолевого процесса при РПЖ, системная биопсия позволяет выявлять и верифицировать дополнительные очаги, что дает более точное представление о характере и распространенности процесса [13, 25]. Поэтому многие руководства (EAU 2025, AUA 2023) рекомендуют выполнять сочетание таргетной и системной биопсии у пациентов с PI-RADS ≥ 3 , чтобы обеспечить максимально полную верификацию опухолевого поражения [4, 5, 14].

В совокупности интеграция мпМРТ, таргетной и системной биопсии представляет собой значительный шаг вперед в диагностике РПЖ; при этом оптимальной стратегией представляется индивидуализированный подход: объем и тактика биопсии (только таргетная, таргетная + системная, повторная биопсия и т. д.) должны определяться совокупностью факторов риска, данными мпМРТ и предыдущих исследований.

Таким образом, сохраняется необходимость разработки конкретных алгоритмов выбора тактики ведения и верификации диагноза у пациентов с подозрением на РПЖ по результатам мпМРТ-исследования.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов 80 МР-исследований ПЖ пациентов в возрасте от 49 до 78 лет (медиана — 65 лет), проведенных на базе учреждения с 2019 по 2024 г., и результатов гистологического иссле-

дования материала, полученного при стереотаксической (СТ) биопсии ПЖ под контролем МРТ у этих пациентов. В зависимости от результатов МР-исследования пациенты были стратифицированы на несколько групп:

- группа 1 — пациенты с одиночным очагом категории PI-RADS 4 — 49 человек (61 % случаев);

- группа 2 — пациенты с одиночным очагом категории PI-RADS 3 — 14 человек (18 %);

- группа 3 — пациенты с мультифокусными изменениями категорий PI-RADS 3 и PI-RADS 4 — 17 человек (21 % случаев).

Всего было проанализировано 98 таргетных очагов, подозрительных на РПЖ, из них 27 очагов категории PI-RADS 3 (27,5 %) и 71 очаг категории PI-RADS 4 (72,5 % случаев). Размеры очагов колебались от 0,03 до 11,3 см³ (медиана — 0,53 см³).

Критериями исключения из исследования были изменения категории PI-RADS 5, выявленные при МР-исследованиях.

У всех пациентов установлены клинические признаки, подозрительные на РПЖ, уровень ПСА — от 1,9 до 36,0 нг/мл (медиана — 8,95 (6,4; 12,4) нг/мл), которые в сочетании с МР-картиной определяли показания к выполнению МР-направленной СТ-биопсии ПЖ.

МРТ ПЖ были выполнены на томографах Siemens с напряженностью магнитного поля 3 Тл (Verio, Skyra, Vida) и на томографе Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Aera).

Протокол МРТ-исследования включал в себя следующие последовательности: T2w sag, T2 tra high-resolution прицельно на ПЖ, T2 cor high-resolution прицельно на ПЖ, DWI tra/cor b-values of 50, 400, 1400–2500 с автоматическим построением ADC-карт, T1 tra FS до контрастирования, T2 cor FS на область малого таза от бифуркации аорты до паховых областей включительно, T1-градиентное эхо с динамическим болюсным контрастным усилением. Контрастное вещество гадобутрол 1 ммоль/мл вводилось по весу пациента, скорость инъекции — 2–3 мл/с. Количественная и качественная оценка изменений ПЖ осуществлялась согласно рекомендациям PI-RADSV2.1 с помощью программного обеспечения для просмотра МРТ-изображений (Syngo Via, Radiant, Efilm).

В каждом случае врач-рентгенолог с опытом работы в МРТ ПЖ более 10 лет присутствовал при выполнении МРТ-исследования, и все полученные протоколы МРТ анализировались непосредственно после их выполнения. По направлению онкоуролога и на основании результатов проведенного МР-исследования всем пациентам была выполнена МР-направленная СТ-биопсия ПЖ с применением устройства для

СТ наведения под контролем МРТ (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 21.03.2019, № РЗН2019/8219).

Конструкция и механизмы регулировки устройства для МР-направленной СТ-биопсии ПЖ имеют многоуровневые степени свободы в трех плоскостях, которые позволяют выполнять трансректальную биопсию ПЖ под МР-навигацией пациентам различного телосложения, различных анатомических особенностей положения органов малого таза и любых отделов ПЖ, семенных пузырьков и основания полового члена.

МР-направленная СТ биопсия включала в себя забор образцов ткани из целевого очага или нескольких целевых очагов категории PI-RADS 4 и PI-RADS 3 (схема 1), а также одновременное выполнение системной биопсии ткани ПЖ.

Порядок выполнения системной биопсии по секторам определялся местом расположения целевого очага. Каждый полученный образец ткани был помещен в отдельный промаркированный флакон с формалином и направлен на гистологическое исследование. Результаты гистологического исследования оформлялись в виде таблицы с точным указанием гистологической структуры каждого пронумерованного образца ткани ПЖ. По результатам МР-направленной СТ-биопсии ПЖ — РПЖ выявлен в 80 случаях (81,6 %), доброкачественные изменения установлены в 18 случаях (18,4 %).

Распределение результатов гистологического исследования материала, полученного при МР-направленной СТ-биопсии ПЖ, по шкале Глисон: в 16 случаях (20 %) — Глисон 6 (3 + 3), 44 случая (55 %) — Глисон 7 (3 + 4), 11 (13,7 %) случаев — Глисон 7 (4 + 3), восемь случаев (10 %) — Глисон 8 (4 + 4), один случай (1,3 %) — Глисон 9 (4 + 5).

Анализ категориальных показателей проводился с помощью точного двустороннего критерия Фишера, для описания указывались доли (в %) от общего числа наблюдений и 95 %-ный доверительный интервал для долей, рассчитанный методом Джеффриса (Jeffreys' CI for proportion).

Для количественных данных проводилась проверка нормальности распределения (критерий Колмогорова — Смирнова), сравнение групп по нормально распределенным показателям проводилось с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального, использовался критерий Манна — Уитни. Взаимосвязь количественных показателей оценивалась с помощью коэффициентов корреляции. Для описания нормально распределенных показателей приводились среднее и стандартное отклонение $M (SD)$, в случае распределения, отличного от

нормального — медиана и 25- и 75 %-ные квартили $Me (Q25; Q75)$.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Ретроспективный анализ результатов гистологического исследования материала, полученного при МР-направленной СТ целевой биопсии 98 очагов категории PI-RADS 3 и PI-RADS 4 и сопоставление этих данных с МР-исследованиями, выполненными перед проведением биопсии, состоял из трех этапов.

На первом этапе были проанализированы случаи верифицированного РПЖ, который установлен в результате выполнения биопсии из целевого очага — 78 случаев (97,5 % от общего количества случаев верифицированного рака). При этом РПЖ был выявлен в очагах категории PI-RADS 4 в 65 случаях, 91,5 % (83,4; 96,4 %) всех очагов категории PI-RADS 4 и в 13 очагах категории PI-RADS 3, 48,1 % (30,3; 66,4 %) всех очагов категории PI-RADS 3. Таким образом, было установлено, что рак в очаге PI-RADS 4 выявлен значимо чаще, чем в очаге PI-RADS 3 ($p < 0,0001$).

Анализ соотношения очагов PI-RADS 3 и PI-RADS 4 со степенью дифференцировки верифицированных случаев РПЖ в целевом очаге установил, что в очаге PI-RADS 3 значимо чаще был выявлен Глисон 6 (3 + 3) — 61,5 % (35,0; 83,5 %) против 13,9 % (7,1; 23,8 %) ($p = 0,0007$), а в фокусе PI-RADS 4 значимо чаще был выявлен Глисон 7 (3 + 4 и 4 + 3) — 73,9 % (62,3; 83,3 %) против 38,5 % (16,5; 65,0 %) ($p = 0,021$); результаты сопоставления данных представлены в табл. 1.

Медианное значение для размера очага ($см^3$) составило 0,295 (0,13; 0,59), медианное значение для суммы Глисон — 7 (6; 7). При анализе размеров выявленных очагов категорий PI-RADS 3 и PI-RADS 4 не обнаружено значимой корреляции между размерами очага PI-RADS в $см^3$ и суммой Глисон в целевом очаге ($p = 0,08$).

Таким образом, в результате проведенного анализа результатов гистологического исследования материала, полученного в результате МР-направленной СТ-биопсии из целевого очага, установлено, что в очаге категории PI-RADS 3 РПЖ установлен только в половине случаев (48,1 % (30,3; 66,4 %)), при этом значимо чаще был выявлен высокодифференцированный рак по шкале Глисон 6 (3 + 3). В очаге категории PI-RADS 4 РПЖ установлен в подавляющем большинстве случаев (91,5 % (83,4 %; 96,4 %)), при этом значимо чаще был выявлен

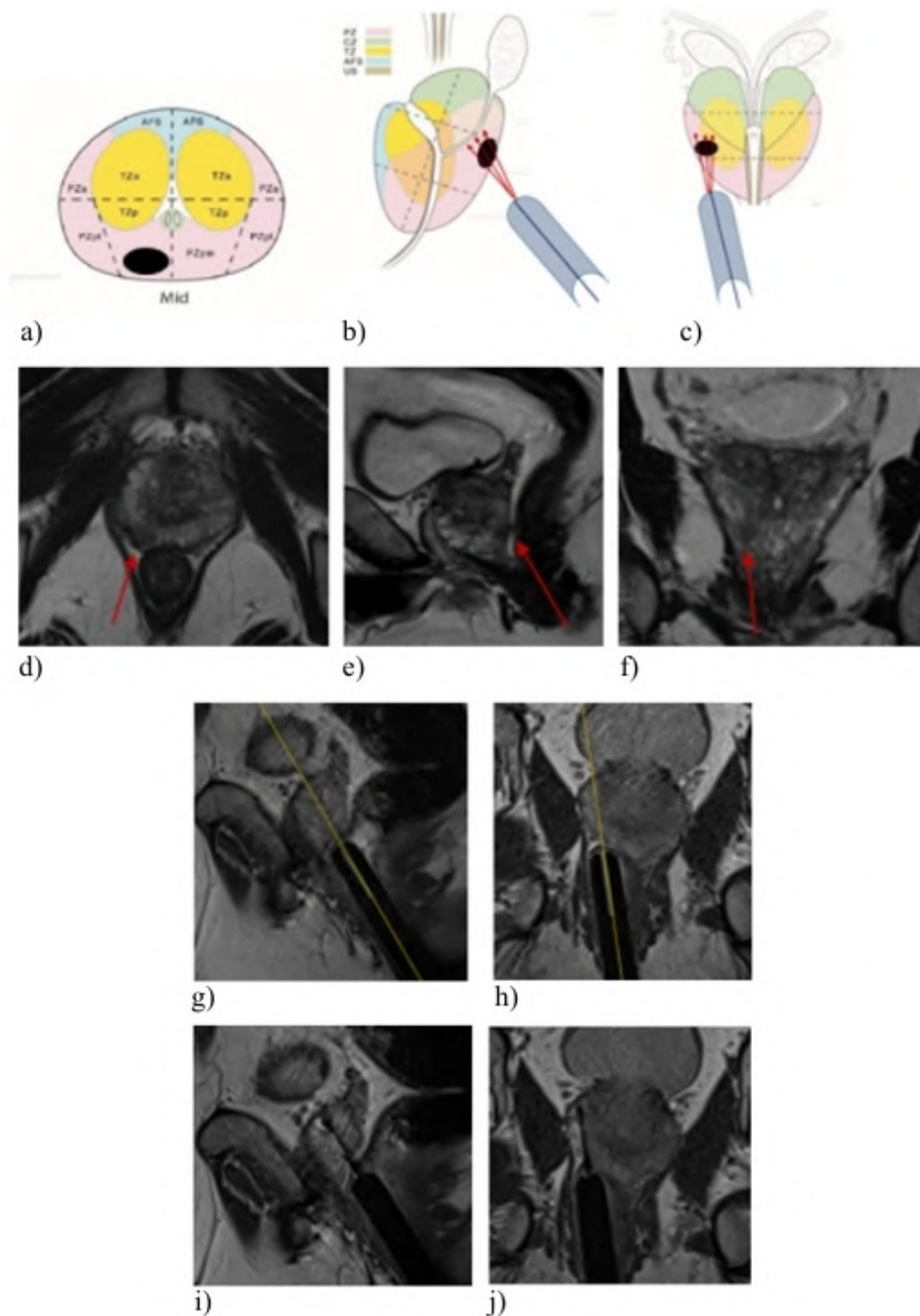


Схема 1. Разметка целей и МР-контроль забора ткани из очага категории PI-RADS 4 в среднем секторе правой периферической зоны
 а), б), в) схематичное изображение очага PI-RADS 4 в аксиальной, сагиттальной и косококорональной плоскостях; д) T2 tra high res, очаг PI-RADS 4 в среднем секторе правой периферической зоны сегменте PZpl (указан стрелкой); е) T2 sag, очаг PI-RADS 4 (указан стрелкой); ф) T2 cor, очаг PI-RADS 4 (указан стрелкой); г), h) быстрые T2 sag, T2 cor — визуализация проводника биопсийной иглы с разметкой прохождения биопсийной иглы через центр целевого очага; и), j) быстрые T2 sag, T2 cor — контроль прохождения биопсийной иглы через центр целевого очага

Scheme 1. Target marking and MRI control of tissue sampling from a PI-RADS 4 lesion in the mid-sector of the right peripheral zone
 a, b, c) Schematic representation of a PI-RADS 4 lesion in axial, sagittal, and oblique-coronal planes; d) T2 tra high res: PI-RADS 4 lesion in the mid-sector of the right peripheral zone (segment PZpl), indicated by arrow; e) T2 sag: PI-RADS 4 lesion, indicated by arrow; f) T2 cor: PI-RADS 4 lesion, indicated by arrow; g, h) Fast T2 sag, T2 cor — visualization of the biopsy needle guide with marking of the trajectory through the center of the target lesion; i, j) Fast T2 sag, T2 cor — control of the biopsy needle passage through the center of the target lesion

Таблица 1. Сопоставление очагов PI-RADS 3 и PI-RADS 4 со степенью дифференцировки верифицированных случаев РПЖ в целевых очагах

			Глисон в очаге					Итого
			3 + 3	3 + 4	4 + 3	4 + 4	4 + 5	
PI-RADS	3	n	8	5	0	0	0	13
		%	61,50 %	38,50 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	100,00 %
	4	n	9	38	10	7	1	65
		%	13,80 %	58,50 %	15,40 %	10,70 %	1,50 %	100,00 %
Итого		n	15	43	10	7	1	78
		%	19,20 %	55,10 %	12,80 %	8,90 %	1,30 %	100,00 %

Table 1. Correlation between PI-RADS 3 and PI-RADS 4 lesions and the differentiation grade of histologically confirmed prostate cancer in target lesions

			Gleason score in the lesion					Total
			3 + 3	3 + 4	4 + 3	4 + 4	4 + 5	
PI-RADS	3	n	8	5	0	0	0	13
		%	61.50 %	38.50 %	0.00 %	0.00 %	0.00 %	100.00 %
	4	n	9	38	10	7	1	65
		%	13.80 %	58.50 %	15.40 %	10.70 %	1.50 %	100.00 %
Total		n	15	43	10	7	1	78
		%	19.20 %	55.10 %	12.80 %	8.90 %	1.30 %	100.00 %

Таблица 2. Результаты сопряжения данных гистологического исследования образцов ткани из целевого очага и образцов ткани, полученной при системной МР-направленной биопсии

Таргетная биопсия	Системная биопсия		
0 — доброкачественные изменения в целевом очаге 1 — рак есть в целевом очаге	0 — доброкачественные изменения вне целевого очага 1 — рак есть вне целевого очага	N	% от N = 98 (95 %-ный доверительный интервал)
0	0	18	18,4 % (11,7; 26,9 %)
0	1	2	2,0 % (0,4; 6,6 %)
1	0	45	45,9 % (36,3; 55,8 %)
1	1	33	33,7 % (24,9; 43,4 %)

Table 2. Correlation between histological findings of tissue samples obtained from the target lesion and those obtained during systematic MRI-guided biopsy

Targeted biopsy	Systematic biopsy		
0 — benign changes in the target lesion 1 — cancer in the target lesion	0 — benign changes outside the target lesion 1 — cancer outside the target lesion	N	% of N = 98 (95 % CI)
0	0	18	18.4 % (11.7; 26.9 %)
0	1	2	2.0 % (0.4; 6.6 %)
1	0	45	45.9 % (36.3; 55.8 %)
1	1	33	33.7 % (24.9; 43.4 %)

среднедифференцированный рак по шкале Глисон 7 (3 + 4 — 58,5 %; 4 + 3 — 15,4 %).

На втором этапе проводился анализ результатов гистологического исследования материала, полученного при МР-направленной СТ системной биопсии ПЖ, сопоставления полученных данных с результатами гистологического исследования материала, полученного при МР-направленной СТ таргетной биопсии ПЖ и результатов

МРТ-исследований, проведенных перед выполнением биопсии. Из 78 случаев верифицированного РПЖ — рак в целевом очаге, в 45 случаях (45,9 % (36,3; 55,8 %)) при системной биопсии данных за рак в других гистологических зонах и секторах ПЖ не обнаружено. В 33 случаях (42,31 % (31,8; 53,4 %)) выявлены дополнительные фокусы рака вне целевого очага, которые четко не дифференцировались при первичном

Таблица 3. Результаты сопряженности данных гистологического исследования образцов ткани из таргетного очага и образцов ткани, полученной при системной МР-направленной биопсии

			Глисон вне таргетного очага			Итого
			6	7	8	
Глисон в фокусе	6	Частота	1	0	0	1
		%	100,0 %	0,0 %	0,0 %	100,0 %
	7	Частота	10	16	3	29
		%	34,5 %	55,2 %	10,3 %	100,0 %
	8	Частота	0	1	0	1
		%	0,0 %	100,0 %	0,0 %	100,0 %
	9	Частота	2	0	0	2
		%	100,0 %	0,0 %	0,0 %	100,0 %
Итого		Частота	13	17	3	33
		%	39,4 %	51,5 %	9,1 %	100,0 %

Table 3. Correlation between Gleason scores in the target lesion and in additional foci detected by systematic MRI-guided biopsy

			Gleason score outside the target lesion			Total
			6	7	8	
Gleason score in the target lesion	6	Absolute frequency	1	0	0	1
		%	100.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	7	Absolute frequency	10	16	3	29
		%	34.5 %	55.2 %	10.3 %	100.0 %
	8	Absolute frequency	0	1	0	1
		%	0.0 %	100.0 %	0.0 %	100.0 %
	9	Absolute frequency	2	0	0	2
		%	100.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
Total		Absolute frequency	13	17	3	33
		%	39.4 %	51.5 %	9.1 %	100.0 %

и ретроспективном анализе МРТ. При анализе системных биопсий (98 случаев, 100 %) в двух случаях (2,0 % (0,4; 6,6 %)) установлен РПЖ вне таргетного очага, при этом в таргетном очаге рак не выявлен. Сопоставление данных гистологического исследования и результатов МРТ-исследования установило, что ложноотрицательные результаты МРТ были связаны с ошибкой в интерпретации данных сканирования, при пересмотре очага категории PI-RADS 3, в которых верифицирован РПЖ, визуализировались в обоих случаях в структуре ПЖ. Результаты сопряжения данных гистологического исследования образцов ткани, полученных из таргетного очага, и образцов ткани, полученной при системной МР-направленной биопсии, представлены в табл. 2.

В 33 случаях наличия дополнительных очагов РПЖ, найденных при системной биопсии, был проведен анализ степени дифференцировки опухолевого процесса в таргетном очаге и фокусах рака, выявленных при системной биопсии у одного и того же пациента. Установлено, что

только в трех случаях (9,1 % (2,6; 22,3 %)) значения Глисон вне таргетного очага были выше значения Глисон в таргетном очаге, в 17 случаях (51,5 % (34,9; 67,8 %)) баллы Глисон в таргетном очаге и вне таргетного очага были идентичны. В 13 случаях (39,4 % (24,2; 56,4 %)) значения Глисон вне таргетного очага были ниже баллов Глисон в таргетном очаге ПЖ. Результаты сопряжения данных гистологического исследования, полученных из таргетных очагов с результатами СТ МР-направленной системной биопсии, представлены в табл. 3.

Таким образом, из 33 случаев выявления дополнительных очагов рака в результате МР-направленной СТ системной биопсии в 30 наблюдениях (90,9 % (77,7; 97,4 %)) значения Глисон вне таргетного очага были такие же или меньше, чем значения Глисон в таргетном очаге.

Отдельно были проанализированы случаи (17 пациентов, 21,3 % (13,4; 31,1 %)) случаев многофокальных изменений категорий PI-RADS 3 и PI-RADS 4 в одной ПЖ, выявленных в результате МРТ-исследования. При этом у 16 пациентов

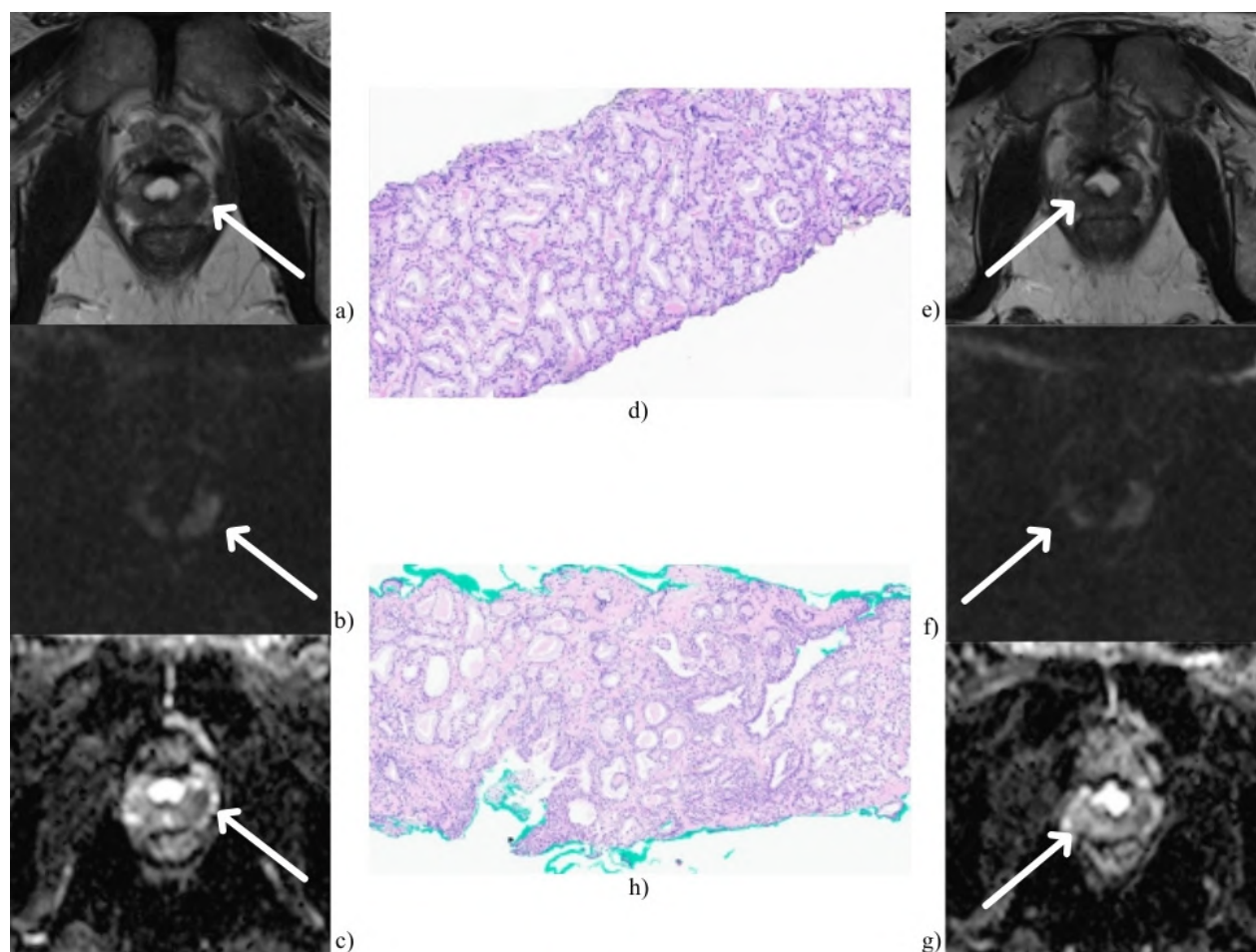


Рис. 1. (a–d). МРТ ПЖ, очаг категории PI-RADS 4 в периферической зоне слева; (e–h) МРТ ПЖ, очаг категории PI-RADS 3 в периферической зоне справа. а) Т2 ВИ высокого разрешения в аксиальной плоскости; б) диффузно-взвешенные изображения (ДВИ) с высоким b-фактором (2500 сек/мм²); в) измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) — карта; д) снимок гистологического препарата — увеличение окуляра 100. Столбик ткани с РПЖ Глисон 8 (4 + 4); е) Т2 ВИ высокого разрешения в аксиальной плоскости; ф) ДВИ с высоким b-фактором (2500 сек/мм²); г) ИКД-карта; h) снимок гистологического препарата — увеличение окуляра 100. Столбик ткани с РПЖ Глисон 6 (3 + 3)

Fig. 1. (a–d) Prostate MRI showing a PI-RADS 4 lesion in the left peripheral zone; (e–h) Prostate MRI showing a PI-RADS 3 lesion in the right peripheral zone. (a) High-resolution axial T2-weighted image; (b) Diffusion-weighted image with a high b-value (2500 s/mm²); (c) ADC map; (d) Histological specimen (magnification × 100): tissue core with prostate cancer, Gleason score 8 (4 + 4); (e) High-resolution axial T2-weighted image; (f) Diffusion-weighted image with a high b-value (2500 s/mm²); (g) ADC map; (h) Histological specimen (magnification × 100): tissue core with prostate cancer, Gleason score 6 (3 + 3)

(94,1 % (75,6; 99,4 %)) одновременно выявлено два таргетных очага, у одного пациента (5,9 % (0,6; 24,4 %)) — три таргетных очага. Всего выявлено 35 таргетных очагов, при этом 13 очагов категории PI-RADS 3 (37,1 % (22,7; 53,7 %)), 22 очага категории PI-RADS 4 (62,8 % (46,4; 77,3 %)). При гистологическом исследовании материала, полученного из каждого таргетного очага, рак верифицирован в 25 очагах (71,4 % (55,2 %; 84,3 %)) у 13 пациентов (76,4 % (53,3; 91,5 %)).

Анализ результатов гистологического исследования материала у пациентов с многоочаговыми изменениями по данным МРТ, полученных при МР-направленной СТ таргетной и системной биопсии ПЖ, подтвердил, что в случаях обнаружения дополнительных фокусов рака вне таргетных очагов (10 случаев, 35,7 %) значительно чаще (девять случаев, 90 %) значения

Глисон в них были такие же или меньше значений Глисон в таргетных очагах.

Клиническое наблюдение

Пациент, 61 год, направлен на МРТ-исследование по поводу динамики роста ПСА (7,1; 8,6; 9,1 нг/мл), в анамнезе — трансуретральная резекция ПЖ по поводу доброкачественной гиперплазии. При МР-исследовании на фоне структурных изменений транзиторной зоны после трансуретральной резекции и диффузных изменений периферических зон выявлены очаговые изменения в левой периферической зоне (рис. 1, а, б, в) и в правой периферической зоне (рис. 1, е, ф, г, h). Пациенту выполнена МР-направленная СТ таргетная биопсия из очагов в левой и в правой периферических зонах, в результате которой верифицирован рак в левой пе-

риферической зоне Глисон 8 (4 + 4) (рис. 1, d), а также рак в правой периферической зоне Глисон 6 (3 + 3).

Обсуждение

Анализ случаев верифицированного РПЖ, установленного по результатам гистологического исследования материала, полученного при МР-направленной СТ таргетной и системной биопсии, подтверждает концепцию мультифокального поражения при РПЖ [26, 27]. В результате проведенного исследования кзРПЖ был установлен при МР-направленной СТ биопсии в 79,6 % (70,8; 86,6 %) случаев, а дополнительные очаги онкологического процесса, выявленные в результате МР-направленной СТ системной биопсии, имели степень дифференцировки аналогичную или выше, чем в верифицированном таргетном очаге.

Результаты проведенного исследования показывают, что при наличии очага категории PI-RADS 4 кзРПЖ верифицируется в подавляющем большинстве случаев, что подтверждает необходимость проведения таргетной биопсии из очагов категории PI-RADS 4 и соответствует результатам многочисленных исследований [4, 8, 10, 13, 14, 17, 27].

При изменениях категории PI-RADS 3 в данном исследовании только в половине случаев верифицирован рак; при этом степень дифференцировки значимо выше, чем при изменениях категории PI-RADS 4. Общепринятые качественные характеристики категории PI-RADS 3 не позволяют более точно дифференцировать доброкачественные и злокачественные изменения при МРТ ПЖ и требуют разработки дополнительных количественных критериев оценки очаговых изменений ПЖ, подозрительных на рак.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает необходимость выполнения таргетной биопсии во всех случаях категории PI-RADS 4, выявленных в результате МРТ-исследования. Результаты гистологического исследования материала, полученного при таргетной и системной биопсии, указывают, что визуализация подозрительного очага категории PI-RADS 4 на МРТ определяет наиболее клинически значимый фокус, даже при наличии дополнительных очагов рака, выявленных при системной биопсии. Поэтому необходимость системной биопсии при наличии очагов категории PI-RADS 4 представляется сомнительной и требует дальнейшего изучения.

Верификация изменений категории PI-RADS 3, которые определялись на основа-

нии общепринятых критериев по версии PI-RADS v2.1, продемонстрировала ограничения данной системы анализа МРТ-исследований в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений ПЖ. Поэтому необходимость выполнения биопсии при наличии изменений категории PI-RADS 3 должна основываться на совокупности анамнестических данных, лабораторных анализов и МР-картины у каждого пациента индивидуально и включать в себя сочетание таргетной и системной биопсии для исключения недооценки опухолевого процесса.

Таким образом, полученные данные о степени дифференцировки фокусов опухоли из таргетного очага и вне таргетного очага требуют дальнейшего изучения и обсуждения вопроса о необходимости и объеме системной биопсии при наличии визуализируемого таргетного очага при МРТ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This trial was conducted in accordance with the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki (2013 revision). All patients included in the study received treatment as part of routine practice after providing written informed consent for treatment. Personal data of the patients were not used during the study.

Участие авторов

Куплевацкая Д.И. — дизайн исследования, ведение пациентов, сбор материала исследования, обработка материала, составление черновика рукописи, анализ и интерпретация данных;

Куплевацкий В.И. — ведение пациентов, сбор материала исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Топузов М.Э. — научное редактирование и утверждение текста статьи, анализ источников литературы;

Водополян С.С. — анализ научной литературы, научное редактирование;

Сурнин Н.В. — статистическая обработка данных, аналитика;

Трофимова Т.Н. — дизайн исследования, научное редактирование;

Топузов Т.М. — анализ научной литературы, научное редактирование и утверждение текста статьи;

Атамась М., Абузарова С. — анализ научной литературы, редактирование текста статьи, оформление иллюстраций. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Kuplevatskaya D.I. — study design, patient management, acquisition of study material, data processing, drafting of the manuscript, data analysis and interpretation;

Kuplevatsky V.I. — patient management, acquisition of study material, data processing, data analysis and interpretation; Topuzov M.E. — scientific editing and final approval of the manuscript, analysis of literature sources;

Vodopyan S.S. — literature analysis, scientific editing;

Surnin N.V. — statistical data processing, analytical work;

Trofimova T.N. — study design, scientific editing;

Topuzov T.M. — literature analysis, scientific editing and final approval of the manuscript;

Atamas M., Abuzarova S. — literature analysis, editing of the manuscript, preparation of illustrations.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2014; 262. ISBN: 978-5-85502-297-1. [A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shakhzadova, eds. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. 2014; 262. ISBN: 978-5-85502-297-1 (In Rus)].
2. World Health Organization. Global cancer burden growing amidst mounting need for services. 2024.-URL: www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services (10.11.2025).
3. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению рака предстательной железы. 2022.-URL: www.oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/rak-predstatelnoj-zhelezy.pdf (10.11.2025). [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of prostate cancer. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022.-URL: www.oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/rak-predstatelnoj-zhelezy.pdf (in Rus)].
4. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer-2024 update. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2024; 86(2): 148-163.-DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.
5. European Association of Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. Arnhem: EAU Guidelines Office. 2024. ISBN: 978-94-92671-23-3.-URL: www.uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation (10.11.2025).
6. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2239-2246.-DOI: 10.1056/nejmoa031918.
7. Merriel S.W.D., Walter F.M., Martin R.M., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*. 2022; 20: 54.-DOI: 10.1186/s12916-021-02230-y.
8. Correas J.-M., Halpern E., Barr R., et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*. 2021; 39: 661-676.-DOI: 10.1007/s00345-020-03193-0.
9. Grey A.D.R., Scott R., Allen C., et al. Multiparametric ultrasound versus multiparametric MRI to diagnose prostate cancer (CADMUS): a prospective, multicentre, paired-cohort, confirmatory study. *Lancet Oncol*. 2022; 23: 428-438.-DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00016-X.
10. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., et al.; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017; 389(10071): 815-822.-DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
11. Kasivisvanathan V., Rannikko A., Borghi M., et al. Prostate evaluation for clinically important disease: Sampling using image-guidance or not? (The PRECISION study, NCT02380027). *Eur Urol Suppl*. 2018; 17: e1716-e1717.-DOI: 10.1016/S1569-9056(18)32040-2.
12. Goldberg H. Can MRI replace prostate biopsy? 38th Congress of the Société Internationale d'Urologie (SIU); 2018 Oct 4-7; Seoul, South Korea. UroToday.-URL: www.urotoday.com/conference-highlights/siu-2018/107319-siu-2018-can-mri-replace-prostate-biopsy.html (accessed 10.11.2025).
13. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M., et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1767-1777.-DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
14. Robinson D., Abdulkareem R., Nasrollah D., et al. Frequency of biopsy and tumor grade before vs after introduction of prostate magnetic resonance imaging. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(8): e2330233.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.30233.
15. Wei J.T., Barocas D., Carlsson S., et al. Early detection of prostate cancer: AUA/SUO guideline. Part I: prostate cancer screening. *J Urol*. 2023; 210(1): 46-53.-DOI: 10.1097/ju.0000000000003491.
16. Cornford P., Tilki D., van den Bergh R.C.N., et al. Prostate cancer. European Association of Urology Guidelines. 2025.-URL: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (10.11.2025).
17. Donato P., Morton A., Yaxley J., et al. Improved detection and reduced biopsies: the effect of a multiparametric magnetic resonance imaging-based triage prostate cancer pathway in a public teaching hospital. *World J Urol*. 2020; 38(2): 371-379.-DOI: 10.1007/s00345-019-02774-y.
18. Oerther B., Engel H., Bamberg F., et al. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022; 25(2): 256-263.-DOI: 10.1038/s41391-021-00417-1.
19. Mannaerts C.K., Kajtazovic A., Lodeizen O.A., et al. Detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naive men: direct comparison of systematic biopsy, multiparametric MRI- and contrast-ultrasound-dispersion imaging-targeted biopsy. *BJU Int*. 2020; 126: 481-493.-DOI: 10.1111/bju.15093.
20. Barkovich E.J., Shankar P.R., Westphalen A.C. A systematic review of the existing prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADSv2) Literature and subset me-

- ta-analysis of PI-RADSV2 categories stratified by Gleason scores. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 212(4): 847-854.-DOI: 10.2214/AJR.18.20571.
21. Claros O.R., Tourinho-Barbosa R.R., Fregeville A., et al. Comparison of initial experience with transrectal magnetic resonance imaging cognitive guided micro-ultrasound biopsies versus established transperineal robotic ultrasound magnetic resonance imaging fusion biopsies for prostate cancer. *J Urol.* 2020; 203(5): 918-925.-DOI: 10.1097/JU.0000000000000692.
 22. Drost F.H., Osses D., Nieboer D., et al. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: A cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2020; 77(1): 78-94.-DOI: 10.1007/s00345-019-02774-y.
 23. Padhani A.R., Barentsz J., Villeirs G., et al. PI-RADS steering committee: The PI-RADS multiparametric MRI and MRI-directed biopsy pathway. *Radiology.* 2019; 292(2): 464-474.-DOI: 10.1148/radiol.2019182946.
 24. Panebianco V., Barchetti G., Simone G., et al. Negative multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: What's next? *Eur Urol.* 2018; 74(1): 48-54.-DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.007.
 25. Short E., Varma M. Prostate gland & seminal vesicles. Acinar / ductal adenocarcinomas. Adenocarcinoma. PathologyOutlines.com. Updated 2025.-URL: www.pathologyoutlines.com/topic/prostateadenoNOS.html (12.05.2025).
 26. Andreoiu M., Cheng L. Multifocal prostate cancer: Biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Hum Pathol.* 2010; 41(6): 781-93.-DOI: 10.1016/j.humpath.2010.02.011.
 27. Erickson A., Hayes A., Rajakumar T., et al. A systematic review of prostate cancer heterogeneity: Understanding the clonal ancestry of multifocal disease. *Eur Urol Oncol.* 2021; 4(3): 358-369.-DOI: 10.1016/j.euo.2021.02.008.
- Поступила в редакцию / Received / 19.01.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 07.03.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дарья Игоревна Куплевацкая / Daria I. Kuplevatskaya / ORCID ID: 0000-0002-3395-7269; SPIN-code: 9602-6779.

Владимир Игоревич Куплевацкий / Vladimir I. Kuplevatsky / ORCID ID: 0000-0001-9753-1913; SPIN-code: 9128-7545.

Марлен Эскендерович Топузов / Marlen E. Topuzov / ORCID ID: 0000-0001-7765-0122; SPIN-code: 3061-6420.

Сергей Сергеевич Водопьян / Sergey S. Vodopyan / ORCID ID: 0009-0009-8708-8044; SPIN-code: 5406-4277.

Никита Валерьевич Сурнин / Nikita V. Surmin / ORCID ID: 0009-0001-9621-3822; SPIN-code: 8300-9754.

Татьяна Николаевна Трофимова / Tatyana N. Trofimova / ORCID ID: 0000-0003-4871-2341; SPIN-code: 9733-2755.

Тимур Марленович Топузов / Timur M. Topuzov / ORCID ID: 0000-0002-5040-5546; SPIN-code: 8468-4547.

Михаил Атамас / Mikhail Atamas / ORCID ID: 0009-0001-5211-1170; SPIN-code: 2450-0640.

Сабина Абузарова / Sabina Abuzarova / ORCID ID: 0009-0009-4075-3588; SPIN-code: 3653-9183.



© А.А. Дацюк¹, М.А. Осипов², С.В. Гамаюнов^{1,3}**Применение капецитабина в монотерапии и в сочетании с оксалиплатином у пожилых пациентов в качестве адъювантной химиотерапии местнораспространенного колоректального рака: протокол исследования**¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», г. Нижний Новгород, Российская Федерация²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация³Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация© Arina A. Datsuyk¹, Mikhail A. Osipov², Sergey V. Gamayunov^{1,3}**Use of Capecitabine Monotherapy and in Combination with Oxaliplatin as Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Colorectal Cancer in Elderly Patients: A Clinical Trial Protocol**¹Research Institute of Clinical Oncology Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary, Nizhny Novgorod, the Russian Federation²Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation³A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

Введение. Адъювантная химиотерапия после радикального хирургического лечения колоректального рака прочно вошла в клиническую практику, тем не менее в группе пожилого населения этот вид лечения является предметом дискуссии.

Материалы и методы. Планируется одноцентровое открытое рандомизированное исследование II фазы. Будут проанализированы группы пожилых пациентов (старше 70 лет) с местнораспространенным колоректальным раком (КРР), которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое вмешательство. В первой группе пациенты будут получать адъювантную монотерапию фторпиримидинами (капецитабин), во второй — стандартную платино-содержащую схему полихимиотерапии (XELOX). В обеих группах до этапа рандомизации планируется проведение комплексной гериатрической оценки и определение в крови дефицита дигидропиримидиндегидрогеназы (DPD) методом ПЦР. Первичными и вторичными конечными точками исследования являются: третья безрецидивная и пятая общая выживаемость соответственно. Стоит задача выявить разницу в трехлетней безрецидивной выживаемости и при уровне значимости $p \leq 0,05$ и мощности $\alpha = 0,8$, для планируемой разницы в 10 % необходимо примерно набрать в группы по 70 человек. С учетом планируемых потерь в 20 %, необходимая численность в одной группе — 80 человек, общая численность — 160 человек.

Выводы. Мы предполагаем доказать, что оксалиплатин-содержащая химиотерапия имеет абсолютно контролируемый профиль токсичности и эффективна в отношении снижения частоты рецидивов КРР у пожилых пациентов. Поэтому необходимо стремиться к назначению адъювантной терапии в полном объеме в группе пожилых пациентов, активно внедряя в клиническую практику комплексную гериатрическую оценку.

Introduction. Adjuvant chemotherapy radical surgical resection of colorectal cancer (CRC) is well established in clinical practice. However, its role in the elderly population remains a subject of debate.

Materials and Methods. This is a planned single-center, open-label, randomized phase II trial. Groups of elderly patients (aged ≥ 70 years) with locally advanced CRC who underwent radical surgery as the first phase of treatment will be analyzed. Patients in the first group will receive adjuvant fluoropyrimidine monotherapy (capecitabine), while those in the second group will receive a standard platinum-based polychemotherapy regimen (XELOX). In both groups, a comprehensive geriatric assessment and polymerase chain reaction (PCR)-based determination of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in blood are planned prior to randomization. The primary endpoint is 3-year recurrence-free survival; the secondary endpoint is 5-year overall survival. To detect a 10 % difference in 3-year recurrence-free survival at a significance level of $p \leq 0.05$ and a power of 0.8, approximately 70 patients per group are required. Accounting for a projected dropout rate of 20 %, the required sample size is 80 patients per group, yielding a total of 160 patients.

Conclusion. We hypothesize that oxaliplatin-based chemotherapy has a manageable toxicity profile and is effective in reducing CRC recurrence rates in elderly patients. Therefore, every effort should be made to administer full-course adjuvant therapy in this patient population, with the active integration of comprehensive geriatric assessment into routine clinical practice.

Ключевые слова: адъювантная терапия; пожилые пациенты; комплексная гериатрическая оценка; общая выживаемость; выживаемость без прогрессирования; профиль токсичности

Для цитирования: Дацюк А.А., Осипов М.А., Гамаюнов С.В. Применение капецитабина в монотерапии и в сочетании с оксалиплатином у пожилых пациентов в качестве адъювантной химиотерапии местнораспространенного колоректального рака: протокол исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 872–878.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2353

Keywords: adjuvant therapy; elderly patients; comprehensive geriatric assessment; overall survival; progression-free survival; toxicity profile

For Citation: Arina A. Datsuyk, Mikhail A. Osipov, Sergey V. Gamayunov. Use of Capecitabine monotherapy and in combination with oxaliplatin as adjuvant chemotherapy for locally advanced colorectal cancer in elderly patients: A clinical trial protocol. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 872–878.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2353

✉ Контакты: Дацюк Арина Андреевна, doc70doc@yandex.ru

Введение

В базе данных GLOBOCAN колоректальный рак (КРР) занимает четвертое место в структуре заболеваемости и пятое место в структуре смертности. В 2023 г. во всем мире было зарегистрировано 1 142 286 заболевших, из которых умерло 538 167. Постепенно наблюдается сдвиг в сторону левосторонних опухолей, при этом доля рака прямой кишки увеличилась с 27 до 31 % в 2019 г. Смертность от КРР с 2011 по 2020 г. снижалась на 2 % ежегодно, но увеличивалась на 3–5 % у лиц старшей возрастной группы.

КРР является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди пожилых пациентов. Выживаемость больных с КРР, благодаря противоопухолевой лекарственной терапии в адъювантном режиме, продолжает улучшаться во всем мире, несмотря на рост заболеваемости. Адъювантная химиотерапия после радикального хирургического лечения КРР прочно вошла в клиническую практику, тем не менее в группе пожилого населения этот вид лечения является предметом дискуссии: с одной стороны, по причине недостаточной доказательной базы в плане влияния на улучшение безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) и, с другой стороны, с более высокой вероятностью развития токсичности.

Прецизионный подход в группе пожилых пациентов с использованием комплексной гериатрической оценки позволит выделить когорту больных, кто сможет получить значимый выигрыш от проведения курсов адъювантного лекарственного лечения ввиду улучшения показателей БРВ и ОВ. Целью исследования является улучшение результатов лечения пожилых больных местнораспространенным КРР.

Материалы и методы

В исследование будет включена популяция больных местнораспространенным КРР после проведенного радикального оперативного вмешательства, ранее не получавшая системного противоопухолевого лечения. Трехлетняя БВ

является первичной конечной точкой данного исследования, определяемой как время от рандомизации до даты первого зарегистрированного прогрессирования заболевания (RECISTv1.1.) или смерти по любой причине. Пациент, прекративший лечение назначенными препаратами и перешедший на альтернативную терапию локализованных форм КРР до документального подтверждения прогрессирования заболевания, будет подвергнут цензурированию на дату начала альтернативной терапии. Если у пациента не наблюдалось прогрессирования, он будет подвергнут цензурированию на дату последней оценки состояния заболевания. Все рандомизированные участники будут включены в анализ ВБП. Оценки Каплана — Майера будут рассчитаны для обеих групп. Доверительный интервал для медианной выживаемости будет рассчитан по методу Брукмейера и Кроули. В первичном анализе две группы лечения будут сравниваться с помощью логрангового критерия, стратифицированного по факторам стратификации. Для оценки эффекта лечения как на нескорректированной основе, так и с поправкой на переменные стратификации будет использоваться регрессионное моделирование Кокса.

Вторичной конечной точкой исследования является пятилетняя общая ОВ, определяемая как время от рандомизации до даты смерти по любой причине. Участники, живые на момент окончательного анализа или потерянные для последующего наблюдения, подвергнутся цензурированию на последнюю известную дату их жизни. Все рандомизированные участники будут включены в анализ ОВ. Дополнительные вторичные конечные точки: токсичность и качество жизни.

Планируется выявить разницу в трехлетней БВ; на основании приведенных ниже данных метаанализов предполагается, что БРВ будет выше в группе пожилых пациентов с платино-содержащей адъювантной химиотерапией. Учитывая, что риск рецидива в первые три года при КРР равен около 10–20 %, при уровне значимости $p \leq 0,05$ и мощности $\alpha = 0,8$, необходимая численность в одной группе должна составлять как минимум 80 человек, общая численность —

160 человек. Использовалась формула для расчета объема выборки при проведении исследования, в котором предполагается сравнение двух несвязанных групп [1].

Дизайн исследования. В клиническом исследовании будет использована методика стратифицированной рандомизации, предполагающая рандомизацию внутри подгрупп (страт) по каждому из факторов приблизительно в соотношении 1:1. Первая группа получит капецитабин 2000 мг/м² в сут, внутрь с 1 по 14 день, 1 неделя — перерыв. Цикл — 21 день (начало очередного курса — на 22-й день). Вторая ПХТ по схеме: XELOX: оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в № 1 в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² в сутки, внутрь с 1 по 14 день, 1 неделя — перерыв. Цикл — 21 день (начало очередного курса — на 22-й день). Эффект от терапии «главным образом» будет определяться комплексной гериатрической оценкой (наличием или отсутствием синдрома старческой астении), проводимой на первом этапе. Факторами дисбаланса в исследовании будут являться пол; возраст старше 70, но младше 75 и старше 75 лет; наличие или отсутствие послеоперационных осложнений (например, несостоятельность анастомоза, кровотечения, эвентрация, кишечная непроходимость). Рандомизация будет проведена с помощью метода Maximum Tolerated Imbalance (значение МТИ в диапазоне 2–5) с использованием инструмента: <http://ctrandomization.cancer.gov/tool/>. Больные будут получать лечение до выявления прогрессирования процесса или достижения максимального эффекта терапии (наибольшая длительность лечения — 6 мес.).

В ходе клинического исследования выдвинуты следующие гипотезы, требующие проверки:

1. Использование комплексной гериатрической оценки и скрининга синдрома старческой

астении позволяет выделить среди пожилых пациентов группы для проведения адъювантной химиотерапии, получающие преимущества от ее назначения.

2. Добавление оксалиплатина к стандартной терапии может увеличить эффективность лечения у пожилых больных.

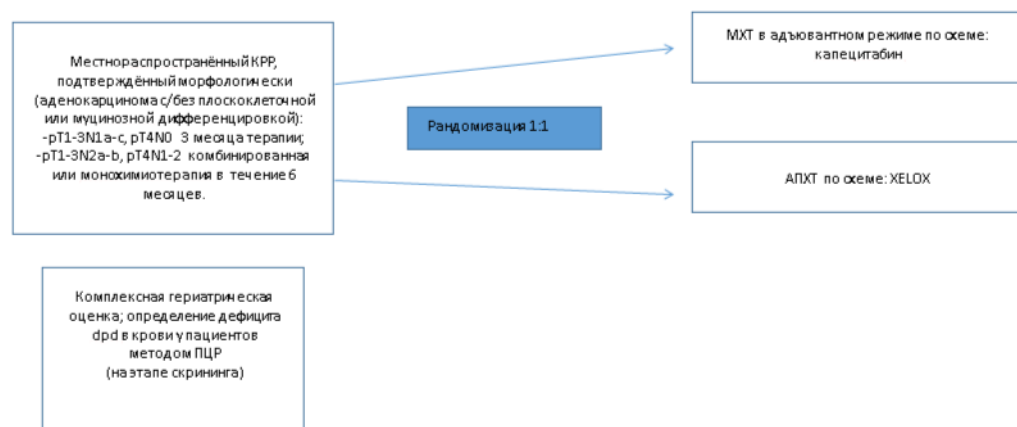
3. Частота нежелательных явлений может зависеть от более редких альтераций в системе дигидропиримидиндегидрогеназы.

Методы оценки в исследовании

Перед лечением у всех больных планируется оценка распространенности опухолевого процесса, общего состояния, нутритивного статуса (по шкалам NRS-2002), лабораторных показателей. Среди последних будут оцениваться клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и подсчетом уровня тромбоцитов, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевины, общий билирубин (при повышении — определение фракций обязательно), калий, натрий, кальций, АЛТ, АСТ).

Для оценки распространенности опухолевого процесса перед началом адъювантной ПХТ и после ее завершения будут использованы МРТ органов малого таза, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. В процессе терапии каждые 3 мес. будут выполняться УЗИ органов брюшной полости и малого таза. Основная цель комплексного инструментального обследования — исключение рецидива и отдаленного прогрессирования.

В дополнение к перечисленному до начала адъювантной противоопухолевой терапии планируется определение в крови методом ПЦР дефицита фермента дигидропиримидиндегидрогеназы (известные альтерации аллелей с.[190511G >



Примечание: МХТ-монокимиотерапия; АПХТ-адъювантная химиотерапия; схема химиотерапии XELOX: капецитабин+оксалиплатин; drp-определение дефицита фермента дигидропиримидиндегидрогеназы в крови методом полимеразной цепной реакции.

Рис. 1. Схема исследования
Fig. 1. Research design

A], с.[1679T >G],[2846A > T], [1129–5923C >G], [с.1236 G>A(НарВ3)]). Данный фрагмент работы будет реализован при сотрудничестве ГАУЗ НО «НИИКО «НОКОД»» с ФГБУН «ИХБФМ СО РАН».

Проведение комплексной гериатрической оценки для выявления «соматических, психических и социальных» гериатрических синдромов и скрининга синдрома старческой астении с использованием различных шкал (шкала оценки нутритивного статуса, гериатрический скрининг-шкала G8, опросник «Возраст не помеха», индекс Бартела для оценки повседневной активности жизни, шкала полезной деятельности повседневной жизни Лоутона, краткая шкала оценки психического статуса, минишкала депрессии, CARG-TT — токсичность предполагаемой схемы химиотерапии, коморбидность — CIRS-G, оценка нутритивного статуса-NRS-2002, оценка качества жизни — шкала Q-LES-Q).

Критерии участия в исследовании:

Критерии включения:

- возраст ≥ 70 лет;
- получение информированного согласия на участие в исследовании;
- морфологически подтвержденный диагноз рака толстого кишечника;
- III стадия колоректального рака;
- проведено радикальное оперативное вмешательство по поводу первичной опухоли толстого кишечника;
- ECOG-оценка — 0–1;
- ожидаемая продолжительность жизни — более 6 мес.;
- отсутствие в анамнезе системной лекарственной терапии по поводу КРР;
- отсутствие тяжелых неконтролируемых сопутствующих хронических заболеваний и острых заболеваний;
- адекватная функция печени и костного мозга.

Критерии не включения:

- проведение ранее любой системной терапии по поводу КРР;
- сроки после хирургического лечения — более 12 недель;
- I–II и IV стадия заболевания;
- подтвержденный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы в крови методом ПЦР (известные альтерации аллелей с.[190511G > A], с.[1679T >G],[2846A > T], [1129–5923C >G], [с.1236 G>A(НарВ3)]);
- тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические или острые заболевания;
- наличие второй злокачественной опухоли (за исключением ранее излеченных злокачественных новообразований);

– любые состояния, которые, по мнению врача, препятствуют проведению процедур исследования;

– синдром старческой астении (СА) (оценка с помощью опросника «Возраст не помеха» и гериатрическая оценка-шкала G8).

Статистический анализ. Будет создана электронная база данных, в которую планируется вносить исследуемые показатели. В анализе данных будут использоваться следующие статистические методы:

- описательные статистики (частоты, среднее значение, медиана, стандартная ошибка среднего, стандартное отклонение);
- проверка гипотезы нормальности распределения случайной величины по критерию Колмогорова — Смирнова;
- оценка значимости различия средних значений в несвязанных выборках при нормальном распределении величин при помощи t-критерия и по U-критерию в тесте Манна — Уитни при ненормальном распределении;
- оценка значимости различия качественных признаков в несвязанных выборках с использованием χ^2 Пирсона;
- выяснение силы и характера связи дискретных значений в тесте непараметрической корреляции Спирмена;
- математико-статистический анализ выживаемости методом Каплана — Майера;
- многофакторный анализ зависимости распределения качественных показателей (например, объективного ответа) от различных факторов путем дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных;
- многофакторный анализ с применением модели пропорциональных рисков Кокса методом пошагового включения для оценки влияния различных факторов на распределение выживаемости.

Все различия считаются достоверными при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости — $p < 0,05$).

Обсуждение

Проанализированные ретроспективные исследования на тему адъювантной химиотерапии КРР у пожилых пациентов в базах данных Pub Med, SCOPUS и др. не обладают высоким уровнем доказательности. Например, в японском исследовании (автор — X. Chen et al.) от 2022 г. не было проведено распределения на группы в зависимости от схемы лечения, поэтому преимуществ от добавления оксалиплатина у пожилых пациентов в сравнении с молодой когортой больных не доказано [2]. В ретроспективном исследовании K. Okamoto и соавт. от 2022 г.

впервые сравнивались безопасность и эффективность адъювантной терапии XELOX у пожилых и молодых пациентов. Побочные эффекты 3–4 степени и дозолимитирующая токсичность во время адъювантной терапии XELOX были сопоставимы в обеих группах. При этом малое число больных в анализируемых группах, неоднородность популяции подвергает сомнению полученные результаты [3]. Объединенный анализ исследований ACCENT/IDEA от 2024 г., включающий более 17 000 пациентов, является крупнейшей работой, в которой оценивается переносимость и эффективность адъювантной химиотерапии, содержащей оксалиплатин в зависимости от возраста у пациентов с III стадией КРР. У пациентов старше 70 лет доза интенсивности схем терапии была ниже, что связано с большим количеством случаев ранних отмен оксалиплатина при продолжительности терапии в течение 6 мес. Токсичность закономерно была умеренно повышена у пациентов старше 70 лет. Показатели БРВ и ОВ были значительно хуже у больных старше 70 лет в многофакторном анализе с абсолютной разницей около 3 и 7 % для трехлетних показателей выживаемости без прогрессирования и пятилетних показателей ОВ соответственно. У пожилых пациентов худшие показатели ВБП и ОВ частично можно объяснить конкурирующим риском смерти, не связанной с раком [4].

В метаанализе от 2017 г. на основе комплексной оценки все пациенты были классифицированы как «пригодные» (хороший функциональный статус) — 43 %, и получали стандартную терапию, 29 % как «среднепригодные» (удовлетворительный функциональный статус) — применялись модифицированные схемы химиотерапии, и 28 % как «непригодные» (плохой функциональный статус), получающие поддерживающую терапию. Показатели ОВ в течение трех и пяти лет составили 85 и 74, 73 и 52, 48 и 27 % в трех группах пациентов соответственно. В исследованиях показано соответствие ВБП и ОВ в пригодной группе (77 и 74 %), но не в группе «непригодных» (47 и 27 %) [7].

При стратификации по онкогериатрическим категориям у «пригодных» и «среднепригодных» пациентов вероятность смерти по не связанной с раком причине была равна нулю, а у непригодных пациентов смерть от этих же причин была в два раза выше. У последней группы пациентов продолжительность жизни объяснялась их общим состоянием здоровья, а не только онкологическим заболеванием. Поэтому среди «непригодных» пациентов правильным терапевтическим решением является не назначать адъювантное лечение [7].

Комплексная гериатрическая оценка и скрининг синдрома старческой астении являются важными инструментами для клинической оценки пожилых пациентов с высоким риском рецидива КРР II–III стадии, которая оценивает все аспекты жизни, влияющие на переносимость лечения [8]. Онкологические пациенты пожилого возраста не только подвержены риску рецидива или смерти, связанной с раком, но также обладают высоким риском смерти от причин, не связанных с раком. У пациентов с КРР, получающих адъювантную терапию, существует тесная взаимосвязь между показателями ОВ и БРВ.

Ограничения нашего клинического исследования: не производилось сравнение стандартных режимов химиотерапии FOLFOX6 и XELOX, а также их сравнения с монотерапией парентеральной формой фторпиримидинов; данные основаны на возрасте тщательно отобранных пациентов старше 70 лет, что, скорее всего, в полной мере не отражает популяцию пациентов, с которыми онкологи сталкиваются в повседневной клинической практике.

Среди онкологических больных старших возрастных групп отказ от стандартов лечения негативно влияет на отдаленные показатели выживаемости. На основании только паспортного возраста пожилого пациента принимать решение о назначении адъювантной химиотерапии при КРР нецелесообразно. Традиционные инструменты, используемые онкологами для оценки функционального статуса (например, ECOG, шкала оценки нутритивного статуса), не учитывают биологических особенностей процессов старения, поэтому могут быть неточны у пожилых пациентов [5–6].

Сегодня в клиническую онкологию внедряются различные виды комплексной гериатрической оценки (скрининг соматических (в том числе синдрома старческой астении), психических и социальных гериатрических синдромов), которые могут помочь врачу онкологу в принятии решения, в частности о целесообразности проведения адъювантной химиотерапии [8].

Степень достоверности результатов, полученных в ходе клинического исследования, будет основана на уровне доказательности I и II.

Заключение

В ходе нашего исследования мы предполагаем подтвердить, что оксалиплатин-содержащая химиотерапия имеет абсолютно контролируемый профиль токсичности и эффективна в отношении снижения частоты рецидивов КРР у пожилых больных. Поэтому необходимо стремиться к назначению адъювантной терапии в полном объеме в группе пожилых пациентов, активно

внедряя в клиническую практику комплексную гериатрическую оценку. Такой подход позволит назначать химиотерапию только тем пациентам, у которых она приведет к улучшению показателей БРВ и ОВ, а с другой стороны избавит от токсичного лечения группу пациентов, риски смерти от других (неонкологических) причин у которых доминируют.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполняется в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008 г.), принципами Надлежащей клинической практики (ICH GCP) и регламентируется действующим законодательством РФ: Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Постановлением Правительства РФ от 13 сентября 2010 г. № 714 «Об утверждении типовых правил обязательного страхования жизни и здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного препарата», включая Изменения в типовых правилах страхования, принятые постановлением правительства Российской Федерации от 18 мая 2011 г. № 393; Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 августа 2010 г. № 774 «О Совете по этике». Протокол исследования одобрен ЛЭК ГАУЗ НО «НИИКО «НОКОД», г. Нижний Новгород, от 03.03.2025. Протокол CRR-2025 зарегистрирован на сайте Clinical Trials.gov, регистрационный номер: NCT06888843.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the study protocol, the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (Seoul, 2008), the principles of Good Clinical Practice (ICH GCP), and the current legislation of the Russian Federation: Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation"; Federal Law No. 61-FZ of April 12, 2010 "On Circulation of Medicines"; National Standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice"; Resolution of the Government of the Russian Federation No. 714 of September 13, 2010 "On Approval of Standard Rules for Compulsory Life and Health Insurance of a Patient Participating in Clinical Trials of a Medicinal Product," including amendments adopted by Resolution of the Government of the Russian Federation No. 393 of May 18, 2011; and Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 774 of August 31, 2010 "On the Ethics Council." The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the State Autonomous Healthcare Institution "Research Institute of Clinical Oncology

"NOKOD" in Nizhny Novgorod (protocol dated March 3, 2025). The CRR-2025 protocol was registered on Clinical-Trials.gov (registration number: NCT06888843).

Участие авторов

Дацик А.А. — концепция статьи, написание исходного текста, сбор материала, оформление статьи;

Осипов М.А. — доработка текста, научное и техническое редактирование;

Гамаюнов С.В. — научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Datsyuk A.A. — study conceptualization, writing of the original draft, data collection, manuscript preparation;

Osipov M.A. — manuscript revision, scientific and technical editing;

Gamayunov S.V. — scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019; 6(65): 10.-URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/27/lang,ru/>. [Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social Aspects of Population Health*. 2019; 6(65): 10.-URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/27/lang,ru/> (In Rus)].
2. Xin Chen., Junhao Tu., Xiaolan Xu. Adjuvant chemotherapy benefit in elderly stage II/III colon cancer patients. *Front Oncol*. 2022; 12: 874749.-DOI: 10.3389/fonc.2022.874749.
3. Kazuaki O., Hiroaki N., Shigenobu E. Adjuvant Capecitabine and oxaliplatin for elderly patients with colorectal cancer. *Oncology*. 2022; 100 (11): 576-582.-DOI: 10.1159/000527012.
4. Claire G., Qian S., Levi D.P. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in older patients with stage III colon cancer: An ACCENT/IDEA pooled analysis of 12 trial.-Claire. *Clin Oncol*. 2024; 42(19): 2295-2305.-DOI: 10.1200/JCO.23.01326.
5. Ткаченко В.В. Алексеева Ю.В. Бриш Н.А., et al. Комплексная гериатрическая оценка пациентов онкологического профиля. ООО «АРТЕК». ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. СПб. 2021; 49-58.-URL: https://www.niioncologii.ru/education/education/training/training_manuals/Ткаченко_Е_В_Гериатрическая_оценка_онкопациентов_2021.pdf. [Tkachenko V.V. Alekseeva Yu.V. Brish N.A. Comprehensive geriatric assessment of oncology patients. ООО "ARTEK". 2021. Federal State Budgetary Institution 3N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation. Saint Petersburg. 2021; 49-58.-URL: https://www.niioncologii.ru/education/education/training/training_manuals/Ткаченко_Е_В_Гериатрическая_оценка_онкопациентов_2021.pdf (In Rus)].
6. Ahmet A.O., Darryl O., Mehmet A., Mackenzie E.F. Management of older adults with colorectal cancer: The role of

- geriatric assessment. *Clin Colorectal Cancer*. 2023; 22(4): 390-401.-DOI: 10.1016/j.clcc.2023.10.003.
7. Antonio M., Juana S., Alberto C.-B., Valentín N. Geriatric assessment predicts survival and competing mortality in elderly patients with early colorectal cancer: Can it help in adjuvant therapy decision-making? *Oncologist*. 2017; 22(8): 934-943.-DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0462.
 8. Семиглазова Т.Ю., Алексеева Ю.В., Бесова Н.С., et al. Особенности назначения противоопухолевого лекарственного лечения у пациентов старших возрастных групп. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. *Злокачественные опухоли*. 2025; 15(3s2): 54-72.-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-02. [Semiglazova T.Yu., Alekseeva Yu.V., Besova N.S., et al. Features of prescribing antitumor drug treatment in patients of older age groups. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 1.1. *Malignant Tumors*. 2025; 15(3s2): 54-72.-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-02 (In Rus)].
- Поступила в редакцию / Received / 16.04.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 06.02.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Арина Андреевна Дацюк / Arina A. Datsuyk / ORCID ID: 0009-0002-7716-2238.
 Михаил Анатольевич Осипов / Mikhail A. Osipov / ORCID ID: 0009-0001-9082-1755.
 Сергей Викторович Гамаюнов / Sergey V. Gamayunov / ORCID ID: 0000-0002-0223-0753; eLibrary SPIN: 9828-9522; Researcher ID (WOS): E-4857-2014; AuthorID (Scopus): 55562003601.





© Е.Д. Ермакова¹, И.А. Туманян¹, Е.А. Радецкая¹, А.Б. Данилова¹,
Ю.Д. Вон¹, М.Л. Тындык¹, М.А. Зайцева¹, Л.В. Лянгинен¹, И.А. Балдуева¹, А.В. Новик^{1,2},
М.А. Халипова¹, Н.А. Ефремова¹, Е.И. Федорос¹, Т.Л. Нехаева¹

Оценка фармакологической активности гомологичной дендритно-клеточной вакцины на новой *in vivo* модели веретенноклеточной саркомы мыши 164 MSar FE

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Elena D. Ermakova¹, Irina A. Tumanyan¹, Ekaterina A. Radetskaya¹, Anna B. Danilova¹,
Yulia D. Von¹, Margarita L. Tyndyk¹, Maria A. Zaitseva¹, Lidia V. Lianginen¹, Irina A. Baldueva¹,
Alekssei V. Novik^{1,2}, Maria A. Khalipova¹, Natalia A. Efremova¹, Elena I. Fedoros¹,
Tatyana L. Nekhaeva¹

Evaluation of the Pharmacological Activity of a Homologous Murine Dendritic Cell Vaccine in a Novel *in vivo* Model of Transplantable Murine Spindle Cell Sarcoma 164 MSar FE

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Разработка новых противоопухолевых препаратов, включая дендритно-клеточные вакцины (ДКВ), требует доклинических исследований (ДКИ), подтверждающих их эффективность *in vivo*. Это обуславливает необходимость выбора адекватных животных моделей.

Цель. Оценить фармакодинамику гомологичного аналога аутологичной вакцины CaTeVac на основе дендритных клеток мыши (ГДКВ) с использованием новой *in vivo* модели перевиваемой веретенноклеточной саркомы 164 MSar FE (ПВС).

Материалы и методы. В предварительном эксперименте сравнивали параметры опухолевого роста и морфологию аутохтонной индуцированной бензо(а)пиреном саркомы (ИБС) и культивируемой ПВС после 11-го, 40-го и 72-го пассажей на мышах линии BALB/c (n = 110, по 55 самцов и самок). В основном эксперименте мыши-самки линии BALB/c получали: 1) ГДКВ в профилактически-лечебном режиме (ПЛ-ГДКВ, n = 13; 1 р/нед. 4 нед. до и 4 нед. после инокуляции ПВС); 2) ГДКВ в лечебном режиме (Л-ГДКВ, n = 13; 1 р/нед. 4 нед. после инокуляции); 3) доксорубицин (ДОКС, n = 13, однократно через 48 ч после инокуляции в/б в дозе 8 мг/кг). Контрольная группа (К, n = 12) лечения не получала. Оценивали размеры, ответ опухолей на терапию по модифицированным критериям RECIST 1.1, время до прогрессирования (ВДП) и общую выживаемость (ОВ).

Результаты. По результатам предварительного эксперимента был выбран 72-й пассаж ПВС, который характеризовался одномоментным появлением опухолей, коротким латентным периодом (7–9 суток против 83 у ИБС), 100 %-ной перевиваемостью, меньшей в 2,5 раза скоростью

Introduction. The development of novel anticancer drugs, including dendritic cell vaccines (DCVs), requires robust *in vivo* preclinical data. This underscores the need for biologically relevant animal models.

Aim. To assess the pharmacodynamics of the autologous dendritic cell-based vaccine CaTeVac (homologous dendritic cell vaccine, HDCV) using a novel *in vivo* model of transplantable murine spindle cell sarcoma 164 MSar FE (TSS).

Materials and Methods. In the preliminary study, tumor growth parameters and morphology were compared between autochthonous benzo(a)pyrene-induced sarcoma (BIS) and cultured TSS at passages 11, 40, and 72 in BALB/c mice (n = 110; 55 males, 55 females). In the main study, female BALB/c mice received: (1) prophylactic-therapeutic HDCV (PT-HDCV, n = 13; weekly for 4 weeks before and 4 weeks after TSS inoculation); (2) therapeutic HDCV (T-HDCV, n = 13; weekly for 4 weeks after inoculation); or (3) doxorubicin (DOX, n = 13; single intraperitoneal dose of 8 mg/kg 48 h after inoculation). Untreated mice served as controls (n = 12). Tumor size, response to therapy according to modified RECIST 1.1 criteria, time to progression (TTP), and overall survival (OS) were assessed.

Results. TSS at passage 72 was selected for further experiments because it retained BIS morphology while exhibiting synchronous tumor onset, a short latency period (7–9 days vs. 83 days for BIS), 100 % transplantability, and a 2.5-fold slower growth rate. Tumors reached target volume by days 11–14,

роста по сравнению с ИБС. Оптимальных объемов опухоли достигали на 11–14-е сутки против 3 мес. у ИБС, при этом ПВС сохраняла морфологические признаки ИБС. В основном эксперименте профилактически-лечебный режим ГДКВ обеспечивал ответ опухоли на терапию ($p = 0,0052$ против контроля) у 53,9 % животных, увеличивал медиану ВДП (63 против 32 сут в группе контроля) и ОВ (3/13 животных выжило без прогрессирования). Эффективность лечебного режима ГДКВ и доксорубина была ниже.

Заключение. Охарактеризована и апробирована новая модель ПВС мыши 164 MSar FE (72-й пассаж), на которой показано противоопухолевое действие профилактически-лечебного режима введения ГДКВ.

Ключевые слова: гомологичный клеточный продукт; дендритные клетки; доклинические исследования; перевиваемая веретенноклеточная саркома мыши

Для цитирования: Ермакова Е.Д., Туманян И.А., Радетская Е.А., Данилова А.Б., Вон Ю.Д., Тындык М.Л., Зайцева М.А., Лянгинен Л.В., Балдуева И.А., Новик А.В., Халипова М.А., Ефремова Н.А., Федорос Е.И., Нехаева Т.Л. Оценка фармакологической активности гомологичной дендритно-клеточной вакцины на новой *in vivo* модели веретенноклеточной саркомы мыши 164 MSar FE. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 879-891.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2566

✉ Контакты: Ермакова Елена Дмитриевна, helenermakova@mail.ru

Введение

В отечественной и мировой онкологии сохраняется потребность разработки новых противоопухолевых препаратов. Одним из направлений является иммунотерапия — метод лечения злокачественных новообразований, ориентированный на стимуляцию иммунных реакций организма для распознавания и уничтожения опухолевых клеток [1]. Выделяют несколько групп иммунотерапевтических препаратов: ингибиторы контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа; цитокины, активирующие работу иммунных клеток; генномодифицированные Т-лимфоциты (CAR-T клетки); вакцины на основе собственных антигенов, неоантигенов, персонализированные (аутологичные) вакцины на основе дендритных клеток (ДК) пациента, ДНК, мРНК и синтетических пептидов. Иммунный ответ при применении вышеперечисленных препаратов осуществляется, главным образом, Т-лимфоцитами. Аутологичные ДКВ считаются наиболее перспективными, поскольку способны индуцировать поликлональный и долговременный противоопухолевый иммунный ответ при минимальной токсичности, тогда как терапия ИКТ сопровождается тяжелыми нежелательными явлениями и риском резистентности [4, 5]. Кроме того, ДКВ активируют работу иммунной системы по распознаванию и уничтожению опухолевых клеток вследствие усиления презентации опухолевых антигенов.

Персонализированные ДКВ демонстрируют высокий профиль безопасности и статистически значимое улучшение выживаемости пациентов,

compared to 3 months for BIS. In the main study, the PT-HD-CV regimen induced an objective tumor response in 53.9 % of animals ($p = 0.0052$ vs. control), prolonged median TTP (63 days vs. 32 days in controls), and improved OS, with 3 out of 13 animals surviving without progression. The therapeutic HDCV regimen and doxorubicin were less effective.

Conclusion. A novel TSS model (164 MSar FE, passage 72) was characterized and validated, demonstrating the anti-tumor activity of a prophylactic–therapeutic HDCV regimen.

Keywords: homologous cell product; dendritic cells; pre-clinical studies; transplantable murine spindle cell sarcoma

For Citation: Elena D. Ermakova, Irina A. Tumanyan, Ekaterina A. Radetskaya, Anna B. Danilova, Yulia D. Von, Margarita L. Tyndyk, Maria A. Zaitseva, Lidia V. Lianginen, Irina A. Baldueva, Aleksei V. Novik, Maria A. Khalipova, Natalia A. Efremova, Elena I. Fedoros, Tatiana L. Nekhaeva. Evaluation of the Pharmacological Activity of a Homologous Murine Dendritic Cell Vaccine in a Novel *in vivo* Model of Transplantable Murine Spindle Cell Sarcoma 164 MSar FE. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 879-891.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2566

что подтверждается клиническими данными [6–8].

В соответствии с ФЗ № 180 от 23.06.2016 «О биомедицинских клеточных продуктах» для регистрации клеточного продукта на основе ДК, необходимо проведение ДКИ. Согласно постановлению Правительства № 385 от 28.03.2024, для индивидуальных биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) при подаче документов на получение разрешения для клинического применения требуется отчет о ДКИ без обязательного проведения клинических исследований. Следовательно, выбор приемлемых протоколов ДКИ является ключевым этапом создания и вывода на рынок персонализированных БМКП на основе ДК.

Основной трудностью является отсутствие релевантных животных моделей, позволяющих экстраполировать полученные *in vivo* результаты на человека. До 95 % ДКИ в экспериментальной онкологии выполняют на мышах [9]. Однако если для изучения фармакодинамики антиметаболитов или противоопухолевых антибиотиков вполне подходят или перевиваемые или химически индуцированные опухоли [10, 11], а для моноклональных антител — ксенографты [12], то для аутологичных БМКП стандартные *in vivo* модели пригодны ограниченно. Важно, чтобы модель *in vivo* адекватно воспроизводила опухолевый процесс: скорость роста новообразований не должна быть слишком интенсивной или, напротив, замедленной, поскольку ожидаемый эффект связан не с прямой цитотоксичностью, а с постепенным формированием антигенспецифи-

ческого иммунного ответа на введение БМКП, и это необходимо зафиксировать в ДКИ [13]. Кроме того, для получения более достоверных результатов и воссоздания персонализированного подхода у пациентов предпочтительнее использовать сингенные опухоли.

Разработанная на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова ДКВ CaTeVac потенциально обладает противоопухолевым действием в отношении меланом, глиальных опухолей ЦНС и сарком мягких тканей (СМТ). Протоколы экспериментов с перевиваемыми меланомами и глиальными опухолями подробно описаны [14], тогда как о перевиваемых СМТ сведения немногочисленны. При этом, несмотря на низкую распространенность СМТ среди взрослого населения (< 1 %), их высокая степень злокачественности и неблагоприятный прогноз метастазирования (25–40 %) определяют актуальность доклинического поиска эффективных в отношении этой нозологии препаратов [15].

Таким образом, обоснованы получение, характеристика и апробация новой *in vivo* модели ПБС мыши 164 MSar FE, полученной от мышей-доноров линии BALB/c с СМТ, индуцированной однократным подкожным введением бензо(а)пирена.

Материалы и методы

Мыши линии BALB/c (самцы и самки) возрастом 3–4 мес. и средней массой 20–23 г были получены из ФГБУН «НИЦ БТ», филиал «Андреевка» ФМБА (Московская обл., Россия). Животные содержались в стандартных условиях вивария НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: температуре — 18–26 °С, влажности воздуха — 30–70 %, 12-часовом фотопериоде. Фильтрованную воду и стандартный гранулированный корм (ООО «ПРОВИМИ», Россия) животные получали *ad libitum*.

Получение первичной культуры 164 MSar FE. После механической дезагрегации фрагментов аутохтонной ИБС, фильтрации и центрифугирования клеточный осадок ресуспендировали в полной питательной среде DMEM/F12 с добавками: 20 % сыворотки эмбрионов коров (Биолот, РФ), L-глутамин (Биолот, РФ), трансферрин-инсулин-селен ITS (Gibco, США), пенициллин и стрептомицин (Sigma-Aldrich, США). Культивирование на пластиковых флаконах (Sarstedt, Германия) проводили при 37 °С и 5 % CO₂. Монослой клеток обрабатывали раствором Трипсина-Версена. Жизнеспособность определяли с помощью акридинового оранжевого на счетчике клеток LUNA-II YF™ (Logos Biosystems, Южная Корея). Ежедневно меняли питательную среду. Клетки замораживали в криосреде: 50 %

DMEM/F12, 40 % ЭС и 10 % ДМСО, в контролируемом режиме: охлаждение на 1 °С/мин до –25 °С с последующим быстрым замораживанием до –196 °С. Итоговая концентрация перед заморозкой составляла 3×10^6 кл/ампула.

Жизнеспособность размороженных и ресуспендированных в физиологическом растворе (Solopharm, Россия) для инокуляции животным клеток (11-й, 40-й и 72-й пассажи) составляла 92–98 %, конечная концентрация — $21,3 \times 10^6$ кл/мл.

Протокол индукции ИБС и прививки ПБС *in vivo*. В эксперимент было включено 110 мышей линии BALB/c: 55 самцов и 55 самок. Группе самцов (n = 25) и самок (n = 25) мышей индуцировали СМТ однократным подкожным введением 2 мг бензо(а)пирена (Fluka, Швейцария) в 0,2 мл растительного масла в область правого бедра. Оставшимся животным инокулировали культуру ПБС мыши 164 MSar FE одного из трех пассажей подкожно в область правого бедра объема 0,15 мл/мышь ($3,2 \times 10^6$ кл/мышь). Сформировали группы: введение культуры ПБС мыши после 11 пассажей (11П); введение культуры ПБС мыши 40-го пассажа (40П); введение культуры ПБС мыши 72-го пассажа (72П) по 10 самцов и 10 самок в каждой группе. За животными вели ежедневное наблюдение, фиксировали латентный период роста опухоли. Измерение размеров опухолей проводили по общепринятой методике дважды в неделю на протяжении всего опыта [16]. Объем опухоли (в см³) рассчитывали по формуле эллипсоида: $V = (a \cdot b^2)/2$, где *a* — больший линейный размер опухолевого узла, мм, *b* — меньший. Прирост объема опухолей оценивали линейным методом трапеций: $\Delta V = 0,5 \cdot (V_n + V_{n+1}) \cdot (t_x - t_{x+1})$, где *V_n* — изначальный средний на группу объем опухоли (см³), *V_{n+1}* — средний на группу объем опухоли в день измерения (см³), (*t_x*–*t_{x+1}*) — продолжительность временного интервала между измерениями (сут).

Дизайн сравнительного эксперимента по оценке параметров опухолевого роста ИБС и ПБС представлен на рис. 1.

Оценка фармакодинамики ГДКВ. В эксперименте по изучению фармакологического действия ГДКВ на модели ПБС использовали 51 самку мышей линии BALB/c. Для получения гомологичного БМКП на основе ДК мыши использовали технологию, аналогичную технологии получения аутологичной ДКВ CaTeVac [17]. Для нагрузки и активации незрелых ДК мыши раково-тестикулярными антигенами использовали запатентованный клеточный продукт IRTAN 2018, содержащий равные доли лизатов восьми клеточных линий меланомы кожи человека (патент RU 2714208 C1, выдан от 13.02.2020). Контроль соответствия полученных ГДКВ вак-

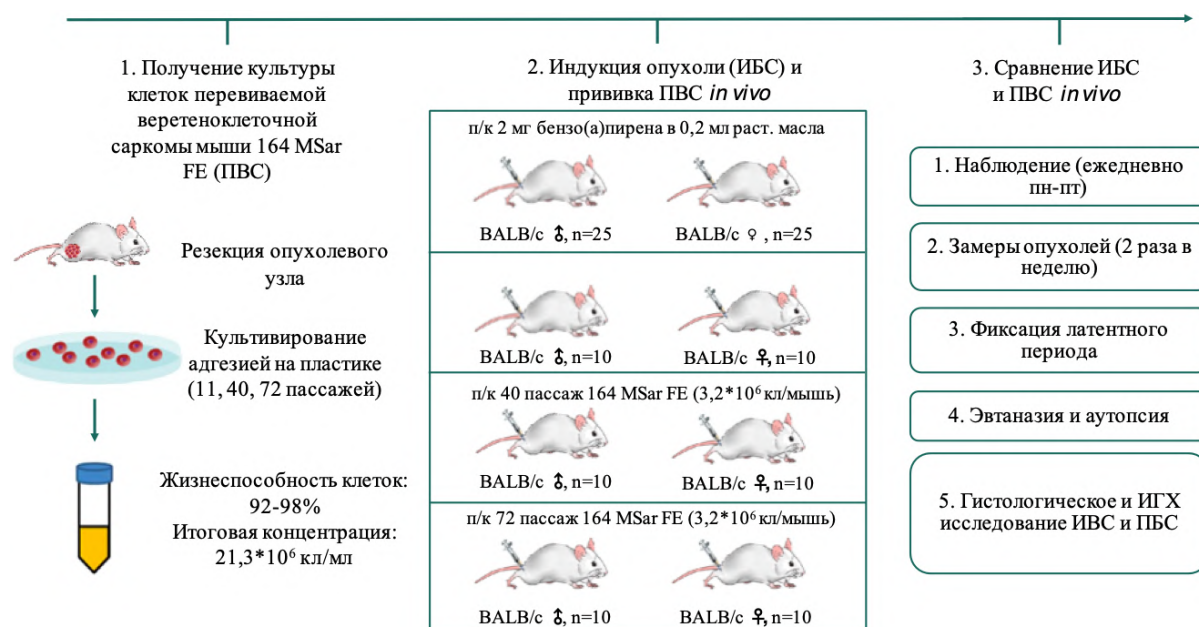


Рис. 1. Дизайн сравнительного эксперимента по оценке параметров опухолевого роста ИБС и ПВС

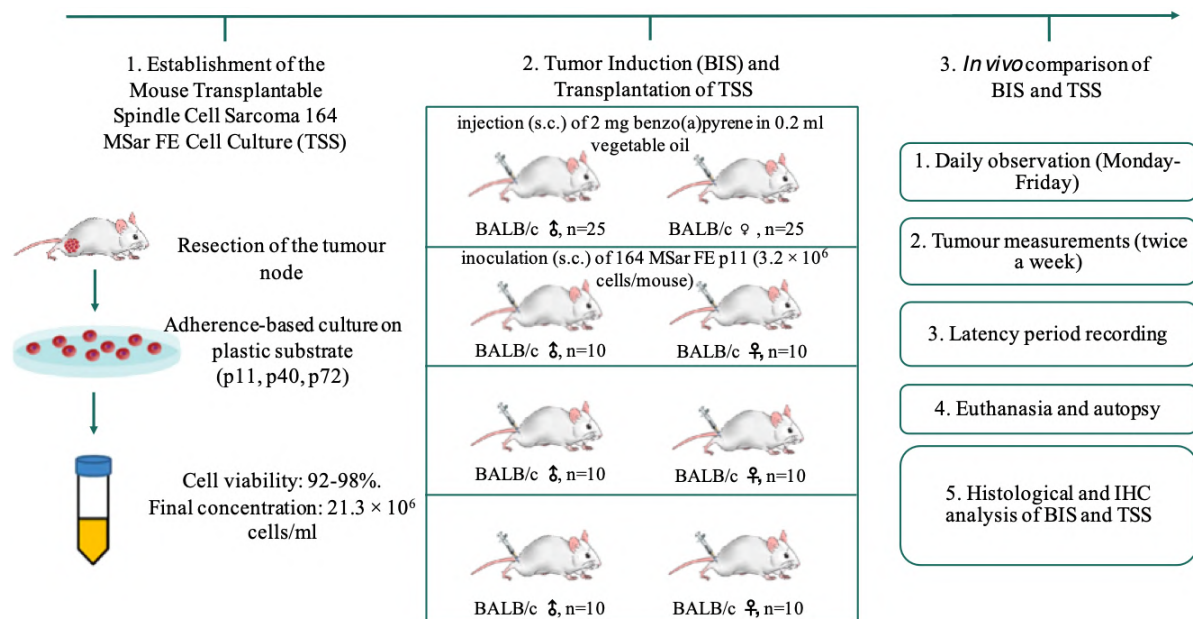


Fig. 1. Experimental design for the comparative analysis of tumor growth parameters in BIS and TSS

цинным ДК человека проводили по экспрессии наиболее значимых поверхностных антигенов зрелых ДК методом проточной цитометрии (BD FACSCanto II, США) с применением моноклональных антител, меченных флуорохромом, специфичных к определяемому маркеру (BD Bioscience, США).

Для изучения фармакодинамики ГДКВ на модели ПВС сформировали четыре группы животных с учетом массы тела: 1) профилактически лечебный режим ГДКВ (ПЛ-ГДКВ, $n = 13$); 2) лечебный режим ГДКВ (Л-ГДКВ, $n = 13$); 3) монокимиотерапия доксорубицином (ДОКС, $n = 13$); 4) контрольная группа без лечения (К, $n = 12$).

Мышам из группы ПЛ-ГДКВ в течение четырех недель еженедельно внутрикожно вводили ГДКВ в область левой задней лапы в объеме 0,15 мл/мышь ($37,0 \times 10^3$ кл/мышь), что эквивалентно терапевтической дозе для пациентов, получавших ДКВ CaTeVac в клинической практике, с учетом межвидового коэффициента пересчета доз человек-мышь [18]. По истечении указанного срока животным всех групп в область правой задней лапы подкожно инокулировали клетки ПВС в объеме 0,15 мл/мышь ($3,2 \times 10^6$ кл/мышь). Через 48 ч животным группы ДОКС однократно внутривенно вводили доксорубин (АО «ОНОПБ», Россия) в дозе 8 мг/кг; животным группы Л-ГДКВ начинали

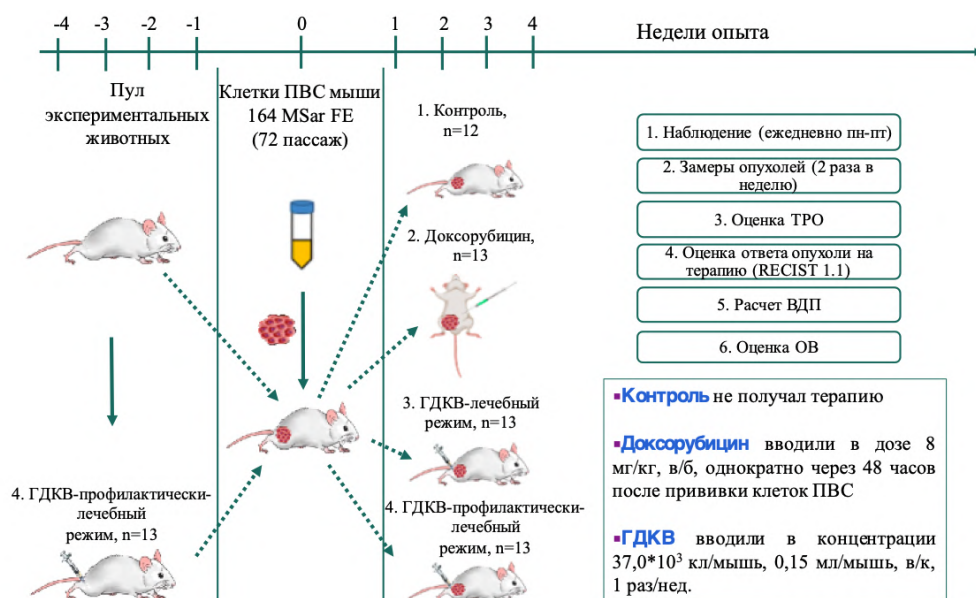


Рис. 2. Дизайн эксперимента по изучению фармакологического действия ГДКВ на новой *in vivo* модели ПВС мыши 164 MSar FE (72-й пассаж)

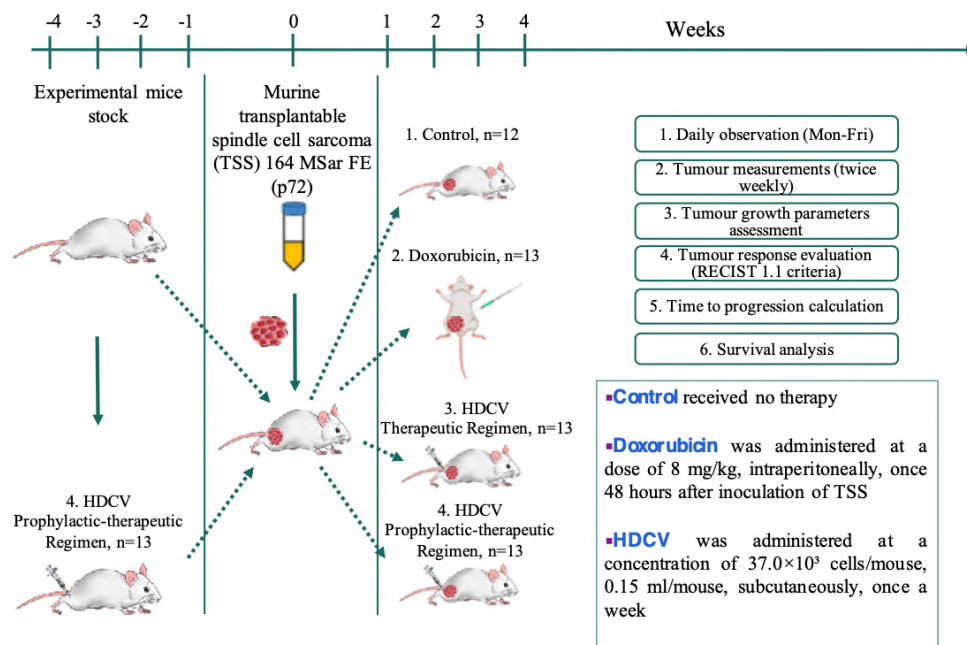


Fig. 2. Experimental design for evaluating the antitumor efficacy of HDCV in the novel *in vivo* TSS 164 MSar FE model (p72)

введение ГДКВ в лечебном режиме: еженедельное внутрикожное введение ГДКВ в указанных объеме и концентрации в течение четырех недель (итого четыре введения ГДКВ); мышам с профилактически-лечебным введением продолжали терапию ГДКВ по той же схеме, что и для животных в лечебном режиме (итого восемь введений ГДКВ). Животные контрольной группы (n = 12) находились без лечения.

Процент торможения роста опухоли (ТРО) рассчитывали по формуле: $TPO = (VK - VO) / VK \times 100 \%$, где VK — средний объем опухоли в контрольной группе, мм³; VO — средний объем опухоли в опытной группе, мм³. Ответ ПВС на терапию после 4- или 8-недельного курса ГДКВ

оценивали по модифицированным критериям RECIST 1.1 с учетом рекомендаций по их применению для иммунологических препаратов [19]. Прогрессированием считали увеличение большего линейного размера опухолевого узла на 30 % или более в сравнении с первым замером; частичным ответом — на 20 % или более, а стабилизацией — отсутствие уменьшения линейного размера, достаточного для оценки «частичный ответ», или увеличения, которое можно оценить как «прогрессирование». Также на основании критериев RECIST 1.1. рассчитывали ВДП опухоли. Вел учет погибших животных для оценки ОВ.

Графическое представление дизайна эксперимента представлено на рис. 2.

Таблица. Основные параметры опухолевого роста индуцированной бензо(а)пиреном саркомы мыши и переносимой веретенноклеточной саркомы мыши 164 MSar FE различных пассажей (11, 40, 72)

Группы	Показатель	Сутки после индукции						
		83	90	97	104	111	ΔV , см ³ /14 сут	
ИБС самки	V, см ³	0,7 ± 0,1	2,6 ± 0,5	6,0 ± 1,1	9,2 ± 1,8	12,3 ± 1	44,4**	
	n	25	25	22	17	14		
ИБС самцы	V, см ³	0,8 ± 0,1	2,7 ± 0,5	6,0 ± 1,1	9,3 ± 1,7	12,1 ± 1,2	41,3**	
Группы	Показатель	Сутки после инокуляции						
		7	9	11	14	18	21	ΔV , см ³ /14 сут
ПВС 11 самки	V, см ³	0,6 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,3 ± 0,3/ 2,3 ± 0,3	4,0 ± 0,4	5,5 ± 0,3/ 6,9 ± 0,1	6,9 ± 0,2/ 7,8 ± 0,1	53,7
	n	10	10	10/4	10	10/6	10/4	
ПВС 11 самцы	V, см ³	0,6 ± 0,1	1,4 ± 0,3/ 1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,4/ 2,1 ± 0,5	3,3 ± 0,8	5,0 ± 0,8/ 6,7 ± 0,2	6,3 ± 1,1/ 8,1 ± 2,6	46,2
	n	10	10/2	10/4	10	10/3	10/3	
ПВС 40 самки	V, см ³	0	0,4 ± 0,1/ 0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1/ 0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1/ 1,1 ± 0,2	0,3 ± 0,1/ 1,1 ± 0,4	0,2 ± 0,1/ 1,0 ± 0,5	4,5
	n	10	10/2	10/4	10/5	10/7	10/8	
ПВС 40 самцы	V, см ³	0	0,4 ± 0,1/ 0,5 ± 0,1	0,7 ± 0,1/ 0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1/ 0,9 ± 0,0	0,4 ± 0,1/ 1,1 ± 0,3	0,3 ± 0,2/ 1,3 ± 0,5	6,3
	n	10	10/3	10/3	10/4	10/5	10/7	
ПВС 72 самки	V, см ³	0,04 ± 0,01	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,4	1 ± 0,2	1,7 ± 0,3	2,8 ± 0,4	16,1
	n	10	10	10*	5	5	5	
ПВС 72 самцы	V, см ³	0,05 ± 0,01	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,4	1 ± 0,2	1,8 ± 0,3	3,2 ± 0,5	17,9
	n	10	10	10*	5	5	5	

V — объем опухолей; n — количество животных; ΔV — прирост объема опухолей, см³/14 суток; * с 90-й по 104-й день; / — опухоли спонтанно регрессировали или не было роста; ** у пяти животных взяты образцы опухоли и близлежащих тканей для изучения их микроокружения.

Table. Key tumor growth parameters of murine benzo[a]pyrene-induced sarcoma and transplantable murine spindle cell sarcoma line 164 MSar FE (p11, p40, p72)

Group	Parameter	Days after tumor induction						ΔV , cm ³ /14 days
		83	90	97	104	111		
BIS, females	V, cm ³	0.7 ± 0.1	2.6 ± 0.5	6.0 ± 1.1	9.2 ± 1.8	12.3 ± 1	44.4*	
	n	25	25	22	17	14		
BIS, males	V, cm ³	0.8 ± 0.1	2.7 ± 0.5	6.0 ± 1.1	9.3 ± 1.7	12.1 ± 1.2	41.3*	
	n	25	25	21	15	14		
Group	Parameter	Days after inoculation						ΔV , cm ³ /14 days
		7	9	11	14	18	21	
TSS p11, females	V, cm ³	0,6 ± 0.2	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.3/ 2.3 ± 0.3	4.0 ± 0.4	5.5 ± 0.3/ 6.9 ± 0.1	6.9 ± 0.2/ 7.8 ± 0.1	53.7
	n	10	10	10/4	10	10/6	10/4	
TSS p11, males	V, cm ³	0.6 ± 0.1	1.4 ± 0.3/ 1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.4/ 2.1 ± 0.5	3.3 ± 0.8	5.0 ± 0.8/ 6.7 ± 0.2	6.3 ± 1.1/ 8.1 ± 2.6	46.2
	n	10	10/2	10/4	10	10/3	10/3	
TSS p40, females	V, cm ³	0	0.4 ± 0.1/ 0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1/ 0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1/ 1.1 ± 0.2	0.3 ± 0.1/ 1.1 ± 0.4	0.2 ± 0.1/ 1.0 ± 0.5	4.5
	n	10	10/2	10/4	10/5	10/7	10/8	
TSS p40, males	V, cm ³	0	0.4 ± 0.1/ 0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1/ 0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1/ 0.9 ± 0.0	0.4 ± 0.1/ 1.1 ± 0.3	0.3 ± 0.2/ 1.3 ± 0.5	6.3
	n	10	10/3	10/3	10/4	10/5	10/7	
TSS p72, females	V, cm ³	0.04 ± 0.01	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.4	1 ± 0.2	1.7 ± 0.3	2.8 ± 0.4	16.1
	n	10	10	10**	5	5	5	
TSS p11, males	V, cm ³	0.05 ± 0.01	0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.4	1 ± 0.2	1.8 ± 0.3	3.2 ± 0.5	17.9
	n	10	10	10**	5	5	5	

V — tumor volume; n — number of animals; ΔV — tumor volume increment, cm³/14 days; / — spontaneous tumor regression or no growth observed; * from day 90 to 104; ** tumor and adjacent tissue samples collected from 5 animals to tumor microenvironment analysis.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили в ПО GraphPad Prism 8 и Microsoft Excel 16.5. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро — Уилка, различия между группами в случае нормального распределения определяли, используя t-критерий Стьюдента, а ненормального — критерий Манна — Уитни. Для сравнения частотных показателей — точный метод Фишера. Анализ ВДП и ОВ проводили методом Каплана — Майера с использованием *log-rank* теста (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика полученной первичной культуры 164 MSar FE

Клеточная линия 164 MSar FE, выделенная из индуцированной бензо(а)пиреном СМТ мыши, морфологически представляла собой клетки веретеновидной формы, среди которых встречались клетки округлой формы. При образовании конфлюэнтного монослоя наблюдали тенденцию к образованию радиальных скоплений. Культура 164 MSar FE депонирована в ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» ФГБУ «ИНЦ РАН» под номером РККК(П) 803Д (патент RU 2796351, выдан 22.05.2023).

Сравнение основных параметров роста ИБС и ПВС 164 MSar FE

Первая ИБС была обнаружена на 83-е сут после введения бензо(а)пирена животным, оп-

тимального для начала экспериментов объема опухоли достигли в среднем на 90-е сут [20].

После инокуляции животным клеток ПВС различных пассажей латентный период сократился до 7–9 сут. При наблюдении за животными с ПВС (11П, 40П) выявлены случаи спонтанной регрессии опухолей. Новообразования не достигали объема, оптимального для их использования в качестве *in vivo* модели. У мышей с ПВС, пассированной 72 раза, напротив, были отмечены 100 %-ная перевиваемость и линейный рост. Опухоли достигали необходимых размеров на 11–14 сут после инокуляции (в отличие от 3 мес. для аутохтонной ИБС). Результаты измерений объемов ИБС и ПВС у животных приведены в табл.

Согласно результатам гистологического исследования, представленным на рис. 3, аутохтонная ИБС, послужившая материалом для создания клеточной линии 164 MSar FE, являлась низкодифференцированной веретеноклеточной саркомой. Наблюдали крупные веретеновидные клетки с выраженным ядерным полиморфизмом и крупными ядрышками. Описанные морфологические характеристики полностью сохранялись в опухолях, полученных *in vivo* из клеточных культур 164 MSar FE на всех исследованных пассажах, включая промежуточные (11-й и 40-й пассажи).

Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD31, представленное на рис. 4, подтвердило сходство характера васкуляризации в

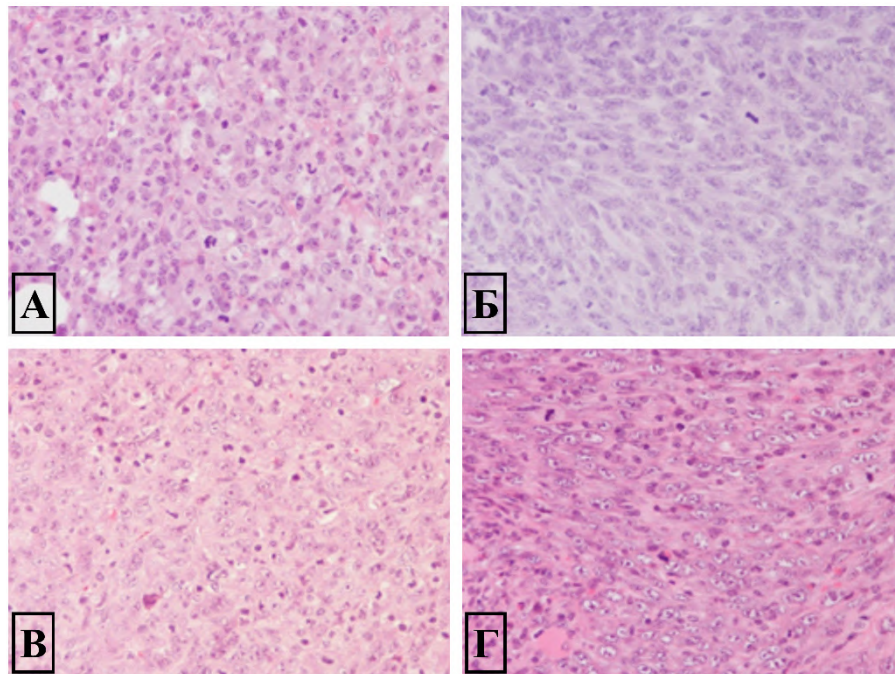


Рис. 3. А — ИБС мыши; Б — ПВС мыши 164 MSar FE, 11-й пассаж; В — ПВС мыши 164 MSar FE, 40-й пассаж; Г — ПВС мыши 164 MSar FE, 72-й пассаж. Гематоксилин и эозин, $\times 400$

Fig. 3. А — murine BIS; Б — murine TSS 164 MSar FE p11; В — murine TSS 164 MSar FE p40; Г — murine TSS 164 MSar FE p72. H&E ($\times 400$)

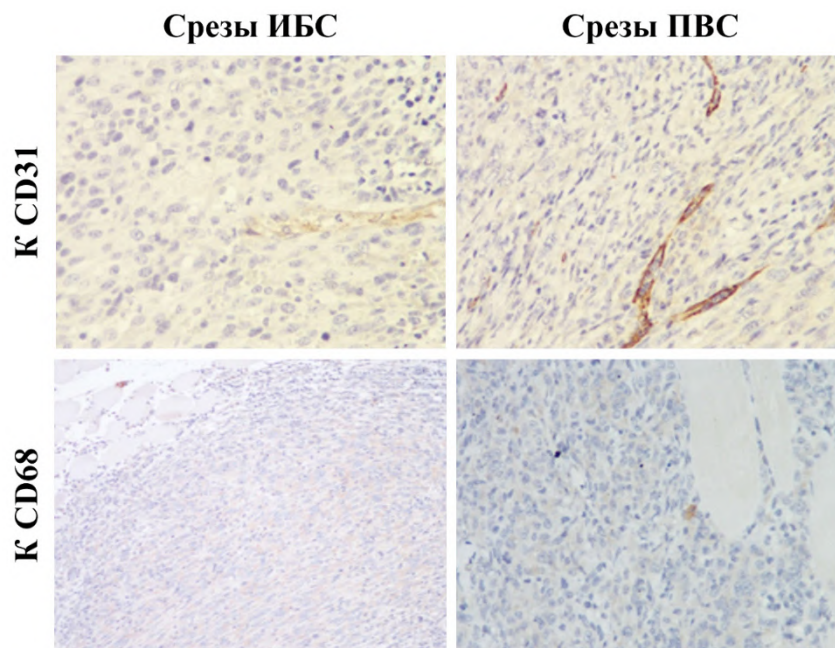


Рис. 4. Первый ряд: окрашивание антителами к CD31 (1:250). Второй ряд: окрашивание антителами к CD68 (1:250). Первая колонка: окрашенные срезы ИБС. Вторая колонка: окрашенные срезы ПВС (72-й пассаж)

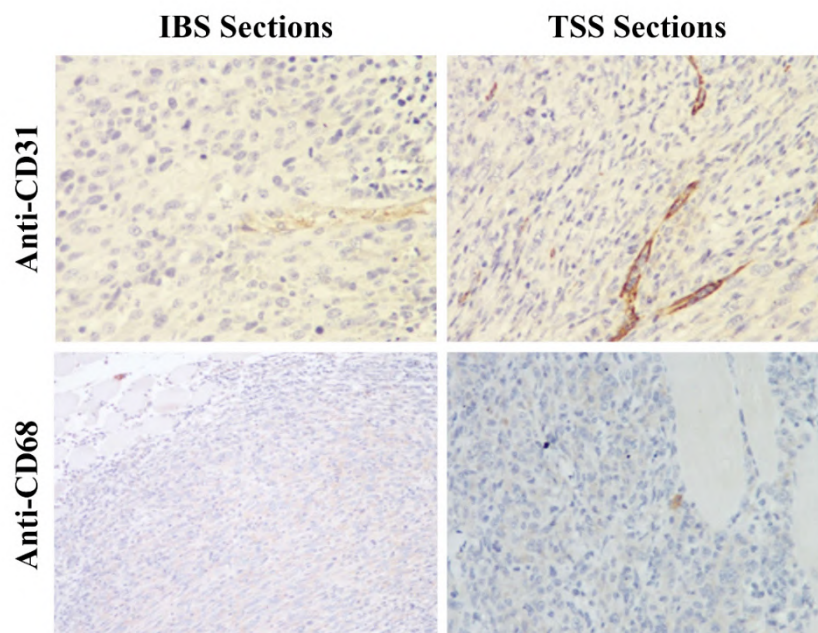


Fig. 4. Top row: anti-CD31 immunostaining (1:250). Bottom row: anti-CD68 immunostaining (1:250). Left column: Stained BIS sections. Right column: Stained TSS p72 sections

ИБС и ПВС, что проявлялось в наличии развитой сети капилляров. Окрашивание с CD68 (рис. 4) показало отсутствие значимой инфильтрации CD68-позитивными клетками как в аутохтонных ИБС, так и в привитой ПВС (72-й пассаж).

Таким образом, ПВС мыши (72-й пассаж) сохраняет гистоморфологию и паттерн васкуляризации аутохтонной ИБС.

Описанные результаты подтверждают перспективность культуры 164 MSar FE как *in vivo* модели для ДКИ.

Оценка фармакодинамики ГДКВ

На 14-е сут после инокуляции ПВС (72-й пассаж) в группе ДОКС зафиксировано статистически значимое уменьшение объема опухолей ($0,51 \pm 0,1$ см³ против $0,8 \pm 0,2$ см³ в контроле; $p < 0,05$), после чего отмечалось возобновление роста опухолей. К концу наблюдения (48-м сут) объем опухоли в группе ДОКС оставался статистически значимо меньшим в 1,79 раза, чем в контроле ($2,9 \pm 0,4$ см³ против $5,3 \pm 0,6$ см³; $p < 0,05$, U-критерий Манна — Уитни).

В группе ПЛ-ГДКВ наблюдалось статистически значимое уменьшение среднего объема опухоли относительно животных контрольной группы с 24-х сут и сохранялось до конца наблюдения. Лечебный режим ГДКВ продемонстрировал ограниченный подавляющий эффект, не достигший статистической значимости.

Однократное введение доксорубина также тормозило рост опухоли максимально до 65 % на 24-е сут эксперимента. Среднее значение ТРО в группе ДОКС составило 38,5 % за весь период наблюдения. У животных в группе ПЛ-ГДКВ выявлен более выраженный и устойчивый эффект — на 28-е сут ТРО стабилизировалось на уровне ≥ 50 %, а среднее значение ТРО составило 43,6 %.

В группе Л-ГДКВ не отмечено статистически значимых различий с контролем.

Несмотря на зафиксированную наименьшую динамику роста опухолей в группе ПЛ-ГДКВ, статистически значимых различий с контрольными животными по показателю ТРО достигнуто не было. Это может быть связано как с вариабельностью модели, так и с индивидуальным характером иммунного ответа мышей на введение ГДКВ.

В связи с этим оценивали индивидуальный ответ опухоли на терапию ГДКВ у каждого животного и ВДП. К 41-м сут опыта прогрессирование отмечено у 100 % контрольных животных.

В группе ДОКС количество мышей с прогрессированием снизилось до 61,53 % ($p = 0,0391$, точный критерий Фишера). Введение ГДКВ в лечебном режиме не оказывало значимого воздействия: у 69,24 % животных отмечено прогрессирование ($p = 0,0957$). Среди животных группы ПЛ-ГДКВ прогрессирование выявлено у шести из 13 особей, при этом уровень значимости был на порядок выше, чем в группе ДОКС (46,14 %, $p = 0,0052$).

В контрольной группе медиана ВДП составила 32,5 сут (95 % ДИ 11,0–38,0), в группах ДОКС и Л-ГДКВ — 34 сут (95 % ДИ 11,0–41,0), тогда как в группе ПЛ-ГДКВ 50 % животных развили прогрессирующие опухоли только к 41 сут (95 % ДИ 11,0–41,0). Сравнение кривых Каплана — Майера, представленное на рис. 5А (рис. 5), выявило значимое увеличение ВДП в группе ПЛ-ГДКВ по сравнению с контролем ($p = 0,0152$, *log-rank test*).

Эффективность ГДКВ характеризовалась полным регрессом опухоли у части животных в группе с ПЛ-ГДКВ (3/13 животных) и в группе Л-ГДКВ (1/13 животных). Из графика ОВ, представленном на рис. 5Б (рис. 5), очевидно, что наибольшая продолжительность жизни без прогрессирования (581 сут) зафиксирована в группе ПЛ-ГДКВ ($p = 0,0380$ относительно контроля, *log-rank test*).

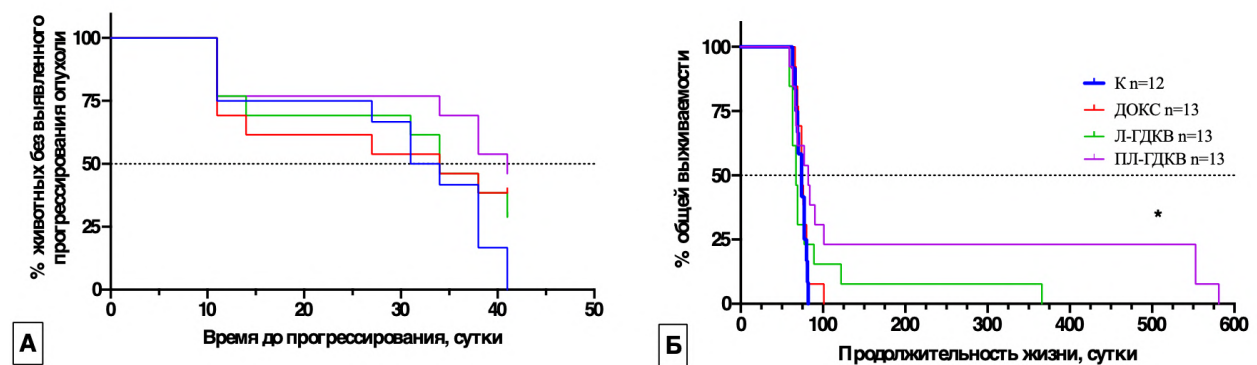


Рис. 5. А — время до прогрессирования; Б — общая выживаемость

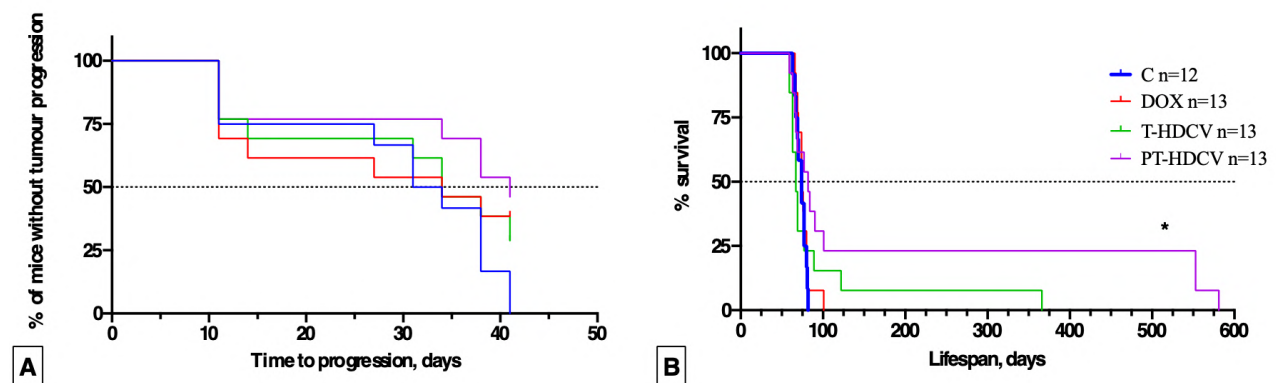


Fig. 5. A — Time to progression; B — Overall survival

Обсуждение

Сравнение с известными in vivo моделями СМТ

В ДКИ противоопухолевой активности новых препаратов широко применяются ксенотрансплантаты сарком как мягких тканей, так и сарком костей. Модель подразумевает имплантацию опухолевого материала человека иммунодефицитным мышам различных линий. Фундаментальным ограничением использования ксенотрансплантатов в исследованиях иммунотерапевтических препаратов является невозможность оценить взаимодействие опухоли с иммунными клетками или микроокружением опухоли из-за отсутствия у этих мышей иммунной системы [21]. Альтернативно используют линии генномодифицированных мышей (например, с гетерозиготной делецией в гене *Pten* или *Trp53*), у которых СМТ развиваются спонтанно [22]. Ключевое ограничение таких моделей — низкая пенетрантность мутаций и длительный латентный период развития опухолей, что затрудняет планирование и проведение ДКИ.

Для ПБС мыши 164 MSar FE установлен сокращенный латентный период, 100 %-ная перевиваемость, а также стабильный линейный рост опухолей в иммунокомпетентных организмах. Таким образом, разработанная нами новая *in vivo* модель лишена описанных недостатков и превосходит существующие по ключевым характеристикам.

Сравнение с клиническими данными

Продemonстрирована выраженная противоопухолевая активность при применении ГДКВ в профилактически-лечебном режиме. Отсутствие роста опухоли наблюдали у 3/13 животных в группе ПЛ-ГДКВ и средняя продолжительность жизни без прогрессирования составила более 180 сут, максимальная — 581 сут. Схожие результаты (с поправкой на разницу в средней продолжительности жизни мышей и человека) были G. Schreibelt et al. [23]: у четырех из 14 пациентов с меланомой IV стадии, получивших курс ДКВ, нагруженных опухолеассоциированными антигенами тирозиназы и gp100 — ВДП увеличивалось до 12–35 мес. Аналогичные результаты клинического применения ДКВ CaTeVac для лечения меланомы были получены коллективом авторов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2025 г. [8].

Полученные нами данные об увеличении ВДП в 1,2 раза у животных с привитыми саркомами и получившими ГДКВ в профилактически лечебном режиме относительно животных, получивших доксорубин, согласуются с опытом клинической апробации аутологичной ДКВ

CaTeVac, произведенной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, у пациентов с СМТ. Так, медиана ВДП у пациентов, получавших ДКВ, составила 4,3 мес., что превосходит значения, полученные у пациентов с монокимиотерапией (2 мес.) более чем в два раза [24].

Заключение

Экспериментально обоснована возможность использования новой *in vivo* модели для оценки эффективности гомологичных БМКП. Преимуществами полученной *in vivo* модели являются уменьшение латентного периода развития опухоли с сохранением невысокой динамики роста, сокращение срока достижения опухолью оптимального объема, сохранение исходных морфологических характеристик опухоли и ее микроокружения.

Проведенное ДКИ показало, что профилактически-лечебный режим введения ГДКВ обладает наибольшим иммунотерапевтическим действием. Полученные результаты согласуются с опубликованными в научной литературе данными клинической апробации клеточной иммунотерапии, что доказывает релевантность использованной *in vivo* модели.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД № 123» и нормами биоэтики Совета международных научно-медицинских организаций и Международного совета по науке о лабораторных животных. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 23/48 от 20.02.2020).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

Ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental or Other Scientific Purposes (ETS No. 123), as well as the bioethical norms of the CIOMS and the ICLAS. The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 23/48 dated February 20, 2020).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Вклад авторов:

Ермакова Е.Д. — планирование эксперимента, статистический анализ, подготовка рукописи;

Радецкая Е.А., Тындык М.Л. — ведение эксперимента;

Туманян И.А. — ведение эксперимента, подготовка гистологического материала, проведение иммуногистохимического исследования;

Вон Ю.Д. — анализ гистологического материала, оценка результатов иммуногистохимического исследования;

Данилова А.Б., Ефремова Н.А. — получение и описание культуры клеток 164 MSar FE;

Зайцева М.А. — аудит исследования, оформление рукописи;

Лянгинен Л.В. — аудит плана и отчета по исследованию, оформление рукописи;

Балдуева И.А., Новик А.В. — рецензирование рукописи;

Халипова М.А. — получение гомологичного клеточного продукта;

Федорос Е.И. — концепция, статистический анализ, редактирование рукописи;

Нехаева Т.Л. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

Ermakova E.D. — experimental design, statistical analysis, manuscript preparation;

Radetskaya E.A., Tyndyk M.L. — experimental execution;

Tumanyan I.A. — experimental execution, histological material preparation, immunohistochemical analysis;

Von Yu.D. — histological material analysis, evaluation of immunohistochemical results;

Danilova A.B., Efremova N.A. — generation and characterization of the 164 MSar FE cell culture;

Zaitseva M.A. — research audit, manuscript preparation;

Lyanginen L.V. — audit of study plan and final report, manuscript preparation;

Baldueva I.A., Novik A.V. — manuscript review;

Khalipova M.A. — generation of homologous cell product;

Fedoros E.I. — conceptualization, statistical analysis, manuscript editing;

Nekhaeva T.L. — conceptualization, experimental design, manuscript editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, and agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Безбородова О.А., Панкратов А.А., Немцова Е.Р., et al. Противоопухолевые лекарственные препараты: планирование доклинических исследований по оценке эффективности и безопасности. *Ведомости НЦЭСМП*. 2020; 10(2): 96-110.-EDN: ITHXBZ.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42994203_45408608.pdf. [Bezborodova O.A., Pankratov A.A., Nemtsova E.R., et al. Anti-tumour drugs: planning preclinical efficacy and safety

studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020; 10(2): 96-110.-EDN: ITHXBZ.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42994203_45408608.pdf (In Rus)].

2. Дмитриева М.В., Барышникова М.А., Орлова О.Л., et al. Технологические аспекты создания неопептидных вакцин. *Российский биотерапевтический журнал*. 2022; 21(4): 10-21.-EDN: QPEMBM.-DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-10-21. [Dmitrieva M.V., Baryshnikova M.A., Orlova O.L., et al. Technological aspects of creating neopeptide vaccines. *Russian Journal of Biotherapy*. 2022; 21(4): 10-21.-EDN: QPEMBM.-DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-10-21 (In Rus)].
3. Царев И.Л., Мелерзанов А.В. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. *Исследования и практика в медицине*. 2017; 4(3): 51-65.-EDN: ZGIHPX.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29992201_69099252.pdf. [Tsarev I.L., Melerzanov A.V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 4(3): 51-65.-EDN: ZGIHPX.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29992201_69099252.pdf (In Rus)].
4. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J Thorac Dis*. 2019; 11(Suppl 3): S347-S351.-DOI: 10.21037/JTD.2018.12.112.
5. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., et al. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.: СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2020; 126.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf>. [Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Protsenko S.A., et al. Dendritic-cell vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: a manual for doctors and students in the system of higher and postgraduate education.: St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2020; 126.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf> (In Rus)].
6. Bol K.F., Schreibelt G., Rabold K., et al. The clinical application of cancer immunotherapy based on naturally circulating dendritic cells. *J ImmunoTher Cancer*. 2019; 7: 109.-DOI: 10.1186/s40425-019-0580-6.
7. Perez C.R., De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2019; 10: 5408.-DOI: 10.1038/s41467-019-13368-y.
8. Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., et al. Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 753-764.-EDN: ZHOBEU.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_82938416_42506844.pdf. [Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V., et al. Application of autologous dendritic-cell vaccine CaTeVac in melanoma patients: final results of the DENDRON-01 trial. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 753-764.-EDN: ZHOBEU.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_82938416_42506844.pdf (In Rus)].
9. Workman P., Aboagye E.O., Balkwill F., et al. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research.

- Br J Cancer.* 2010; 102(11): 1555-1577.-DOI: 10.1038/SJ.BJC.6605642.
10. Сапрыкина Н.С., Борисова Л.М., Киселева М.П., et al. Противоопухолевая активность Ормустина на перевиваемых лейкозах мышей. *Российский биотерапевтический журнал.* 2016; 15(2): 24-31.-EDN: WCKOVF.-URL: <https://bioterapevt.elpub.ru/jour/article/view/805>. [Saprykina N.S., Borisova L.M., Kiseleva M.P., et al. Antitumor activity of Ormustine against transplanted leukemia in mice. *Russian Journal of Biotherapy.* 2016; 15(2): 24-31.-EDN: WCKOVF.-URL: <https://bioterapevt.elpub.ru/jour/article/view/805> (In Rus)].
 11. K Tarab M., M AL-Rekabi F. Therapeutic trial of modified levofloxacin (MOLVX) against induced colorectal aberrant crypt foci (precancerous tissue) in mice. *Iraqi J Vet Med.* 2022; 46(2): 53-65.-DOI: 10.30539/IJVM.V46I2.1554.
 12. Suzuki H., Ohishi T., Tanaka T., et al. A cancer-specific monoclonal antibody against Podocalyxin exerted antitumor activities in pancreatic cancer xenografts. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(1): 161.-DOI: 10.3390/IJMS25010161.
 13. Нехаева Т.Л., Карпов А.Е., Пипиа Н.П., et al. Поиск иммунотерапевтических мишеней в онкологии при формировании иммунного синапса. *Вопросы онкологии.* 2021; 67(3): 344-349.-EDN: MJSCMO.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46258223_54157845.pdf. [Nekhaeva T.L., Karpov A.E., Pipia N.P., et al. Searching for immunotherapeutic targets in oncology during immune synapse formation. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2021; 67(3): 344-349.-EDN: MJSCMO.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46258223_54157845.pdf (In Rus)].
 14. Ponomarev A.V., Shubina I.Zh., Sokolova Z.A., et al. Transplantable murine tumors in the studies of peptide antitumor vaccines. *Oncol Rev.* 2024; 17: 12189.-DOI: 10.3389/or.2023.12189.
 15. Zhou, J., Xu, S., Long, Y., et al. Global burden of soft tissue sarcomas in 204 countries and territories from 1990 to 2021: data from the global burden of disease study 2021. *BMC Public Health.* 2025; 25(1): 1519.-DOI: 10.1186/s12889-025-22782-5.
 16. Воронина Т.А., Середенин С.Б., Яркова М.А., et al. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств. В кн. под редакцией Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. Москва: Гриф и К. 2012: 264-275. [Voronina T.A., Seredenin S.B., Yarkova M.A., et al. Methodological guidelines for preclinical study of the anxiolytic (tranquilizing) effect of drugs. In: Mironov A.N., ed. Guidance on conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health and Social Development of Russia. Grif i K. 2012: 264-75 (In Rus)].
 17. Нехаева Т.Л., Ласков И.Д., Федорос Е.И., et al. Разработка протокола получения гомологичного клеточного продукта животного происхождения для доклинических исследований противоопухолевой вакцины CaTeVac. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176(12): 785-790.-DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-12-785-790. [Nekhaeva T.L., Laskov I.D., Fedoros E.I., et al. Development of a protocol for obtaining a homologous cell product of animal origin intended for preclinical studies of antitumor vaccine CaTeVac. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176(12): 785-790.-DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-12-785-790 (In Rus)].
 18. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., et al. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости НЦЭСМП.* 2020; 10(1): 19-28.-EDN: KVZBBV.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42423241_75485055.pdf. [Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarov V.G., et al. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2020; 10(1): 19-28.-EDN: KVZBBV.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42423241_75485055.pdf (In Rus)].
 19. Юдин Д.И., Лактионов К.П., Саранцева К.А., et al. Системы критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами. *Злокачественные опухоли.* 2017; 7(1): 42-46.-EDN: YTVXDJ.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29422030_48932473.pdf. [Yudin D.I., Laktionov K.P., Sarantseva K.A., et al. Systems of response evaluation criteria in solid tumors in immuno-oncology treatment. *Malignant Tumours.* 2017; 7(1): 42-46.-EDN: YTVXDJ.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_29422030_48932473.pdf (In Rus)].
 20. Аникин И.В., Попович И.Г., Тындык М.Л., et al. Действие производного пластохинона SkQ1 на канцерогенез в мягких тканях, индуцированный бенз(а)пиреном. *Вопросы онкологии.* 2013; 59(1): 89-93.-EDN: RCAZJL.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20291449_81537148.pdf. [Anikin I.V., Popovich I.G., Tyndyk M.L., et al. Effect of plastoquinone derivative SKQ1 on benzo(a)pyrene-induced soft tissue carcinogenesis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2013; 59(1): 89-93.-EDN: RCAZJL.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20291449_81537148.pdf (In Rus)].
 21. Luo W., Hoang H., Liao Y., A humanized orthotopic mouse model for preclinical evaluation of immunotherapy in Ewing sarcoma. *Front Immunol.* 2023; 14: 1277987.-DOI: 10.3389/FIMMU.2023.1277987.
 22. Pasquali S., Moura D.S., Danks M.R., et al. Preclinical models of soft tissue sarcomas — generation and applications to enhance translational research. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2025; (207): 104621.-DOI: 10.1016/J.CRITREV-ONC.2025.104621.
 23. Schreiber G., Bol K.F., Westdorp H., et al. Effective clinical responses in metastatic melanoma patients after vaccination with primary myeloid dendritic cells. *Clin Cancer Res.* 2016; 9(22): 2155-2166.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2205.
 24. Новик А.В., Нехаева Т.Л., Семенова А.И., et al. Десятилетний опыт лекарственной терапии сарком мягких тканей. *Фарматека.* 2020; 27(11): 30-35.-EDN: VDNLQO.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44253756_17404458.pdf. [Novik A.V., Nekhaeva T.L., Semenova A.I., et al. Ten-year experience of pharmacotherapy for soft tissue sarcomas. *Pharmateca.* 2020; 27(11): 30-35.-EDN: VDNLQO.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44253756_17404458.pdf (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.01.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Дмитриевна Ермакова / Elena D. Ermakova / ORCID ID: 0000-0003-0259-2567; eLibrary SPIN-5026-9873; Researcher ID ABD-5141-2020; Author ID (Scopus): 57212472516.

Ирина Акоповна Туманян / Irina A. Tumanyan / ORCID ID: 0000-0002-8926-1519; eLibrary SPIN-1165-4685; Researcher ID ABY-6199-2022; Author ID (Scopus): 57212470210.

Екатерина Андреевна Радецкая / Ekaterina A. Radetskaya / ORCID ID: 0000-0003-4374-861X; eLibrary SPIN-7650-5063; Author ID (Scopus): 57369718400.

Анна Борисовна Данилова / Anna B. Danilova / ORCID ID: 0000-0003-4796-0386; eLibrary SPIN-9387-8328; Researcher ID H-7828-2014; Author ID (Scopus): 7005563064.

Юлия Дюсековна Вон / Yulia D. Von / ORCID ID: 0000-0002-5161-5940; eLibrary SPIN-8621-1112; Author ID (Scopus): 59246009300.

Маргарита Леонидовна Тындык / Margarita L. Tyndyk / ORCID ID: 0000-0002-4755-9317; eLibrary SPIN-6349-0014; Researcher ID HSD-1512-2023; Author ID (Scopus): 6602634277.

Мария Анатольевна Зайцева / Maria A. Zaitseva / ORCID ID: 0000-0002-2891-6147; eLibrarySPIN: 3351-262; Author ID (Scopus): 36794704100.

Лидия Васильевна Лянгинен / Lidiia V. Lianginen / ORCID ID: 0000-0003-2197-1386; eLibrarySPIN: 7512-8789; Author ID (Scopus): 54947604900.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: 0000-0002-7472-4613; eLibrarySPIN: 7512-8789; Researcher ID (WOS): H-9574-2014; Author ID (Scopus): 6602224742.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: 0000-0002-2430-4709; eLibrarySPIN: 4549-7885. Researcher ID (WOS): H-7700-2014; Author ID (Scopus): 36866286000.

Мария Андреевна Халипова / Maria A. Khalipova / ORCID ID: 0009-0000-6098-8661; eLibrarySPIN: 2099-2872; Author ID (Scopus): 59331716000.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: 0000-0002-3533-2721; eLibrarySPIN: 7352-9350; Researcher ID (WOS): P-3886-2015; Author ID (Scopus): 57194491563.

Елена Ивановна Федорос / Elena I. Fedoros / ORCID ID: 0000-0002-2426-9843; eLibrarySPIN: 5366-8969; Researcher ID (WOS): ABG-8750-2020; Author ID (Scopus): 56676437400.

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatyana L. Nekhaeva / ORCID ID: 0000-0002-7826-4861; eLibrarySPIN: 5366-8969; Researcher ID (WOS): L-7268-2018; Author ID (Scopus): 55317526900.





© О.И. Кит¹, Е.М. Франциянц¹, П.С. Качесова¹, А.И. Шихлярова¹,
 Э.К. Алексеев¹, И.П. Кодониди², А.А. Глушко², Л.К. Трепитаки¹, А.С. Чиряпкин²,
 В.И. Вошедский¹, И.Б. Лысенко¹

Противоопухолевая и антиметастатическая активность нового производного пиримидин-4-она на модели меланомы B16–F10 у мышей (пилотное исследование)*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
²Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, Российская Федерация

© Oleg I. Kit¹, Elena M. Frantsiyants¹, Polina S. Kachesova¹, Alla I. Shikhlyarova¹,
 Eduard K. Alexeev¹, Ivan P. Kodonidi², Alexander A. Glushko², Lidiya K. Trepitaki¹,
 Alexey S. Chiryapkin², Vitalii I. Voshedskiy¹, Irina B. Lysenko¹

Antitumor and Antimetastatic Activity of a Novel Pyrimidin-4-one Derivative in the B16–F10 Melanoma Mouse Model: A Pilot Study**

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation
²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — a branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, the Russian Federation

Введение. Меланома кожи характеризуется высоким метастатическим потенциалом. Участие рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в инвазии и прогрессировании меланомы обосновывает поиск новых EGFR-ориентированных антиметастатических подходов.

Цель. Оценка влияния нового производного пиримидин-4-она (6MPSVan-Na) на рост, метастазирование и морфологию перевивной меланомы B16–F10.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на самцах мышей C57BL/6 с подкожно трансплантированной меланомой B16–F10. Животные были распределены на три группы (по n = 10 в каждой): основная группа (6MPSVan-Na, 18,7 мг/кг внутримышечно); отрицательный контроль (вода для инъекций внутримышечно); группа gefitiniba (43,4 мг/кг перорально) как позитивный контроль чувствительности модели к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. Воздействие проводили в течение пяти дней со дня перевивки, через два дня курс повторяли. Оценивали латентный период, динамику объема и торможения роста опухоли (ТРО %), продолжительность жизни, выживаемость (Каплан — Майер), частоту макromетастазов. Проведен гистологический анализ опухолевой ткани. Статистическая обработка: критерии Манна — Уитни, точный критерий Фишера, *log-rank*-тест, ANOVA (уровень значимости $\alpha = 0,05$).

Результаты. Исследование выявило чувствительность меланомы B16–F10 к действию референтного препарата Gefitiniba. Профиль противоопухолевой активности экспериментального соединения 6MPSVan-Na характеризовался торможением роста меланомы в постэкспозиционный период (ТРО % ≥ 50 %), статистически значимым увеличением продолжительности жизни мышей, снижением частоты выявления макromетастазов в легких до 20 %, в лимфатических узлах — до 30 % ($p < 0,05$). После воз-

Introduction. Cutaneous melanoma is characterized by a high metastatic potential. The involvement of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in melanoma invasion and progression provides a rationale for developing novel EGFR-targeted antimetastatic strategies.

Aim. To evaluate the effect of a novel pyrimidin-4-one derivative (6MPSVan-Na) on the growth, metastasis, and morphology of transplanted B16–F10 melanoma.

Materials and Methods. The study was conducted in male C57BL/6 mice with subcutaneously transplanted B16–F10 melanoma. Animals were randomized into three groups ($n = 10$ per group): the main group (6MPSVan-Na, 18.7 mg/kg, intramuscularly); a negative control (water for injection, intramuscularly); and a positive control group receiving the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib (43.4 mg/kg, orally) to confirm model sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Treatment was administered for five consecutive days starting on the day of tumor transplantation, and the course was repeated after a two-day interval. Evaluated parameters included the latent period, tumor growth dynamics and tumor growth inhibition (TGI, %), lifespan, incidence of macrometastases, and histological analysis of tumor tissue. Statistical analysis employed the Mann–Whitney U test, Fisher’s exact test, *log-rank* test, and ANOVA (significance level $\alpha = 0.05$).

Results. The study confirmed the sensitivity of the B16–F10 melanoma model to the reference drug gefitinib. The experimental compound 6MPSVan-Na demonstrated an antitumor activity profile characterized by sustained tumor growth inhibition in the post-exposure period (TGI ≥ 50 %), a statistically significant increase in mouse lifespan, and a reduced incidence of macrometastases to 20 % in the lungs and 30 % in lymph nodes ($p < 0.05$). Histopathological analysis of tumors following 6MPSVan-Na treatment revealed features predominantly

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

**The article contains an online supplement, which provides additional materials.

действия 6MPSVan-Na преимущественно определялись морфологические признаки некроптоза (обширный некроз, выраженная инфильтрация лимфоцитами и гистиоцитами, формирование лимфоцитарного вала и соединительнотканной капсулы).

Заключение. В пилотном исследовании новое производное пиримидин-4-она продемонстрировало противоопухолевую и антиметастатическую активность в отношении меланомы B16-F10, реализующуюся, вероятно, через активацию некроптоза и стимуляцию опухолеспецифического иммунного ответа. Полученные данные обосновывают дальнейшее изучение 6MPSVan-Na в качестве потенциального антиметастатического агента при меланоме.

Ключевые слова: меланома B16-F10; мыши C57BL/6; производное пиримидин-4-она; гифитиниб; противоопухолевая активность; метастазирование; некроптоз; апоптоз

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Качесова П.С., Шихлярова А.И., Алексеев Э.К., Кодониди И.П., Глушко А.А., Трепитакки Л.К., Чиряпкин А.С., Вошедский В.И., Лысенко И.Б. Сравнительная противоопухолевая и антиметастатическая активность нового производного пиримидин-4-она и гифитиниба на модели меланомы B16-F10 у мышей. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 892-902.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2630>

✉ Контакты: Качесова Полина Сергеевна, vpn.kachesova@gmail.com

Введение

Меланома кожи (МК) отличается молекулярно-генетической гетерогенностью и фенотипической пластичностью, которые обуславливают ее высокий метастатический потенциал, склонность к рецидивам и устойчивость к терапии [1]. Наибольшее число летальных исходов от МК приходится на пациентов с диссеминированной формой, причем большая их часть умирает от опухолевого процесса в первый год после постановки диагноза [2, 3]. Это диктует необходимость поиска новых стратегий и противоопухолевых агентов, ограничивающих метастатическое распространение МК.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) регулирует пролиферацию, выживание и миграцию опухолевых клеток. Повышенную экспрессию и активацию EGFR связывают с инвазивным состоянием и усилением метастатического потенциала меланомы [4, 5], а также с неблагоприятным прогнозом у больных с метастазами [6, 7]. Установлено, что данный рецептор участвует в формировании резистентности к BRAF-терапии через механизмы адаптивных фенотипических перестроек и обходного сигналинга [5, 8, 9]. Экспериментальные данные показывают, что ингибирование EGFR может подавлять агрессивные свойства меланомы [5, 10]. В исследованиях на первичных культурах и ксенотрансплантатах меланом с мутацией NF1, в которых отмечена повышенная экспрессия и активация EGFR, показана чувствительность опухоли к ингибиторам EGFR независимо от статуса BRAF/NRAS [11]. В то же время результаты работы Balderson et al. указывают на

consistent with necroptosis (extensive necrosis, marked lymphohistiocytic infiltration, formation of a lymphocytic cuff, and development of a connective tissue capsule).

Conclusion. In this pilot study, the novel pyrimidin-4-one derivative 6MPSVan-Na demonstrated both antitumor and antimetastatic activity against B16-F10 melanoma, likely mediated through the induction of necroptosis and stimulation of a tumor-specific immune response. These findings support further investigation of 6MPSVan-Na as a potential antimetastatic agent for melanoma.

Keywords: B16-F10 melanoma; C57BL/6 mice; pyrimidin-4-one derivative; gefitinib, antitumor activity; metastasis; necroptosis; apoptosis

For Citation: Oleg I. Kit, Elena M. Frantsiyants, Polina S. Kachesova, Alla I. Shikhlyarova, Eduard K. Alexeev, Ivan P. Kodonidi, Alexander A. Glushko, Lidiya K. Trepitaki, Alexey S. Chiryapkin, Vitalii I. Voshedskii, Irina B. Lysenko. Antitumor and antimetastatic activity of a novel pyrimidin-4-one derivative in the B16-F10 melanoma mouse model: A pilot study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 892-902.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2630>

вариабельность экспрессии рецептора в транскрипционных состояниях, ассоциируемых с инвазивным фенотипом [12]. Это согласуется с концепцией внутри- и межопухолевой гетерогенности меланомы, обусловленной ее пластичностью, и рассматривается как потенциальный фактор неоднородности ответа и адаптации к таргетной терапии [12]. Таким образом, EGFR-ориентированную терапию можно рассматривать как перспективный метод лечения метастатической меланомы.

Ранее водорастворимое гетероциклическое соединение 6EPSVan-Na (производное пиримидин-4-она), синтезированное как потенциальный ингибитор тирозинкиназы, показало противоопухолевую активность в отношении сингенной меланомы B16-F10 [13]. На этапе скрининга *in silico* была установлена его аффинность к каталитическому сайту киназного домена EGFR аналогично селективному ингибитору гифитинибу, выбранному в качестве функционального аналога. С целью модификации фармакологических свойств 6EPSVan-Na был синтезирован его гомолог 6MPSVan-Na с заменой этильной группы на метильную при C-6 пиримидинового кольца (рис. 1, см. приложение online).

Целью работы является оценка влияния нового производного пиримидин-4-она (6MPSVan-Na) на рост, метастазирование и морфологию перевивной меланомы B16-F10.

Материалы и методы

Эксперимент проводился на самцах мышей линии C57BL/6 массой 28–30 г (ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий

ФМБА»). Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме, с доступом к воде и пище *ad libitum*. В качестве модельной системы использовали сингенную меланому B16-F10 (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва). Мышам ($n = 30$) подкожно в латеральную поверхность спины трансплантировали $0,3 \text{ мл } 6 \times 10^5$ клеток меланомы и рандомизировали в три группы (по $n = 10$). Основная группа получала $0,1 \text{ мл}$ водного раствора 6MPSVan-Na ($18,7 \text{ мг/кг}$) внутримышечно. Группа отрицательного контроля получала $0,1 \text{ мл}$ воды для инъекций внутримышечно. Для определения чувствительности опухолевой модели к ингибиторам EGFR была введена группа позитивного контроля, получавшая раствор референтного препарата «Гефитиниб» в соответствии с его клиническим применением: $0,1 \text{ мл}$ перорально в дозе $43,4 \text{ мг/кг}$ (соответствует стандартной дозе для человека). Препараты вводили в одно и то же время суток в течение пяти дней со дня перевивки, после двухдневного перерыва курс повторяли. Животных наблюдали до гибели или эвтаназии по признакам боли (шкала MGS), истощения или дистресса.

Размеры опухоли фиксировали каждые три дня штангенциркулем. Оценивали продолжительность латентного периода (время от инокуляции до формирования пальпируемого узла), динамику объема опухоли (по формуле для эллипсоида) и показатель торможения роста опухолей ТРО, %: $(1 - V_o/V_k) \times 100 \%$, где V_o и V_k — среднegrupповые объемы опухолей в опытной и контрольной группах соответственно. Минимальный критерий противоопухолевой активности — ТРО $> 50 \%$. Оценивали продолжительность жизни (ПЖ) животных и показатель общей выживаемости. По результатам некропсии определяли наличие макрометастазов. Проводили гистологическое исследование ткани опухоли с использованием стандартных методов (окрашивание гематоксилином и эозином). Препараты микроскопировали при помощи микроскопа Leica DMLS2, цифровая камера — «OLYMPUS Camedia C-5050».

Ограничение исследования. Работа носит пилотный характер и направлена на оценку фармакологической активности и вариабельности эффектов экспериментального соединения. Статистическое сравнение между контрольными группами служит исключительно для демонстрации наличия/отсутствия биологического ответа в модели. Прямое сравнение эффективности 6MPSVan-Na и референтного препарата гефитиниба, с учетом различия в маршрутах введения, не являлось целью исследования и не проводилось.

Статистический анализ данных проводили с использованием программной среды R (версия 4.2.2). Распределение данных проверялось критерием Шапиро — Уилка. Для попарных сравнений применяли t-тест Стьюдента или U-критерий Манна — Уитни в случае отклонения распределения от нормального. При множественном сравнении применяли дисперсионный анализ ANOVA (апостериорный тест Даннета). Кривые общей выживаемости строили по методу Каплана — Мейера и сравнивали при помощи *log-rank*-теста (все животные достигли конечной точки: прогрессия опухоли/смерть). Данные с нормальным распределением представлены как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), с ненормальным как медиана (Me), нижний (Q_1) и верхний (Q_3) квартили. Различия между группами считали значимыми при $\alpha = 0,05$ ($p \leq 0,05$).

Результаты

В группе отрицательного контроля медиана латентного периода составила пять с половиной дней, и к восьмому дню после трансплантации опухоли пальпировались у $100,0 \%$ животных (табл. 1). В группе позитивного контроля, получавшей референтный препарат, и в основной группе, получавшей экспериментальное соединение, латентный период удлинялся, в среднем, до шести с половиной — семи с половиной дней. Тем не менее, к восьмому дню эксперимента (после шести введений) опухоль пальпировалась у 100% животных в группе гефитиниба и у $90,0 \%$ — в группе 6MPSVan-Na (табл. 1).

В группе отрицательного контроля наблюдался активный рост меланомы на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2). Гефитиниб и 6MPSVan-Na не замедляли рост опухоли на протяжении первых трех недель.

На четвертой неделе эксперимента меланома отреагировала замедлением роста на воздействие гефитинибом: средний объем опухолей был ниже, чем у животных, не получавших активного лечения; максимальный биологический эффект по ТРО ($70,7 \%$) был зафиксирован на 23-й день (табл. 2). В группе 6MPSVan-Na с четвертой недели объем опухолей был статистически значимо ниже (≥ 2 раза), чем показатели в группе отрицательного контроля, пик ТРО ($78,5 \%$) регистрировался на 26-й день (табл. 2). Также снижалась частота выявления макрометастазов в легких — до 20% , в лимфатических узлах — до 30% (против $90,0$ и $70,0 \%$ в группе отрицательного контроля; $p < 0,05$) (табл. 1).

Медиана и максимальное значение ПЖ в группе отрицательного контроля составили 24,0 и 45 дней, а у мышей, получавших референт-

Таблица 1. Эффекты воздействия 6MPSVan-Na на меланому B16–F10 и продолжительность жизни мышей C57BL/6

Группа	Латентный период, дни Me [Q ₁ ÷Q ₃] min-max	ПЖ, дни Me [Q ₁ ÷Q ₃] min-max	ПЖ свыше 45 дней, %	Частота (%) выявления метастазов	
				легкие	аксиллярные и паховые лимфатические узлы
Отрицательный контроль	5,5 [5,0÷6,0] 4–8	24,00 [21,0÷44,0] 17–45	0,0	90,0	70,0
Позитивный контроль	6,5 [6,0÷8,0] 4–8	48,5 [24,0÷58,0] 20–87 MU = 0,025	60,0	50,0	50,0
6MPSVan-Na	7,5 [5,0÷8,0] 4–15	38,5 [26,0÷57,0] 21–114 MU = 0,036	50,0	20,0 F = 0,0055	30,0 F = 0,0198

Уровень значимости различий по сравнению с группой отрицательного контроля: MU (критерий Манна — Уитни); F (точный критерий Фишера). Минимальное (min) и максимальное (max) значения показателя.

Table 1. Effects of 6MPSVan-Na on B16–F10 melanoma growth and the lifespan of C57BL/6 mice

Treatment Group	Latency period, days Me [Q ₁ ÷Q ₃] min-max	Lifespan, days Me [Q ₁ ÷Q ₃] min-max	Animals surviving >45 days, %	Macrometastasis incidence, %	
				Lungs	Axillary and inguinal lymph nodes
Negative control	5.5 [5.0÷6.0] 4–8	24.00 [21.0÷44.0] 17–45	0.0	90.0	70.0
Positive control	6.5 [6.0÷8.0] 4–8	48.5 [24.0÷58.0] 20–87 MU = 0.025	60.0	50.0	50.0
6MPSVan-Na	7.5 [5.0÷8.0] 4–15	38.5 [26.0÷57.0] 21–114 MU = 0.036	50.0	20.0 F = 0.0055	30.0 F = 0.0198

The significance level of differences compared to the negative control group: MU (Mann–Whitney U test); F (Fisher's exact test). Minimum (min) and maximum (max) values of the indicator.

ный препарат — 48,5 и 87 дней соответственно (табл. 1). В группе 6MPSVan-Na показатель ПЖ увеличился на 60,4 % ($p < 0,05$) относительно отрицательного контроля, а максимальная ПЖ составила 114 дней. Медиана выживаемости по Каплану — Мейеру по сравнению с отрицательным контролем увеличилась в группе gefitinib и 6MPSVan-Na на 95,8 и 25,0 % соответственно (рис. 2, см. приложение online).

Морфологический анализ B16–F10 в группе животных без активного лечения показал сохранную тканевую архитектуру без заметных очагов некроза и кровоизлияний. Опухолевый узел был окружен соединительнотканной капсулой без признаков повышенной васкуляризации. Ткань меланомы характеризовалась плотным расположением полиморфных опухолевых клеток с крупными ядрами неправильной округлой формы, которые содержали ядрышко и крупные глыбки хроматина, хаотично распределенные в кариоплазме. В ядрах отмечались фигуры патологических митозов, что свидетельствовало о высокой пролиферативной активности опухоли. В цитоплазме визуализировалось множество

пигментных гранул, характерных для данной опухоли (рис. 3).

Гefитиниб индуцировал морфологические изменения в опухоли, характерные для апоптотической гибели клеток. Тканевая архитектура меланомы частично сохранялась, но клетки сморщивались за счет уплотнения цитоплазмы (рис. 4, а, б). Наблюдалась фрагментация ядер с конденсацией хроматина на внешнем монослое плазматической мембраны, которая не утрачивала своей целостности (рис. 4, в). Процессы фрагментации ядер и самих клеток сопровождались образованием апоптотических телец, а также конденсацией глыбок меланина в области разрушенных клеток меланомы (рис. 4, г).

На фоне применения экспериментального соединения ткань меланомы претерпевала значительные деструктивные изменения. Более 60 % общей площади тканевого среза занимала некротически измененная ткань опухоли (рис. 5, а). Сохранившиеся островки опухолевых клеток характеризовались наличием сосудов разного калибра с выходом элементов крови, значительную долю среди которых составляли лимфоциты (рис. 5, б).

Таблица 2. Объем меланомы B16–F10 и показатель торможения роста опухоли (ТРО) в процессе экспериментального воздействия

День от перевивки	Группа				
	отрицательный контроль	позитивный контроль		6MPSVan-Na	
	объем опухоли, см ³	объем опухоли, см ³	ТРО, %	объем опухоли, см ³	ТРО, %
9	0,06 (0,04) n10	0,04 (0,03) n10	33,3	0,03 (0,02) n10	50,8
12	0,26 (0,27) n10	0,16 (0,17) n10	38,5	0,15 (0,12) n10	42,3
16	1,04 (0,59) n10	0,99 (0,77) n10	4,8	1,00 (0,88) n10	3,8
19	3,78 (1,79) n9	2,33 (1,56) n10	38,4	2,33 (1,94) n10	38,4
23	5,87 (1,08) n6	2,63 (2,32) p = 0,0005 n8	55,2	2,28 (2,11) p = 0,0004 n8	61,2
26	8,47 (1,61) n4	3,42 (2,07) p = 0,0061 n8	59,6	1,82 (1,50) p = 0,0016 n6	78,5
30	10,89 (1,19) n3	3,19 (1,93) p = 0,0020 n7	70,7	3,10 (3,10) p = 0,0027 n5	71,5
33	12,45 (1,98) n3	4,77 (2,61) p = 0,0221 n7	61,7	3,26 (2,70) p = 0,0114 n5	73,8
37	15,80 (1,15) n3	5,94 (2,95) p = 0,0023 n7	62,4	5,38 (4,34) p = 0,0025 n5	65,9
40	16,27 (3,05) n3	7,83 (3,93) p = 0,0281 n7	51,9	6,75 (5,10) p = 0,0218 n5	58,5
44	17,9 (2,56) n3	8,61 (4,51) p = 0,0094 n6	51,8	7,30 (4,51) p = 0,0055 n5	59,2

p — уровень значимости различий по сравнению с группой отрицательного контроля (ANOVA). Данные представлены как М (SD).

Table 2. B16–F10 melanoma tumor volume and tumor growth inhibition (TGI) index during experimental treatment

Days post-tumor transplantation	Treatment group				
	Negative control	Positive control		6MPSVan-Na	
	Tumor volume, cm ³	Tumor volume, cm ³	TGI, %	Tumor volume, cm ³	TGI, %
9	0.06 (0.04) n10	0.04 (0.03) n10	33.3	0.03 (0.02) n10	50.8
12	0.26 (0.27) n10	0.16 (0.17) n10	38.5	0.15 (0.12) n10	42.3
16	1.04 (0.59) n10	0.99 (0.77) n10	4.8	1.00 (0.88) n10	3.8
19	3.78 (1.79) n9	2.33 (1.56) n10	38.4	2.33 (1.94) n10	38.4
23	5.87 (1.08) n6	2.63 (2.32) p = 0,0005 n8	55.2	2.28 (2.11) p = 0.0004 n8	61.2
26	8.47 (1.61) n4	3.42 (2.07) p = 0.0061 n8	59.6	1.82 (1.50) p = 0.0016 n6	78.5
30	10.89 (1.19) n3	3.19 (1.93) p = 0.0020 n7	70.7	3.10 (3.10) p = 0.0027 n5	71.5
33	12.45 (1.98) n3	4.77 (2.61) p = 0.0221 n7	61.7	3.26 (2.70) p = 0.0114 n5	73.8
37	15.80 (1.15) n3	5.94 (2.95) p = 0.0023 n7	62.4	5.38 (4.34) p = 0.0025 n5	65.9
40	16.27 (3.05) n3	7.83 (3.93) p = 0.0281 n7	51.9	6.75 (5.10) p = 0.0218 n5	58.5
44	17.9 (2.56) n3	8.61 (4.51) p = 0.0094 n6	51.8	7.30 (4.51) p = 0.0055 n5	59.2

p — significance level for differences compared to the negative control group (ANOVA). Data are presented as mean (SD).

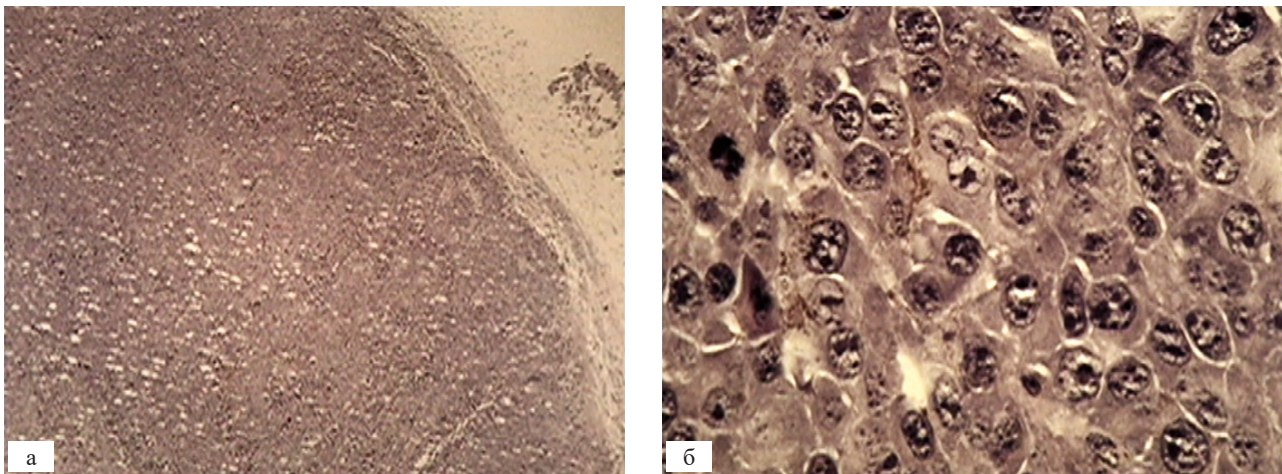


Рис. 3. Меланомы B16-F10, группа отрицательного контроля: а — общий вид ткани опухоли; $\times 50$; б — плотное расположение полиморфных клеток с крупными ядрами и хаотичным распределением ядерного материала, фигурами патологического митоза, $\times 1000$
 Fig. 3. B16-F10 melanoma in the negative control group. (a) Overview of tumor tissue ($\times 50$). (b) Densely packed, polymorphic tumor cells with large, irregular nuclei, disorganized chromatin, and pathological mitotic figures ($\times 1000$)

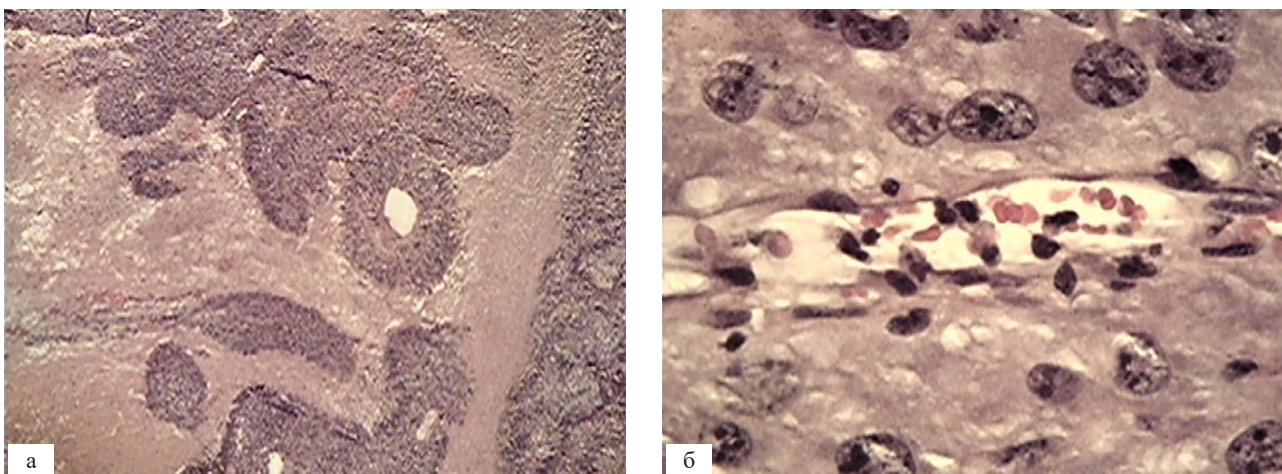


Рис. 4. Меланома B16-F10, группа позитивного контроля: а — общий вид опухолевой ткани с неоднородной клеточной структурой, $\times 150$; б — участок опухоли с плотным расположением клеток с элементами деструкции, $\times 400$; в — процесс деградации клеток опухоли с фрагментацией ядер, распылением хроматина, $\times 1000$; г — участки с клетками в состоянии апоптоза с множеством апоптотических телец, $\times 1000$
 Fig. 4. B16-F10 melanoma in the positive control group. (a) Overview showing a heterogeneous tumor architecture ($\times 150$). (b) Area with densely packed cells and signs of cellular destruction ($\times 400$). (v) Tumor cell degradation characterized by nuclear fragmentation and chromatin dispersion ($\times 1000$). (r) Region containing apoptotic cells and numerous apoptotic bodies ($\times 1000$)

Fig. 4. B16-F10 melanoma in the positive control group. (a) Overview showing a heterogeneous tumor architecture ($\times 150$). (b) Area with densely packed cells and signs of cellular destruction ($\times 400$). (v) Tumor cell degradation characterized by nuclear fragmentation and chromatin dispersion ($\times 1000$). (r) Region containing apoptotic cells and numerous apoptotic bodies ($\times 1000$)

Активация лимфоцитарного звена сочеталась с развитием по периметру опухоли молодой соединительной ткани. На снимках (рис. 6, а) визуализировались слои рыхлой волокнистой соединительной ткани, плотно прилегающие к краю опухоли, что могло указывать на активацию процесса замещения злокачественной ткани соединительнотканнными элементами. О вовлеченности иммунной системы в этот процесс свидетельствовало выраженное присутствие гистиоцитарного и лимфоцитарного компонента. Наряду с этим, по периметру опухоли формировался лимфоцитарный вал, представляющий зону активного взаимодействия лимфоцитов с опухолевыми клетками, в результате чего наблюдались инволютивные изменения последних (рис. 6, б).

На удаленных от края островковых участках опухоли отмечалась утрата клетками меланомы целостности цитоплазматической мембраны. При этом вакуолизированная цитоплазма могла сливаться в единую тяжистую структуру или общую массу. Клетки содержали пикнотически измененные ядра, наблюдались признаки кариолизиса (рис. 6, в). Зерна меланина располагались в виде мелких гранул или аморфных скоплений. В участках погибающих клеток опухоли, представляющих собой «тени», наблюдалось скопление детрита и лимфоцитов (рис. 6, г). Морфологическая картина активного некроза на фоне активации иммунных реакций и выраженной соединительнотканной реакции характерна для некроптозоподобной гибели клеток.

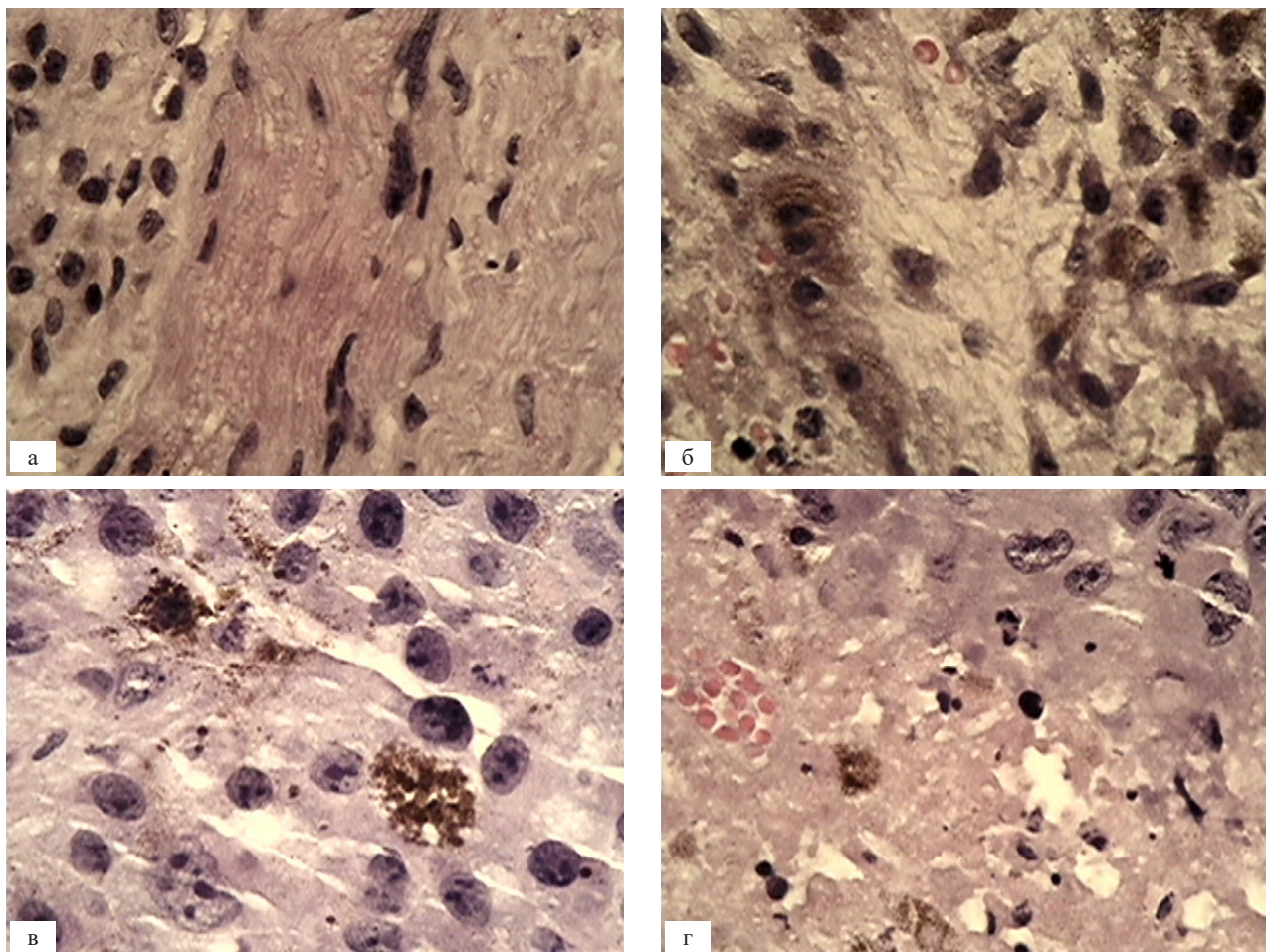


Рис. 5. Меланома B16–F10, группа 6MPSVan-Na: а — некротически измененная ткань с островковыми конгломерациями опухолевых клеток, $\times 50$; б — развитая сосудистая сеть, заполненная клеточными элементами крови со значительным содержанием лимфоцитов, $\times 1000$

Fig. 5. B16–F10 melanoma in the 6MPSVan-Na treatment group. (a) Necrotic changes with residual islands of viable tumor cells ($\times 50$). (б) A well-developed vascular network densely populated with blood cells, including a significant lymphocytic infiltrate ($\times 1000$)

Обсуждение

Полученные данные демонстрируют чувствительность меланомы B16–F10 к референтному ингибитору EGFR, который замедлил рост опухоли в постэкспозиционный период и увеличил продолжительность жизни животных.

Экспериментальное соединение оказало слабое воздействие на раннем этапе роста меланомы, незначительно увеличив латентный период формирования опухоли. Однако с четвертой недели темп роста B16–F10 заметно снизился, что сопровождалось увеличением продолжительности жизни мышей. Также при воздействии 6MPSVan-Na наблюдалось выраженное подавление роста метастазов в легких и лимфатических узлах.

В целом результаты согласуются с данными по соединению 6EPSVan-Na, которое тормозило рост B16-F10 у мышей-самцов C57BL/6 с максимальным ТРО (95 %) на 14-й день и увеличивало продолжительность жизни животных в 1,3–1,6 раза [13]. Соединение 6MPSVan-Na оказало

менее выраженное цитостатическое действие, но обеспечило сопоставимую выживаемость.

В ряде работ также показана возможность воздействия на меланому производными пиримидина и хиназолина. На клеточных линиях и модели ксенотрансплантата увеальной меланомы продемонстрировано, что мультикиназный ингибитор афатиниб подавлял рост и метастазирование увеальной меланомы, активируя гибель клеток и снижая их миграционную активность. Эффекты достигались за счет ингибирования каскада HER2-AKT/ERK/PI3K, активации экспрессии STAT1 и снижения экспрессии Bcl-xL и циклина D1 [14]. Показана способность производного 5-оксипиримидина ингибировать развитие метастазов меланомы B16–F10 в легких, но не рост первичной опухоли [15]. Авторы связывают антиметастатический эффект с иммуотропным действием вещества.

Исследования демонстрируют динамичное изменение EGFR в процессе роста меланомы. Например, усиление экспрессии рецептора по мере прогрессирования меланоцитарных поражений

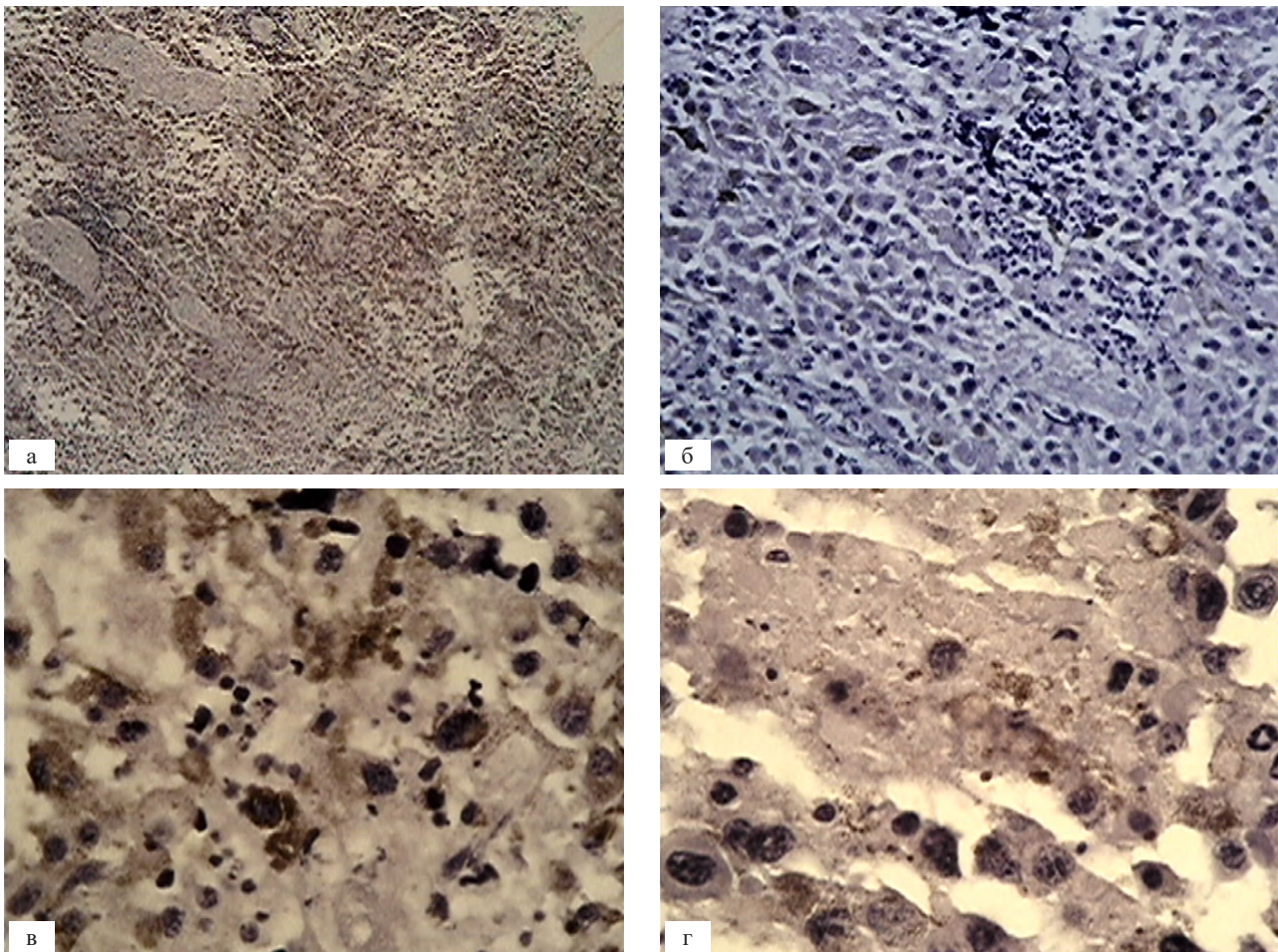


Рис. 6. Меланома B16–F10, группа 6MPSVan-Na: а — структура слоев рыхлой волокнистой соединительной ткани с разрастанием по краям опухоли, $\times 1000$; б — образование лимфоцитарного вала и окружение лимфоцитами клеток опухоли, $\times 1000$; в — участки слияния цитоплазмы опухолевых клеток, дегенерация ядер, рассеяние гранул меланина и образование «облачков» пигмента, $\times 1000$; г — некротизация клеток опухоли, скопления детрита, $\times 1000$

Fig. 6. B16-F10 melanoma in the 6MPSVan-Na group. (a) Peripheral tumor margin showing layers of loose fibrous connective tissue ($\times 1000$). (б) Formation of a distinct lymphocytic cuff surrounding tumor cell clusters ($\times 1000$). (в) Area of tumor cell degeneration featuring cytoplasmic fusion, nuclear degeneration, and dispersion of melanin granules into “cloud-like” aggregates ($\times 1000$). (г) Foci of tumor cell necrosis with associated cellular debris ($\times 1000$)

[6] или значительное повышение EGFR в метастазах (как на уровне мРНК, так и белка) по сравнению с первичной меланомой в исследовании на клеточных линиях и образцах пациентов [4]. Для B16–F10 также выявлена поэтапная динамика содержания EGFR со снижением на первой неделе опухолевого роста и возрастанием к четвертой неделе [16]. Это может объяснять наблюдаемую отсроченность цитостатического эффекта соединений.

В группе позитивного контроля морфологический анализ выявил классические признаки апоптоза, что согласуется с известным механизмом действия ингибиторов EGFR, индуцирующих апоптоз через блокаду сигнальных путей, способствующих выживанию. Действие экспериментального соединения сопровождалось признаками некротического морфотипа, характерного для неапоптотических путей регулируемой клеточной гибели: разрушением плазматической мембраны, вакуолизацией цитоплазмы,

массивной гибелью клеток, сопровождавшейся выраженной лимфоцитарной инфильтрацией и активацией соединительнотканной реакции. Данный комплекс признаков соответствует некроптоз-ассоциированным изменениям (возможно, с элементами аутофагии/онкоза) [17]. Однако для окончательного подтверждения некроптоза необходимы исследования специфических маркеров (RIPK1, RIPK3, pMLKL и др.).

Подавление метастазирования при воздействии 6MPSVan-Na согласуется с представлением о некроптозе как регуляторе роста опухоли, способном подавлять метастазирование через формирование противоопухолевого иммунного ответа [18, 19]. С другой стороны, будучи иммуногенной формой клеточной гибели, некроптоз может приводить не только к развертыванию иммунного ответа, но и к системному воспалению в зависимости от величины, состава и контекста высвобождаемых молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMPs),

цитокинового профиля, реактивности организма и иных факторов [18, 19]. Вызванная 6MPSVan-Na локальная иммунная активация с обширной деструкцией ткани опухоли могла привести к отрицательным системным эффектам: высокая антигенная нагрузка, выраженная цитокиновая реакция и дисфункция органов вследствие высвобождения DAMPs из опухолевых клеток в системный кровоток, превзошедшим локальный противоопухолевый эффект [18, 20, 21].

Таким образом, умеренное увеличение выживаемости при выраженном антиметастатическом эффекте 6MPSVan-Na может отражать несоответствие степени стимуляции иммунного ответа и последствий массивной гибели клеток. Возможно, подбор других схем ведения и дозирования 6MPSVan-Na позволит минимизировать негативные системные эффекты и сбалансировать контроль над ростом опухоли и переносимость воздействия.

Модуляция неапоптотических путей регулируемой клеточной гибели рассматривается как перспективная стратегия эффективной элиминации опухолевых клеток при меланоме и других видах опухолей [19, 22]. Хотя большинство противоопухолевых средств реализуют проапоптотический эффект, при определенных условиях они вовлекают неапоптотические механизмы клеточной гибели. Так, гиперэкспрессия ID1 повышает чувствительность клеток рака легкого (независимо от статуса EGFR) к гефитинибу через активацию некроптотического пути RIPK3/MLKL, а не апоптоза [23]. Гефитиниб и эрлотиниб могут усиливать некроптоз опухолевых клеток при инактивации каспазы-8 в присутствии TNF- α , а в комбинации с аминокислотным голоданием гефитиниб индуцирует атипичный RIPK1-зависимый некроптоз, не требующий TNF- α и блокаторов апоптоза [24]. Комбинация радиотерапия + дакарбазин + гипертермия совместно с zVAD-fmk (блокатором апоптоза) индуцирует некроптоз в клетках меланомы B16-F10 через ось RIPK1/RIPK3/MLKL с последующим иммунным ответом [25]. Также выявлено, что EGFR-ассоциированная резистентность к терапии при меланоме с мутацией BRAF сопряжена с изменениями маркеров ферроптоза, а его фармакологическая индукция повышает чувствительность опухолевых клеток к терапии [8].

Заключение

Данное исследование выявило противоопухолевую и антиметастатическую активность нового производного пиримидин-4-она в отношении меланомы мышей. Специфика эффектов 6MPSVan-Na может определяться регрессией

опухоли через некроптоз. Для улучшения переносимости необходима оптимизация режима введения. Требуется уточнить молекулярные характеристики мишеней 6MPSVan-Na, а также провести молекулярную верификацию пути клеточной гибели и оценить маркеры системного воспаления.

Предварительные результаты пилотного исследования обосновывают дальнейшее изучение 6MPSVan-Na как потенциального кандидата для терапии метастатической меланомы кожи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 1/229 от 21.04.2025).

Compliance with the rules of bioethics

All experiments involving animals were conducted in accordance with the ethical standards outlined in the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes” (ETS 123). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 1/229, dated April 21, 2025).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the study conception and design, data acquisition, analysis and interpretation, and the drafting and critical revision of the manuscript.

All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any questions related to the accuracy or integrity of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huang F., Santinon F., Flores González R.E., et al. Melanoma plasticity: promoter of metastasis and resistance to

- therapy. *Front Oncol.* 2021; 11: 756001.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.756001>.
2. Мерабишвили В.М., Демидов Л.В., Самойленко И.В., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи при злокачественной меланоме кожи (43) в России: однолетняя и пятилетняя выживаемость больных. Локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). *Вопросы онкологии.* 2025; 71(4): 715-728.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2388>. [Merabishvili V.M., Demidov L.V., Samoilenko I.V., Belyaev A.M. The state of oncol-ogy care for melanoma skin cancer (C43) in Russia: One- and five-year patient survival. localization and histological structure (a population-based study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(4): 715-728.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2388> (In Rus)].
3. Sadeq M.A., Ashry M.H., Ghorab R.M.F., et al. Causes of death among patients with cutaneous melanoma: a US population-based study. *Sci Rep.* 2023; 13: 10257.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37333-4>.
4. Lazăr A.D., Dinescu S., Sleiman L., et al. Comparative expression profiling reveals molecular markers involved in the progression of cutaneous melanoma towards metastasis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7): 6565.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076565>.
5. Simiczyjew A., Wądryńska J., Kot M., et al. Combinations of EGFR and MET inhibitors reduce proliferation and invasiveness of mucosal melanoma cells. *J Cell Mol Med.* 2023; 27(19): 2995-3008.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17935>.
6. Lee K.H., Suh H.Y., Lee M.W., et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in distant metastatic melanoma from primary cutaneous melanoma. *Ann Dermatol.* 2021; 33(5): 432-439.-DOI: <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.5.432>.
7. Amaral T., Pop O.T., Chatziioannou E., et al. EGFR expression is associated with relapse in a melanoma cohort receiving adjuvant PD-1-based immunotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 89(5): 1072-1074.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.06.057>.
8. Sun Y., Yu H., Zhou Y., et al. EGFR influences the resistance to targeted therapy in BRAFV600E melanomas by regulating the ferroptosis process. *Arch Dermatol Res.* 2025; 317: 514.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-025-03895-8>.
9. Wang M., Cao Y., Ren C., et al. PTRF confers melanoma-acquired drug resistance through the upregulation of EGFR. *Cell Prolif.* 2026; 59(2): e70086.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.70086>.
10. Wang F., Chen J., Xiang D., et al. Ellagic acid inhibits cell proliferation, migration, and invasion in melanoma via EGFR pathway. *Am J Transl Res.* 2020; 12(5): 2295-2304.
11. Ibrahim M., Illa-Bohaca I., Jour G., et al. NF1 loss promotes EGFR activation and confers sensitivity to EGFR inhibition in NF1-mutant melanoma. *Cancer Res.* 2025; 85(17): 3348-3364.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-24-3904>.
12. Balderson B., Fane M., Harvey T.J., et al. Systematic analysis of the transcriptional landscape of melanoma reveals drug-target expression plasticity. *Brief Funct Genomics.* 2025; 24: elad055.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bfpg/elad055>.
13. Кит О.И., Кодониди И.П., Франциянц Е.М., et al. Противоопухолевое действие нового ингибитора рецептора эпидермального фактора роста человека. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2024; 11(3): 54-64.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4>. [Kit O.I., Kodonidi I.P., Frantsiyants E.M., et al. Antitumor effect of a new human epidermal growth factor receptor inhibitor. *Research and Practical Medicine Journal.* 2024; 11(3): 54-64.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-4> (In Rus)].
14. Shu W., Zhu X., Wang K., et al. The multi-kinase inhibitor afatinib serves as a novel candidate for the treatment of human uveal melanoma. *Cell Oncol (Dordr).* 2022; 45(4): 601-619.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13402-022-00686-5>.
15. Журиков Р.В., Коваленко Л.П., Никитин С.В., et al. Влияние производного 5-оксипиримидина на рост и метастазирование меланомы B16 у мышей линии C57BL/6. *Российский биотерапевтический журнал.* 2021; 20(3): 66-72.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-3-66-72>. [Zhurikov R.V., Kovalenko L.P., Nikitin S.V., et al. Effects of 5-hydroxypyrimidine derivative on growth and metastasis of melanoma b16 in c57bl/6 mice. *Russian Journal of Biotherapy.* 2021; 20(3): 66-72.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-3-66-72> (In Rus)].
16. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., et al. Содержание факторов роста и их рецепторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы. *Российский онкологический журнал.* 2017; 22(5): 281-287.-DOI: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-281-287>. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., et al. Levels of growth factors and their receptors in intact and tumor tissues of female mice in dynamics of the malignant melanoma growth. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal.* (Russian Journal of Oncology). 2017; 22 (5): 281-287.-DOI: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-281-287> (In Rus)].
17. Chen D., Yu J., Zhang L. Necroptosis: an alternative cell death program defending against cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1865(2): 228-36.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.03.003>.
18. Sprooten J., De Wijngaert P., Vanmeerbeerk I., et al. Necroptosis in immuno-oncology and cancer immunotherapy. *Cells.* 2020; 9(8): 1823.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9081823>.
19. Wang S., He H., Qu L., et al. Dual roles of inflammatory programmed cell death in cancer: insights into pyroptosis and necroptosis. *Front Pharmacol.* 2024; 15: 1446486.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1446486>.
20. Xiao X., Huang S., Chen S., et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 367.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02148-6>.
21. Lin H., Xiong W., Fu L., et al. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in diseases: implications for therapy. *Mol Biomed.* 2025; 6(1): 60.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00305-3>.
22. Shan Z., Liu F. Targeting ferroptosis, pyroptosis and necroptosis for cancer immunotherapy in melanoma: mechanistic insights and clinical perspectives. *Front Immunol.* 2025; 16: 1629620.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1629620>.
23. Tan H.Y., Wang N., Chan Y.T., et al. ID1 overexpression increases gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer by activating RIP3/MLKL-dependent necroptosis. *Cancer Lett.* 2020; 475: 109-118.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.01.025>.
24. Nam Y.W., Shin J.H., Kim S., et al. EGFR inhibits TNF- α -mediated pathway by phosphorylating TNFR1 at tyrosine 360

- and 401. *Cell Death Differ.* 2024; 31(10): 1318-1332.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01316-3>.
25. Werthmüller N., Frey B., Wunderlich R., et al. Modulation of radiochemoimmunotherapy-induced B16 melanoma cell death by the pan-caspase inhibitor zVAD-fmk induces anti-tumor immunity in a HMGB1-, nucleotide- and T-cell-dependent manner. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1761.-DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.129>.
- Поступила в редакцию / Received / 16.03.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.04.2026
 Принята к печати / Accepted for publication / 10.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Олег Иванович Кит / Oleg I. Kit / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>; eLibrary SPIN: 1728-0329; Researcher ID (WOS): U-2241-2017; Author ID (Scopus): 55994103100.

Елена Михайловна Франциянц / Elena M. Frantsiyants / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>; eLibrary SPIN: 9427-9928; Researcher ID (WOS): Y-1491-2018; Author ID (Scopus): 55890047700.

Полина Сергеевна Качесова / Polina S. Kachesova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>; eLibrary SPIN: 5784-0475; Researcher ID (WOS): AAF-3998-2019; Author ID (Scopus): 55144158500.

Алла Ивановна Шихлярова / Alla I. Shikhlyarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>; eLibrary SPIN: 6271-0717; Researcher ID (WOS): Y-6275-2018; Author ID (Scopus): 6507723229.

Эдуард Константинович Алексеев / Eduard K. Alexeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4982-5491>; eLibrary SPIN: 3192-0000; Researcher ID (WOS): JWP-6340-2024.

Иван Панайотович Кодониди / Ivan P. Kodonidi / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1333-3472>; eLibrary SPIN: 2751-7230; Author ID (Scopus): 10240218600.

Александр Алексеевич Глушко / Alexander A. Glushko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7465-5657>; eLibrary SPIN: 3171-7682; Author ID (Scopus): 7003386007.

Лидия Константиновна Трепитаки / Lidiya K. Trepitaki / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>; eLibrary SPIN: 2052-1248; Researcher ID (WOS): AAG-9218-2019; Author ID (Scopus): 55357624700.

Алексей Сергеевич Чиряпкин / Alexey S. Chiryapkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8207-2953>; eLibrary SPIN: 9719-3320; Author ID (Scopus): 57218134815.

Виталий Игоревич Вошедский / Vitalii I. Voshedskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>; eLibrary SPIN: 4732-4005; Researcher ID (WOS): Q-6122-2019; Author ID (Scopus): 1032685.

Ирина Борисовна Лысенко / Irina B. Lysenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>; eLibrary SPIN: 9510-3504; Author ID (Scopus): 57190217834.





© А.С. Сидорина¹, Н.В. Просалова², А.В. Рыжков¹, Г.Е. Труфанов¹,
 В.А. Фокин¹, М.Ю. Прокудин³, Б.В. Мартынов³, О.В. Бодрова¹

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в оценке метаболических изменений глиом головного мозга и перифокальной зоны: пилотное исследование*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Anastasia S. Sidorina¹, Nataliya V. Prosalova², Anton V. Ryzhkov¹, Gennadii E. Trufanov¹,
 Vladimir A. Fokin¹, Mikhail Yu. Prokudin³, Boris V. Martynov³, Olga V. Bodrova¹

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Assessment of Metabolic Changes in Brain Gliomas and the Perifocal Zone: A Pilot Study**

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology), St. Petersburg, the Russian Federation

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Глиомы высокой степени злокачественности (Grade 3–4 по классификации ВОЗ, 2021) представляют собой наиболее инфильтративные опухоли головного мозга. Распространенность данных опухолей в развитых странах составляет около 5,9 случая на каждые 100 тыс. человек, при этом показатель летальности составляет 4,0 случая на 100 тыс. населения [1]. Несмотря на развитие нейрохирургии, совершенствование протоколов химиотерапии и лучевой терапии, медиана выживаемости пациентов с глиобластомой остается низкой — около 14–16 мес. [2–5].

Цель. Проведение пилотного исследования по оценке метаболических изменений в опухоли и перифокальной зоне высокозлокачественных глиом с возможностью включения в диагностический протокол данных протонной магнитно-резонансной спектроскопии (¹H-MRS).

Материалы и методы. Проведено проспективное пилотное исследование пациентов с подозрением на глиальные опухоли головного мозга, в группу входили мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет, позиционирование вокселя для спектроскопии осуществлялось на контрольных МР-изображениях с использованием матрицы много-воксельной спектроскопии. Область интереса выбиралась непосредственно в пределах этой матрицы.

Результаты. Проведение ¹H-MRS-исследования у 27 пациентов с опухолями глиального ряда позволило выявить метаболические изменения в опухолевом узле и перифокальной зоне по сравнению с интактной тканью головного мозга. Сравнение метаболических параметров между гистологическими подтипами показало, что у глиобластом

Introduction. High-grade gliomas (Grade 3–4 according to the WHO classification, 2021) are the most infiltrative brain tumors. The prevalence of these tumors in developed countries is approximately 5.9 cases per 100,000 population, with a mortality rate of 4.0 cases per 100,000 [1]. Despite advances in neurosurgery, chemotherapy protocols, and radiation therapy, the median survival of patients with glioblastoma remains low at approximately 14–16 months [2–5].

Aim. To conduct a pilot study assessing metabolic changes in the tumor and perifocal zone of high-grade gliomas, with the aim of incorporating proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) data into the diagnostic protocol.

Materials and Methods. A prospective pilot study was conducted in patients with suspected glial brain tumors. The study group included men and women aged 18 to 70 years. Spectroscopy voxel positioning was performed using reference MRI images with a multivoxel spectroscopy matrix (chemical shift imaging — CSI). The region of interest was selected within this matrix.

Results. ¹H-MRS performed in 27 patients with glial tumors revealed significant metabolic changes in the tumor nodule and perifocal zone compared with intact brain tissue. Comparison of metabolic parameters between histological subtypes showed that Cho/NAA values were 35–50 % higher in IDH-wildtype glioblastomas than in IDH-mutant astrocytomas (p < 0.05).

*Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

**The article contains an online supplement with additional materials.

(IDH-wt) значение Cho/NAA было выше на 35–50 %, чем при IDH-мутантных астроцитомах ($p < 0,05$).

Выводы. Проведенное исследование подтвердило, что ^1H -MRS является высокоинформативной методикой для оценки метаболических изменений при глиомах высокой степени злокачественности.

Ключевые слова: протонная магнитно-резонансная томография; МР-спектроскопия; глиобластомы; глиомы головного мозга; метаболиты

Для цитирования: Сидорина А.С., Просалова Н.В., Рыжков А.В., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Бодрова О.В. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в оценке метаболических изменений глиом головного мозга и перифокальной зоны: пилотное исследование. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 903-913.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2620

✉ Контакты: Бодрова Ольга Валерьевна, bodrowa.olga2015@yandex.ru

Введение

Высококлеточные глиомы, в том числе глиобластома (IV степень злокачественности согласно классификации ВОЗ 2021 г.) [6, 7], продолжают оставаться одними из самых агрессивных опухолей центральной нервной системы. Данным новообразованиям свойственны быстрый рост, выраженная способность к инфильтрации, а также значительная гетерогенность в морфологическом и молекулярном отношении. В современной нейроонкологии фокус внимания смещается не только на солидный компонент опухоли, но и на перифокальную область — прилежащие участки мозговой ткани, окружающие опухоль, где часто происходит микроскопическая инфильтрация опухолевых клеток.

Заболеваемость глиобластомой в Российской Федерации за период 2000–2020 гг. устойчиво растет [8]. Исследование IDH-мутаций и метилирования промотора MGMT в когорте отечественных пациентов ($n = 130$) показало, что наличие этих генетических маркеров существенно связано с выживаемостью, подчеркивая важность молекулярной стратификации [9]. Согласно классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2021), молекулярные характеристики, такие как мутации в IDH1/2, играют ключевую роль в определении прогноза. Эти изменения тесно связаны с метаболическими паттернами опухоли: например, IDH-мутация приводит к накоплению онкометаболита 2-гидроксиглутарата [10, 11]. Гистологически глиобластома характеризуется клеточным полиморфизмом и зонами некроза, что сопровождается появлением метаболических маркеров гипоксии (лактата) и распада (липидов) [12].

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H -MRS) является методом неинвазивной количественной оценки концентрации ключевых метаболитов в биологических тканях. К числу наиболее значимых метаболитов относят

Conclusion. This pilot study confirmed that ^1H -MRS is a highly informative technique for assessing metabolic changes in high-grade gliomas.

Keywords: proton magnetic resonance imaging; MR spectroscopy; glioblastomas; brain gliomas; metabolites

For Citation: Anastasia S. Sidorina, Natalia V. Prosalova, Anton V. Ryzhkov, Gennadii E. Trufanov, Vladimir A. Fokin, Mikhail Yu. Prokudin, Boris V. Martynov, Olga V. Bodrova. Proton magnetic resonance spectroscopy in the assessment of metabolic changes in brain gliomas and the perifocal zone: A pilot study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 903-913.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2620

ся N-ацетиласпартат (NAA), являющийся маркером целостности и функциональной активности нейронов; холин-содержащие соединения (Cho), отражающие интенсивность обмена клеточных мембран; креатин и фосфокреатин (Cr), связанные с энергетическим метаболизмом клеток; а также лактат (Lac) и липиды (Lip), уровень которых повышается при наличии некротических процессов и гипоксии. Особенно информативны соотношения Cho/NAA и Cho/Cr, отражающие пролиферацию и деструкцию нейронов [13].

Проведение многовоксельной спектроскопии (MRSI) позволяет дополнительно построить пространственные карты метаболитов, что способствует более четкому выявлению инфильтративных границ опухоли [14].

Несмотря на высокий потенциал, применение ^1H -MRS для оценки перифокальной зоны в отечественной клинической практике остается ограниченным. Существует нехватка данных о метаболическом профиле инфильтрированной ткани у пациентов, а стандартизация протоколов спектроскопии и ее интерпретация носят незавершенный характер.

Проведение пилотного исследования на когортной группе позволит:

1. Проанализировать воспроизводимость измерений Cho/NAA и Cho/Cr в опухоли и перифокальной зоне.
2. Исследовать связь метаболических параметров с клиническими, гистологическими и молекулярными данными.
3. Сформировать основу для стандартизации методики и дальнейших расширенных исследований.

Цель исследования — оценить метаболические изменения в опухоли и в перифокальной зоне при глиомах высокой степени злокачественности путем применения ^1H -MRS и проанализировать их потенциальную значимость для определения границ оперативного вмешательства и прогнозирования.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное пилотное исследование, в котором приняли участие 27 пациентов с подозрением на опухоль глиального ряда. Женщины составили 62,9 % (17 человек), мужчины — 37,1 % (10 человек). Средний возраст испытуемых варьировал в диапазоне от 55 до 60 лет.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 лет и старше; наличие, по данным первичной МРТ, объемного образования головного мозга, подозрительного на глиому высокой степени злокачественности (Grade 3–4); планируемое хирургическое вмешательство с последующей гистологической и молекулярно-генетической верификацией диагноза; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие абсолютных противопоказаний для проведения МРТ (металлические ферромагнитные импланты, электронные водители сердечного ритма, имплантируемые электронные системы для дозированного введения лекарственных препаратов); предшествующее лечение по поводу опухоли головного мозга (хирургическое вмешательство, лучевая или химиотерапия) до момента включения в исследование; наличие сопутствующих заболеваний центральной нервной системы (инсульт, демиелинизирующие заболевания, нейроинфекции), которые могли бы повлиять на метаболический профиль головного мозга; низкое качество данных ^1H -MRS из-за артефактов движения или выраженных геморрагических изменений в опухоли; наличие относительных противопоказаний для проведения МРТ (неспособность лежать неподвижно в течение 30–40 мин); хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации (терминальная почечная недостаточность), психиатрические заболевания.

Все исследования проводили на томографе Magnetom Vida (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 3 Тл с использованием специализированной головной катушки. В рамках работы применялась дополнительная методика (^1H -MRS).

Стандартная методика магнитно-резонансной томографии с применением контрастного усиления базировалась на выполнении ряда стандартных последовательностей. В протокол входили нативные T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), изображения в режиме T2-FLAIR и T1-ВИ, а также изотропная мультипланарная реконструкция T1-mp_rade_iso. Данная последовательность выполнялась как до, так и после болюсного внутривенного введения парамагнитного контрастного средства, дозировка которого составляла 0,2 ммоль/кг.

Параметры получения изображений для аксиальных и сагиттальных T1-ВИ, а также аксиальных T2-FLAIR-ВИ были следующими:

- Сагиттальные T1-ВИ: время сканирования — 1 мин 25 с. Параметры: поле обзора (FOV) — 220×220 мм², матрица — 256×320 , толщина среза — 4 мм с шагом 1 мм. Использовалось время повторения (TR) — 250 мс и время эха (TE) — 2,5 мс.

- Аксиальные T2-ВИ: общее время процедуры — 2 мин 03 с. Установки включали: FOV — 220×220 мм², матрицу — 410×512 , толщину среза — 3 мм при расстоянии между срезами 1 мм. Параметры таймингов: TR — 4340 мс, TE — 100 мс, время инверсии (TI) — 2500 мс.

- Аксиальные T2-FLAIR-ВИ: продолжительность сканирования — 4 мин 32 с. Применялись: FOV — 220×220 мм², матрица — 224×320 , толщина среза — 3 мм, интервал — 1 мм. Использовались TR — 9000 мс, TE — 87 мс, TI — 2500 мс.

- Аксиальные SWI (венография, взвешенная по восприимчивости): время получения — 1 мин 34 с. Параметры: поле обзора — 199×220 мм², матрица — 223×256 , толщина среза — 3 мм, шаг — 1 мм. Тайминги: TR — 27 мс, TE — 20 мс, TI — 2500 мс.

- T1-mp_rade_iso: длительность последовательности — 4 мин 24 с. Настройки: FOV — 216×230 мм², матрица — 240×230 , толщина среза — 0,9 мм, расстояние между срезами — 1 мм. Параметры TR, TE и TI составили 2000, 2,4 и 920 мс соответственно.

Для проведения ^1H -MRS позиционирование осуществлялось по контрольным изображениям с наложенной матрицей химического сдвига (*chemical shift imaging* — CSI). После этого воксель размещался в необходимой области интереса. Использовались следующие настройки: время эха (TE) — 100 мс, время повторения (TR) — 4730 мс, поле обзора (FOV) — 220×390 мм². Толщина среза составляла 15 мм, а размер вокселя — $10 \times 10 \times 10$ мм³. Полная длительность процедуры равнялась 6 мин 53 с.

Оценку метаболитов и их соотношений проводили, ориентируясь на выбранный воксель в заданной анатомической области.

Методика MRSI позволила одновременно анализировать от 12 до 64 вокселей, что дало возможность изучить метаболический профиль как самой опухоли, так и перифокальной зоны в сравнении с интактной мозговой тканью противоположного полушария. Такой подход обеспечивает комплексный и детальный обзор метаболических характеристик различных областей головного мозга с высоким пространственным разрешением и точностью.

При анализе метаболических карт были зафиксированы сигналы, соответствующие более чем семи метаболитам, с оценкой их количественных соотношений. Исследуемые соединения подразделялись на основные и дополнительные.

Основные метаболиты включали:

– N-ацетиласпартат (NAA) — маркер, отражающий жизнеспособность и функциональную активность нейронов, содержание которого в опухолевых тканях обычно снижено.

– Холин (Cho) — показатель интенсивности обновления клеточных мембран. Повышение его концентрации коррелирует с активной клеточной пролиферацией и наблюдается при таких состояниях, как глиоз и новообразования головного мозга.

– Креатин (Cr) — соединение, участвующее в энергетическом обмене клеток. При опухолевом росте его уровень часто уменьшается.

– Лактат (Lac) — продукт анаэробного гликолиза, присутствие которого свидетельствует о гипоксических или некротических процессах в ткани.

– Мио-инозитол (MIns) — метаболит, связанный с обменом фосфолипидов. В опухолевой ткани его уровни, как правило, ниже.

– К дополнительным идентифицированным метаболитам были отнесены:

– Глутамат (Glu) — основной возбуждающий нейромедиатор ЦНС, играющий ключевую роль в передаче нервных импульсов, а также в механизмах обучения и памяти.

– Глутамин (Gln) — важный участник метаболизма азота и предшественник глутамата, необходимый для снабжения нейронов и поддержания баланса возбуждения и торможения.

– Ацетат (Acetate) — соединение, вовлеченное в синтез липидов, уровень которого часто повышен при глиобластомах.

– Липиды (Lip) — интенсивный сигнал от липидов в спектре может служить индикатором

некротических или выраженных гипоксических изменений в ткани [15, 16].

Обработку полученных изображений и данных многовоксельной МР-спектроскопии после сканирования выполняли в программном комплексе syngo.via с использованием модуля MR-Spectroscopy.

Контрольные изображения, на которые была наложена матрица для многовоксельной спектроскопии (CSI), были получены с использованием приложения MR-Spectroscopy.

Для статистической обработки полученных результатов применяли непараметрический метод. Статистический анализ выполнен в системе Statistica for Windows v.10. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения информативности методики ^1H -MRS использовали ROC-анализ с определением чувствительности, специфичности, точности, наличия ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Результаты

Проведение ^1H -MRS-исследования у 27 пациентов с опухолями глиального ряда позволило выявить выраженные метаболические изменения в опухолевом узле и перифокальной зоне по сравнению с интактной тканью головного мозга ($p < 0,05$). Для всех исследуемых случаев был характерен однонаправленный сдвиг биохимического профиля: рост концентрации холина (Cho), свидетельствующий об активизации мембранного метаболизма и процесса клеточной пролиферации, на фоне уменьшения уровня N-ацетиласпартата (NAA) — индикатора сохранности нейронов, и креатина (Cr), задействованного в энергетическом гомеостазе клеток.

Данные метаболические изменения проявлялись в виде закономерных отклонений ключевых спектральных коэффициентов:

Таблица 1. Сравнение соотношений NAA/Cr и Cho/Cr в различных зонах

Соотношение	Статистика	Опухоль (1)	Перитуморозная (2)	Здоровая (3)
NAA / Cr	Медиана	0,65	0,79	1,38
	Q1–Q3	0,39–0,98	0,63–1,04	1,25–1,48
Cho / Cr	Медиана	1,97	1,42	1,13
	Q1–Q3	1,35–2,75	1,05–2,24	0,90–1,35

Table 1. Comparison of NAA/Cr and Cho/Cr ratios across different zones

Ratio	Statistics	Tumor (1)	Peritumoral zone (2)	Healthy tissue (3)
NAA/Cr	Median	0.65	0.79	1.38
	Q1–Q3	0.39–0.98	0.63–1.04	1.25–1.48
Cho/Cr	Median	1.97	1.42	1.13
	Q1–Q3	1.35–2.75	1.05–2.24	0.90–1.35

– уменьшение значений отношений NAA/Cho и NAA/Cr;
– повышение коэффициентов Cho/NAA и Cho/Cr относительно показателей неповрежденной ткани.

Количественный анализ ключевых соотношений метаболитов подтвердил наличие четкого метаболического градиента при переходе от здоровой ткани к опухоли (табл. 1). Соотношение NAA/Cr, маркер нейрональной целостности, прогрессивно снижалось: от 1,38 в здоровой ткани до 0,79 в перитуморозной зоне и 0,65 в опухоли. В то же время соотношение Cho/Cr, маркер клеточной пролиферации, демонстрировало обратный градиент роста: от 1,13 в здоровой ткани до 1,42 в перитуморозной зоне и 1,97 в опухоли. Повышение Cho/Cr в перитуморозной зоне по сравнению со здоровой тканью может свидетельствовать о наличии инфильтративного роста опухолевых клеток в области отека.

У 23 пациентов, преимущественно при глиобластомах, спектры демонстрировали появле-

ние выраженных пиков лактата (Lac) и липидов (Lip), что указывает на наличие участков некроза и гипоксии. Детальный анализ дополнительных метаболитов (табл. 2) выявил резкое возрастание маркеров некроза и анаэробного гликолиза непосредственно в опухолевой ткани. Медиана соотношения Lipid2/Cr в опухоли достигла 5,20 (в сравнении с 0,98 в здоровой ткани), а Lac/Cr — 1,79 (в сравнении с 0,15), что подтверждает активный некротический процесс и гипоксический метаболизм (эффект Варбурга). Также в опухоли отмечалось повышение ацетата (Acetate/Cr), что может указывать на использование альтернативных источников энергии.

С помощью методики ^1H -MRS можно построить пространственные метаболические карты, визуализирующие распределение Cho, NAA, Cr в опухоли и перифокальной зоне. В перифокальной зоне отмечались умеренное повышение Cho и снижение NAA даже за пределами зоны контрастного усиления, что может указывать на инфильтрацию опухолевого процесса.

Таблица 2. Сравнение дополнительных метаболических соотношений

Соотношение	Статистика	Опухоль (1)	Перитуморозная (2)	Здоровая (3)
Glu / Cr	Медиана	0,70	0,76	0,78
	Q1–Q3	0,22–1,37	0,29–2,16	0,39–1,10
Gaba / Cr	Медиана	0,07	0,55	0,24
	Q1–Q3	0,00–0,46	0,00–1,58	0,00–0,38
Acetate / Cr	Медиана	0,31	0,05	0,07
	Q1–Q3	0,05–1,28	0,00–0,22	0,04–0,25
Lipid2 / Cr	Медиана	5,20	1,79	0,98
	Q1–Q3	2,71–14,50	0,68–5,52	0,27–2,07
MIns / Cr	Медиана	0,53	0,48	0,25
	Q1–Q3	0,00–0,87	0,22–0,84	0,08–0,40
Lac / Cr	Медиана	1,79	0,98	0,15
	Q1–Q3	1,16–16,98	0,29–3,75	0,14–0,25

Table 2. Comparison of additional metabolite ratios

Ratio	Statistics	Tumor (1)	Peritumoral zone (2)	Healthy tissue (3)
Glu/Cr	Median	0.70	0.76	0.78
	Q1–Q3	0.22–1.37	0.29–2.16	0.39–1.10
GABA/Cr	Median	0.07	0.55	0.24
	Q1–Q3	0.00–0.46	0.00–1.58	0.00–0.38
Acetate/Cr	Median	0.31	0.05	0.07
	Q1–Q3	0.05–1.28	0.00–0.22	0.04–0.25
Lipid2/Cr	Median	5.20	1.79	0.98
	Q1–Q3	2.71–14.50	0.68–5.52	0.27–2.07
mIns/Cr	Median	0.53	0.48	0.25
	Q1–Q3	0.00–0.87	0.22–0.84	0.08–0.40
Lac/Cr	Median	1.79	0.98	0.15
	Q1–Q3	1.16–16.98	0.29–3.75	0.14–0.25

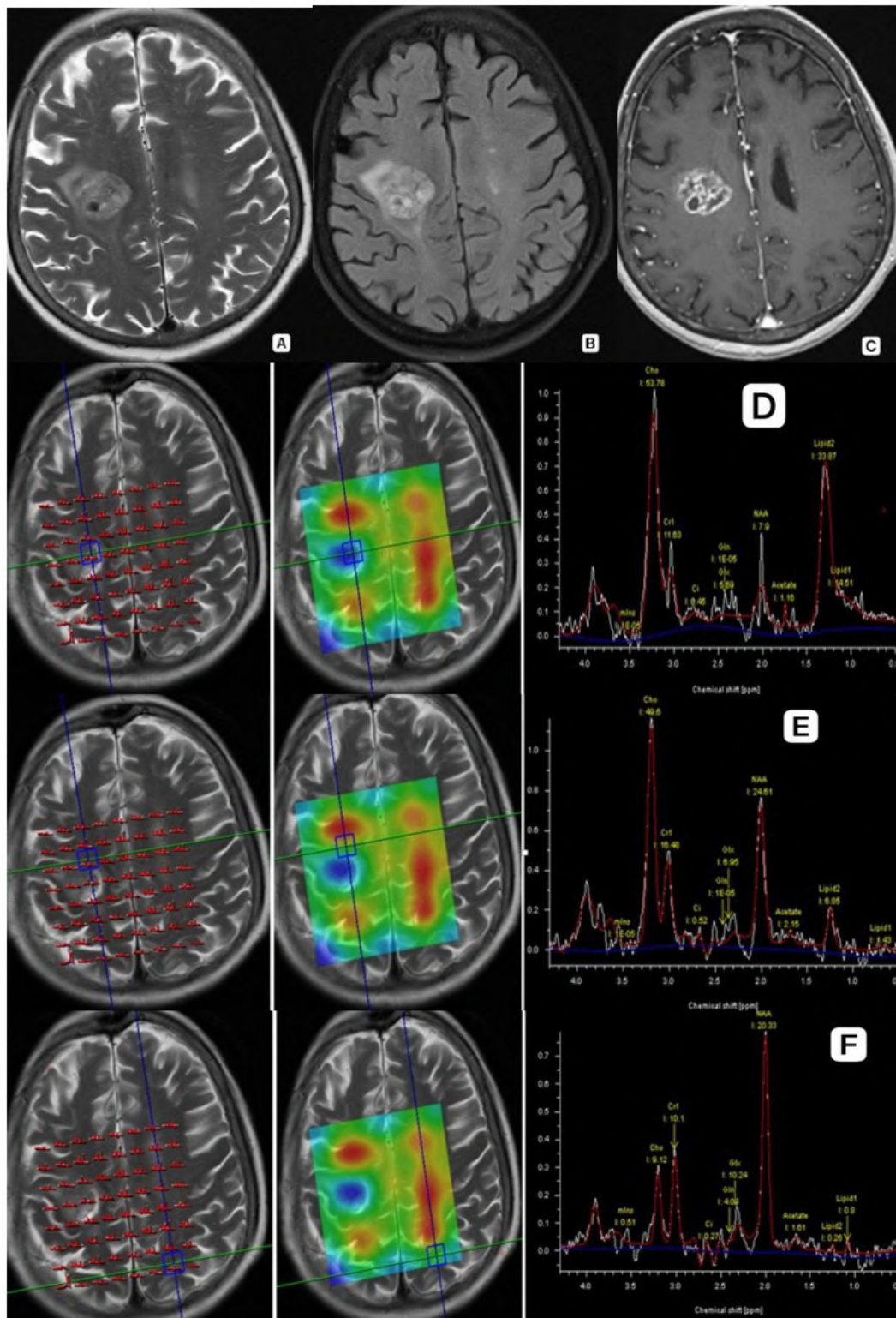


Рис. 1. МРТ и ^1H -МРС пациентки А., 75 лет, с гистологически верифицированной астроцитомой Grade 4.
 А, В — Аксиальные Т2-ВИ и FLAIR-изображения головного мозга (в правой лобной доле определяется патологическое образование).
 С — Т1-ВИ с контрастным усилением (отмечается неоднородное накопление контраста патологическим образованием).
 D — На Т2 ВИ наложена сетка многовоксельной спектроскопии. Справа — МР-спектр зоны опухоли (отмечен синим квадратом на центральном изображении), показывающий выраженное повышение пика холина (Cho) и снижение пика N-ацетиласпартата (NAA).
 E — МР-спектр из перифокальной зоны, демонстрирующий умеренное повышение Cho. F — МР-спектр из интактной ткани контралатерального полушария (контроль)

Fig. 1. MRI and ^1H -MRS of a 75-year-old female patient (Patient A.) with histologically verified Grade 4 astrocytoma. (A, B) Axial T2-weighted and FLAIR images show a pathological mass in the right frontal lobe. (C) Axial contrast-enhanced T1-weighted image demonstrates heterogeneous enhancement of the lesion. (D) A multivoxel spectroscopy grid is overlaid on the T2-weighted image. On the right, the MR spectrum from the tumor core (indicated by the blue square on the central image) shows a markedly elevated choline (Cho) peak and a reduced N-acetylaspartate (NAA) peak. (E) MR spectrum from the perifocal zone demonstrates a moderately elevated Cho peak. (F) MR spectrum from intact tissue in the contralateral hemisphere (control)

Гистологическая верификация материала после оперативного вмешательства показала следующие данные:

- 7 пациентов — астроцитома Grade 4 (IDH-мутантная);
- 8 пациентов — глиобластома Grade 4 (IDH, дикий тип);
- 6 пациентов — олигодендроглиома Grade 3 (IDH1-мутация + 1p/19q);
- 5 пациентов — астроцитома Grade 3;
- 1 пациент — дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, Grade 1.

Сравнение метаболических параметров между гистологическими подтипами показало, что у глиобластом (IDH-wt) значение Cho/NAA были выше на 35–50 % выше, чем при IDH-мутантных астроцитомах ($p < 0,05$).

Наиболее характерные метаболические паттерны для различных типов опухолей представлены на рис. 1–4 (рис. 2–4, см. приложение онлайн).

Для оценки диагностической ценности метаболитов в разграничении опухолевой ткани и перитуморозной зоны был применен ROC-анализ (табл. 3). Наилучшую дискриминационную способность показало соотношение Lipid2/Cr ($AUC = 0,818$), что отражает накопление продуктов некроза в центре опухоли. Соотношение Lac/Cr также продемонстрировало хорошую диагностическую ценность ($AUC = 0,763$), подтверждая роль гипоксии. Маркер пролиферации Cho/Cr показал более скромную, но статистически значимую способность к разграничению ($AUC = 0,686$, $p < 0,05$), что объясняется его повышением не только в опухоли, но и в инфильтрированной перифокальной зоне.

Таким образом, результаты демонстрируют высокий потенциал 1H -MRS в качестве неинвазивного инструмента для количественной оценки метаболических сдвигов, дифференциации различных зон опухолевого поражения и оценки инфильтрации перифокальной зоны.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования подтвердили высокую информативность 1H -MRS в оценке метаболических изменений не только в опухолевом узле [17], но и в перифокальной зоне глиом высокой степени злокачественности, подтвержденную при проведении статистического анализа.

Спектроскопический анализ уровней метаболитов Cho, Cr, NAA, Lac и Lip отражает ключевые биохимические процессы опухолевого роста, гипоксии и некроза. Результаты согласуются с данными зарубежных исследований (Y. Cui et al., 2020; M. Kumar et al., 2022; A. Michalska-Foryszevska et al., 2024), подтверждающими диагностическую и прогностическую ценность спектроскопических показателей при глиомах [4, 5, 18–19].

Типичными метаболическими признаками глиом являются: 1) повышение уровня холина (Cho) как маркера активной пролиферации и обмена клеточных мембран; 2) снижение концентрации N-ацетиласпартата (NAA), отражающее повреждение и дисфункцию нейронов; 3) уменьшение количества креатина (Cr), свидетельствующее об истощении энергетического потенциала клеток. В результате формируются диагностически значимые спектральные соотношения: увеличение Cho/NAA и Cho/Cr при одновременном уменьшении NAA/Cr [20–22].

В нашем исследовании у 26 из 27 пациентов отмечалось выраженное повышение уровня холина (Cho) на фоне снижения N-ацетиласпартата (NAA), что отражает активный мембранный метаболизм и разрушение нейрональной структуры в зоне опухолевой инфильтрации. Наиболее выраженные пики холина наблюдались у пациентов с глиобластомами, что согласуется с их более агрессивным биологическим поведением и высоким уровнем клеточной пролиферации ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

Таблица 3. ROC-анализ для дифференциации опухоли (1) и перитуморозной зоны (2)

Маркер	AUC	95 % Доверительный интервал	p-значение	Cut-off точка	Чувствительность	Специфичность
Lipid2 / Cr	0,818	0,674–0,962	0,0003	> 2,66	81,2 %	78,9 %
Lac / Cr	0,763	0,597–0,930	0,0034	> 1,38	81,2 %	73,7 %
Cho / Cr	0,686	0,499–0,874	0,0476	> 1,69	75,0 %	68,4 %

Table 3. ROC analysis for differentiation between tumor (1) and peritumoral zone (2)

Marker	AUC	95 % confidence interval	p-value	Cut-off point	Sensitivity	Specificity
Lipid2/Cr	0.818	0.674–0.962	0.0003	> 2.66	81.2 %	78.9 %
Lac/Cr	0.763	0.597–0.930	0.0034	> 1.38	81.2 %	73.7 %
Cho/Cr	0.686	0.499–0.874	0.0476	> 1.69	75.0 %	68.4 %

У больных с астроцитомами и олигодендроглиомами изменения спектра были менее выражены (см. рис. 1, 3), что, вероятно, связано с более низкой митотической активностью и меньшей степенью некротизации опухолевой ткани.

Такое распределение метаболических паттернов подчеркивает диагностическую ценность $^1\text{H-MRS}$ в оценке степени злокачественности и биологического поведения глиом различного гистогенеза.

Особую ценность представляют данные о маркерах гипоксии и некроза. Появление выраженных пиков лактата и липидов (Lac, Lip) отражает процессы интенсивного анаэробного гликолиза и распада клеточных мембран, что характерно для быстрорастущих злокачественных опухолей [23–25]. Наш ROC-анализ показал, что соотношение Lipid2/Cr является наиболее мощным дискриминатором ($\text{AUC} = 0,818$) для различения ядра опухоли и перитуморозной зоны. Это подчеркивает, что именно некроз является ключевым патофизиологическим процессом, отличающим солидную часть высокозлокачественной глиомы от окружающего отека. Соотношение Lac/Cr также показало высокую диагностическую ценность ($\text{AUC} = 0,763$), подтверждая значимость гипоксического метаболизма (эффекта Варбурга) в опухолевой ткани.

MRSI позволила визуализировать пространственное распределение метаболитов в опухоли и окружающих тканях. На метаболических картах было зафиксировано повышение уровня Cho и снижение NAA в перифокальной зоне, выходящей за пределы области контрастного усиления. Это служит признаком инфильтративного роста опухоли и подтверждает, что зона метаболической активности глиомы существенно превышает ее видимые границы на стандартной МРТ [26]. Данный факт объясняет, почему соотношение Cho/Cr показало более умеренную, хотя и статистически значимую, дискриминационную способность ($\text{AUC} = 0,686$): его повышение в перифокальной зоне отражает не отек, а инфильтрацию опухолевыми клетками.

У пациентов с глиобластомами IDH-wt выявлены наиболее выраженные метаболические нарушения, что отражает высокий уровень метаболического стресса и агрессивный фенотип [27, 28]. В то же время IDH-мутантные астроцитомы демонстрировали более мягкие метаболические изменения, что согласуется с их менее агрессивным биологическим поведением и более благоприятным прогнозом ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлена закономерная связь между молекулярным подтипом опухоли и ее спектроскопическим профилем, что подтверждает потенциал интеграции многовоксельной спектроскопии в концепцию персонализированной нейроонкологии.

Ограничения методики

Исследование имело ряд ограничений. Необходимо учитывать различия в параметрах протоколов (TE, TR, размер вокселя, метод подавления воды), которые могут влиять на количественные значения метаболитов. Отмечались артефакты, вызванные движением пациента, неоднородностью магнитного поля и частичным перекрытием пиков метаболитов. Не было динамического наблюдения, что не позволило оценить изменения спектроскопических параметров в ходе терапии и при рецидиве.

Отсутствие верификации данных с использованием молекулярных маркеров (MGMT, ATRX, TERT) ограничивает интерпретацию взаимосвязи между генетическим профилем и метаболическим паттерном опухоли. Кроме того, не проводился анализ корреляции спектроскопических данных с результатами перфузионной МРТ, что могло бы повысить достоверность комплексной оценки перифокальной зоны.

Клиническое значение данной методики исследования

$^1\text{H-MRS}$ представляет собой ценный инструмент неинвазивной оценки метаболической активности глиом и имеет широкие клинические перспективы.

1. Планирование резекции. Позволяет уточнить истинные границы инфильтрации, включая зоны без контрастного усиления, что способствует более полному удалению опухоли при сохранении функционально значимых структур.

2. Оптимизация радиотерапии. Метаболические карты Cho/NAA и Cho/Cr помогают определить зоны с наибольшей опухолевой активностью для включения в целевой объем облучения, снижая риск недооблучения и рецидива.

3. Мониторинг терапии. Изменения метаболических соотношений могут служить ранними биомаркерами эффективности лечения, предшествующими морфологическим изменениям на МРТ.

4. Дифференциальная диагностика. $^1\text{H-MRS}$ помогает отличить рецидив опухоли от радионекроза, так как при рецидиве Cho повышен, а при некрозе — снижен. Таким образом, интеграция методики $^1\text{H-MRS}$ в стандартный алгоритм обследования пациентов с глиомами головного мозга может способствовать улучшению качества предоперационного планирования, повышению эффективности терапии и оптимизации индивидуального подхода к пациенту.

Заключение

Проведенное пилотное исследование подтвердило, что $^1\text{H-MRS}$ является высокоинформативной методикой оценки метаболических изме-

нений, особенно при глиомах высокой степени злокачественности. Ее применение позволяет количественно охарактеризовать биохимические процессы в опухолевом узле и перифокальной зоне, что обеспечивает более глубокое понимание патофизиологии опухолевого роста.

Анализ спектров выявил закономерные сдвиги: повышение уровня холина (Cho) и снижение N-ацетиласпартата (NAA), что отражает клеточную пролиферацию и разрушение нейронов. Ключевым результатом стала идентификация наиболее значимых биомаркеров для дифференциации различных зон поражения. ROC-анализ показал, что соотношения Lipid2/Cr (AUC = 0,818) и Lac/Cr (AUC = 0,763) являются наиболее точными маркерами для разграничения ядра опухоли и перитуморозной зоны, указывая на некроз и гипоксию как на ведущие процессы в опухолевой ткани.

Многовоксельная спектроскопия продемонстрировала, что метаболические нарушения (повышение Cho/Cr) выходят за пределы контрастного усиления, что свидетельствует о микроскопической инфильтрации опухолевых клеток в зоны, визуально не отличимые от отека. Сравнение данных также подтвердило, что глиобластомы IDH-дикого типа характеризуются более выраженными метаболическими нарушениями по сравнению с IDH-мутантными астроцитами ($p < 0,05$).

$^1\text{H-MRS}$ продемонстрировала значительный потенциал как инструмент комплексной нейровизуализации, способный улучшить качество предоперационного планирования, повысить точность радиотерапии и служить маркером раннего ответа на лечение. Включение спектроскопии в стандартный протокол обследования пациентов с глиомами позволяет более точно оценивать границы инфильтрации, определять метаболически активные зоны и прогнозировать риск рецидива.

Таким образом, $^1\text{H-MRS}$ является мощным инструментом комплексной нейровизуализации, способным улучшить качество предоперационного планирования, повысить точность радиотерапии и служить маркером агрессивности опухоли. Для валидации полученных пороговых значений и дальнейшей стандартизации методики необходимы более крупные проспективные исследования с сопоставлением спектроскопических данных с гистологическими и молекулярно-генетическими характеристиками.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Сидорина А.С., Просалова Н.В. — научное обоснование, методология, верификация данных, анализ данных, анализ литературных источников;

Рыжков А.В. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста;

Труфанов Г.Е., Фокин В.А. — концепция исследования, научное редактирование статьи;

Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста;

Бодрова О.В. — анализ литературных источников, написание и обработка текста.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the International ICMJE criteria.

Sidorina A.S., Prosalova N.V. — scientific rationale, methodology, data verification, data analysis, literature review;

Ryzhkov A.V. — data collection and processing, writing and editing of the manuscript;

Trufanov G.E., Fokin V.A. — study conceptualization, scientific editing of the manuscript;

Prokudin M.Y., Martynov B.V. — data collection and processing, writing and editing of the manuscript;

Bodrova O.V. — literature review, writing and editing of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2): 87-108.-DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021; 23(3): iii1-iii105.-DOI: 10.1093/neuonc/noab200.
3. Жукова Т.В., Еремин И.И., Борисов К.Е., et al. Патоморфологическая оценка перитуморозной зоны высокозлокачественных глиом как критерий минимизации объема оперативного вмешательства (оригинальное исследование). *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2022; 12(1): 17-28.-DOI: 10.34883/PI.2022.12.1.043. [Zhukova T.V., Eremin I.I., Borisov K.E., et al. Pathological evaluation of the peritumorous zone of high-grade gliomas as a criterion for minimizing the volume of surgical intervention. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe.* 2022; 12(1): 17-28.-DOI: 10.34883/PI.2022.12.1.043 (In Rus)].
4. Cui Y., Zeng W., Jiang H., et al. Higher Cho/NAA ratio in postoperative peritumoral edema zone is associated with earlier recurrence of glioblastoma. *Front Neurol.* 2020; 11: 592155.-DOI: 10.3389/fneur.2020.592155.
5. Lu W., Feng J., Zou Y., et al. $^1\text{H-MRS}$ parameters in non-enhancing peritumoral regions can predict the recurrence of glioblastoma. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 29258.-DOI: 10.1038/s41598-024-80610-z.
6. Torp S.H., Solheim O., Skjulsvik A.J. The WHO 2021 classification of central nervous system tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know—a minireview. *Acta Neurochir (Wien).* 2022; 164(9): 2453-2464.-DOI: 10.1007/s00701-022-05301-y.
7. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной систе-

- мы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022; 2(4): 77-90.-DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90. [Dinikina Y.V., Belogurova M.B. Major features of the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinician's view. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022; 2(4): 77-90.-DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90 (In Rus)].
8. Кальянго К., Дяченко А.А., Богданов Д.В., et al. Рост заболеваемости глиобластомой на фоне уменьшения частоты опухолей головного мозга в 2000-2020 гг.: популяционное регистровое исследование. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2022; 86(5): 28-36.-DOI: 10.17116/neiro20228605128. [Kalyango K., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., et al. Increment of the incidence of glioblastoma following decrease in the incidence of brain tumors in 2000-2020: a population-based registry study. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2022; 86(5): 28-36.-DOI: 10.17116/neiro20228605128 (In Rus)].
 9. Eid M., Alset D., Timoshkina N., et al. IDH mutation and MGMT methylation status in glioblastoma and other gliomas patients: a Russian retrospective cohort study. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2025; 37(1): 36.-DOI: 10.1186/s43046-025-00296-w.
 10. Борисов К.Е., Сакаева Д.Д. Генные нарушения и молекулярно-генетические подтипы злокачественных глиом. *Архив патологии*. 2013; 75(3): 52-61. [Borisov K.E., Sakaeva D.D. Gene disorders and molecular genetic subtypes of malignant gliomas. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2013; 75(3): 52-61 (In Rus)].
 11. Suh C.H., Kim H.S., Jung S.C., et al. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data. *Neuro Oncol*. 2018; 20(12): 1573-1583.-DOI: 10.1093/neuonc/noy113.
 12. Рыжова М.В., Шайхаев Е.Г., Казарова М.В., et al. Спектр генетических нарушений в анапластических астроцитомах и анапластических олигодендроглиомах. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2017; 81(6): 26-31.-DOI: 10.17116/neiro201781626-31. [Ryzhova M.V., Shaykhaev E.G., Kazarova M.V., et al. The spectrum of genetic alterations in anaplastic gliomas: and anaplastic oligodendrogliomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017; 81(6): 26-31.-DOI: 10.17116/neiro201781626-31 (In Rus)].
 13. Shi Y., Liu D., Kong Z., et al. Prognostic value of choline and other metabolites measured using ¹H-magnetic resonance spectroscopy in gliomas: A meta-analysis and systemic review. *Metabolites*. 2022; 12(12): 1219.-DOI: 10.3390/metabo12121219.
 14. Zickus J.R., Enriquez J.S., Smith P., et al. NMR-based metabolomic profiling for brain cancer diagnosis and treatment guidance. *Metabolites*. 2025; 15(9): 607.-DOI: 10.3390/metabo15090607.
 15. Ублинский М.В., Манжурцев А.В., Меньшиков П.Е., et al. Мультимодальные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(1): 54-60.-DOI: 10.25692/ACEN 2018.1.8. [Ublinskiy M.V., Abramyan V.V., Pogosyan R.A., et al. Mul'timodal'nye issledovaniya golovnoego mozga cheloveka s ispol'zovaniem funktsional'noi magnitno-rezonansnoi tomografii i magnitno-rezonansnoi spektroskopii. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2018; 12(1): 54-60.-DOI: 10.25692/ACEN 2018.1.8 (In Rus)].
 16. Han X., Xiao K., Bai J., et al. Multimodal MRI and 1H-MRS for preoperative stratification of high-risk molecular subtype in adult-type diffuse gliomas. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14(22): 2569.-DOI: 10.3390/diagnostics14222569.
 17. Liu H., Zhang Q., Niu S., Liu H. Value of magnetic resonance images and magnetic resonance spectroscopy in diagnosis of brain tumors under fuzzy C-means algorithm. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022; 2022: 3315121.-DOI: 10.1155/2022/3315121.
 18. Kumar M., Nanga R.P.R., Verma G., et al. Emerging MR imaging and spectroscopic methods to study brain tumor metabolism. *Front Neurol*. 2022; 13: 789355.-DOI: 10.3389/fneur.2022.789355.
 19. Michalska-Foryszewska A., Bujko M., Kwiatkowska-Miernik A., et al. The peritumoral brain zone in glioblastoma: a review of the pretreatment approach. *Pol J Radiol*. 2024; 89: e480-e487.-DOI: 10.5114/pjr/192044.
 20. Crain I.D., Elias P.S., Chapple K., et al. Improving the utility of ¹H-MRS for the differentiation of glioma recurrence from radiation necrosis. *J Neurooncol*. 2017; 133(1): 97-105.-DOI: 10.1007/s11060-017-2407-y.
 21. Feng A., Yuan P., Huang T., Li L., Lyu J. Distinguishing tumor recurrence from radiation necrosis in treated glioblastoma using multiparametric MRI. *Acad Radiol*. 2022; 29(9): 1320-1331.-DOI: 10.1016/j.acra.2021.11.008.
 22. Cordova J.S., Shu H.K., Liang Z., et al. Whole-brain spectroscopic MRI biomarkers identify infiltrating margins in glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2016; 18(8): 1180-9.-DOI: 10.1093/neuonc/nov036.
 23. Lu W., Feng J., Zou Y., et al. 1H-MRS parameters in non-enhancing peritumoral regions can predict the recurrence of glioblastoma. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 29258.-DOI: 10.1038/s41598-024-80610-z.
 24. Abdul Rashid K., Ibrahim K., Wong J.H.D., Mohd Ramli N. Lipid alterations in glioma: A systematic review. *Metabolites*. 2022; 12(12): 1280.-DOI: 10.3390/metabo12121280.
 25. Scola E., Del Vecchio G., Busto G., et al. Conventional and advanced magnetic resonance imaging assessment of non-enhancing peritumoral area in brain tumor. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(11): 2992.-DOI: 10.3390/cancers15112992.
 26. Захарова Н.Е., Баталов А.И., Погосбекян Э.Л., et al. Исследования перифокальной зоны глиом головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии (обзор литературы). *Радиология — практика*. 2024; 1: 20-36.-DOI: 10.52560/2713-0118-2024-1-20-36. [Zakharova N.E., Batalov A.I., Pogosbekyan E.L., et al. Magnetic resonance imaging in studies of perifocal zone of brain gliomas (a literature review). *Radiology — Practice*. 2024; 1: 20-36.-DOI: 10.52560/2713-0118-2024-1-20-36 (In Rus)].
 27. Ballestín A., Armocida D., Ribecco V., Seano G. Peritumoral brain zone in glioblastoma: biological, clinical and mechanical features. *Front Immunol*. 2024; 15: 1347877.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1347877.
 28. Giambra M., Di Cristofori A., Valtorta S., et al. The peritumoral brain zone in glioblastoma: where we are and where we are going. *J Neurosci Res*. 2023; 101(2): 199-216.-DOI: 10.1002/jnr.25134.

Поступила в редакцию / Received / 10.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 05.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анастасия Сергеевна Сидорина / Anastasia S. Sidorina / ORCID ID: 0000-0001-5439-4189.

Наталия Валерьевна Просалова / Natalia V. Prosalova / ORCID ID: 0009-0000-5601-7862.

Антон Владимирович Рыжков / Anton V. Ryzhkov / ORCID ID: 0000-0001-5226-1104; eLibrary SPIN: 6745-3075.

Геннадий Евгеньевич Труфанов / Gennadii E. Trufanov / ORCID ID: 0000-0002-1611-5000; eLibrary SPIN: 3139-3581.

Владимир Александрович Фокин / Vladimir A. Fokin / ORCID ID: 0000-0002-2937-6322; eLibrary SPIN: 6072-3550.

Михаил Юрьевич Прокудин / Mikhail Yu. Prokudin / ORCID ID: 0000-0003-1545-8877; eLibrary SPIN: 4021-4432.

Борис Владимирович Мартынов / Boris V. Martynov / ORCID ID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997.

Ольга Валерьевна Бодрова / Olga V. Bodrova / ORCID ID: 0009-0005-4851-1234; eLibrary SPIN: 8651-6514.





© В.Е. Моисеенко^{1,2}, Л.В. Кочорова², А.В. Павловский¹, С.А. Попов¹,
А.А. Стаценко¹, Н.И. Вишняков², А.С. Прядко^{2,3}, С.М. Алексеев³,
Н.Ю. Шишова⁴, Д.А. Гранов^{1,2}

Результаты организационного эксперимента раннего выявления рака поджелудочной железы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр амбулаторной онкологической помощи Петроградского района», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vladislav E. Moiseenko¹, Larisa V. Kochorova², Aleksandr V. Pavlovskii¹, Sergey A. Popov¹,
Andrew A. Statsenko¹, Nikolay I. Vishnyakov², Andrey S. Pryadko^{2,3}, Sergey M. Alekseev³,
Natal'ya Y. Shirshova⁴, Dmitrii A. Granov^{1,2}

Results of an Organizational Experiment on Early Detection of Pancreatic Cancer in Saint Petersburg and the Leningrad Region

¹Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Center for Outpatient Oncology Care of the Petrogradsky District, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Рак поджелудочной железы характеризуется одними из самых низких показателей раннего выявления среди опухолей желудочно-кишечного тракта. На ранних стадиях болезнь протекает без выраженной клинической симптоматики, а при первичном обращении более чем у половины больных устанавливают местнораспространенную или метастатическую стадию болезни. Разработка и применение новых подходов к выявлению рака поджелудочной железы на ранних стадиях имеет важное клиническое значение.

Цель. Разработка и применение методики раннего выявления рака поджелудочной железы на основе проведения организационного эксперимента в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Материалы и методы. Организационный эксперимент представлял из себя двухэтапную систему определения и дополнительного обследования пациентов, выделенных в группу риска рака поджелудочной железы. На первом этапе в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи выявляли пациентов «с высоким риском» наличия рака поджелудочной железы, на втором этапе в условиях Федерального центра проводили их направленное обследование с целью подтверждения диагноза с последующим анализом результатов.

Результаты. Всего в период проведения организационного эксперимента с 01.2019 по 12.2023 на первом этапе обследовано 2162 пациента. В группу риска их них выделено 735 человек, из которых диагноз подтвердили у 182

Introduction. Pancreatic cancer has one of the lowest rates of early detection among gastrointestinal tract tumors. In its early stages, the disease is asymptomatic, and at the time of initial presentation, more than half of patients are diagnosed with locally advanced or metastatic disease. The development and implementation of novel approaches for early detection of pancreatic cancer are of significant clinical importance.

Aim. To develop and implement a method for the early detection of pancreatic cancer through an organizational experiment conducted in Saint Petersburg and the Leningrad Region.

Materials and Methods. The organizational experiment comprised a two-stage system for identifying and further examining patients classified as being at high risk for pancreatic cancer. During the first stage, patients at high risk were identified in primary healthcare facilities. During the second stage, targeted diagnostic evaluation was performed at a Federal Center to confirm the diagnosis, followed by analysis of the results.

Results. Between January 2019 and December 2023, 2,162 patients underwent screening during the first stage of the organizational experiment. Of these, 735 individuals were assigned to the risk group, and the diagnosis was confirmed

(24,7 %). Из них 0 стадия заболевания зарегистрирована у 22,5 %, I стадия — у 35,1 %, II стадия — у 33,5 %, III — 6,5 %. У 2,4 % пациентов при обследовании выявлены дистантные изменения, размер первичного очага в поджелудочной железе при этом не превышал 2 см. Благодаря проведенному организационному эксперименту, в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи удалось достоверно расширить охват прикрепленного контингента, а также увеличить доли консультаций врачей-онкологов. На этапе референс-центра удалось увеличить объем высокотехнологичных методов обследования и лечения данной категории больных.

Выводы. Проведенный организационный эксперимент продемонстрировал эффективность предлагаемой методики раннего выявления злокачественных новообразований поджелудочной железы как на этапе первичной медико-санитарной помощи, так и в условиях специализированного центра.

Ключевые слова: поджелудочная железа; рак поджелудочной железы; раннее выявление; группы риска

Для цитирования: Моисеенко В.Е., Кочорова Л.В., Павловский А.В., Попов С.А., Стаценко А.А., Вишняков Н.И., Прядко А.С., Алексеев С.М., Ширшова Н.Ю., Гранов Д.А. Результаты организационного эксперимента раннего выявления рака поджелудочной железы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 914–921.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-2441>

✉ Контакты: Моисеенко Владислав Евгеньевич, tmpr@inbox.ru

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) поджелудочной железы характеризуется поздним выявлением, агрессивным характером течения и одним из самых негативных прогнозов среди онкопатологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Общая пятилетняя выживаемость остается на низком уровне (~10 %), поскольку у более чем половины пациентов заболевание диагностируется на поздней стадии [2]. Как следует из аналитического отчета популяционного регистра ВОЗ GLOBOCAN, ежегодно количество регистрируемых смертей от ЗНО поджелудочной железы в мире эквивалентно количеству диагностированных новых случаев данной патологии [3]. У пациентов с впервые выявленными ранними стадиями ЗНО поджелудочной железы возможно применение комбинированных подходов, включающих многокомпонентную химиотерапию, радикальную операцию, а в некоторых случаях и лучевую терапию, что обуславливает достаточно высокую эффективность лечения и значительно увеличивает продолжительность жизни больных. Однако, учитывая позднюю выявляемость патологии, полноценное современное комбинированное лечение возможно провести менее трети пациентам. Более чем 70 % больных, учитывая крайне позднюю выявляемость, получают симптоматическое и паллиативное лечение, а продолжительность жизни таких пациентов не превышает 12 мес. [4]. Общепринятых подходов к раннему выявлению спорадических форм злокачественных новообра-

in 182 (24.7 %). Among confirmed cases, stage 0 disease was registered in 22.5 %, stage I in 35.1 %, stage II in 33.5 %, and stage III in 6.5 %. Distant metastases were detected in 2.4 % of patients; notably, in these cases the size of the primary pancreatic lesion did not exceed 2 cm. As a result of the organizational experiment, primary healthcare facilities achieved a significant increase in coverage of the target population and in the proportion of oncology consultations. At the referral center, the volume of high-tech diagnostic and treatment modalities for this patient category was expanded.

Conclusion. The organizational experiment demonstrated the effectiveness of the proposed method for early detection of pancreatic cancer both at the level of primary healthcare and in a specialized center.

Keywords: pancreas; pancreatic cancer; early detection; risk groups

For Citation: Vladislav E. Moiseenko, Larisa V. Kochorova, Aleksandr V. Pavlovskii, Sergey A. Popov, Andrew A. Statsenko, Nikolay I. Vishnyakov, Andrey S. Pryadko, Sergey M. Alekseev, Natal'ya Y. Shirshova, Dmitrii A. Granov. Results of an organizational experiment on early detection of pancreatic cancer in Saint Petersburg and the Leningrad region. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 914–921.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-2441>

зований поджелудочной железы не предложено. Разработанные программы скрининга и раннего выявления применимы только при наследуемых неоплазиях поджелудочной железы, которые составляют в популяции крайне незначительный уровень [5]. Существующие методы лабораторной, ультразвуковой и лучевой диагностики не могут быть широко применены в раннем выявлении ввиду недостаточной чувствительности, специфичности и сложностями рутинного применения, а место генетического тестирования при спорадических формах рака поджелудочной железы до конца не определено. В литературе авторами предлагались различные методики и алгоритмы раннего выявления ЗНО поджелудочной железы, однако они не смогли найти широкого применения в практической деятельности, особенно в России. [6]. Учитывая неутешительные статистические данные распространенности и смертности от ЗНО поджелудочной железы, разработка теоретических и прикладных аспектов проблемы раннего выявления данной патологии имеет важное клиническое и социальное значение. Таким образом, целью работы явилось повышение результативности раннего выявления ЗНО поджелудочной железы путем разработки, научного обоснования и внедрения комплекса медико-организационных мер.

Материалы и методы

Поведенный организационный эксперимент представлял из себя двухэтапную систему выявления и дополнительного обследования паци-

ентов, выделенных в группу риска ЗНО поджелудочной железы в медицинских организациях (МО) Санкт-Петербурга (СПб) и Ленинградской области (ЛО) в период с 2019 по 2023 г. Первый этап проведен на этапах МО первичной и специализированной первичной медико-санитарной помощи и заключался в выделении групп риска прикрепленного к МО контингента в возрасте 50 лет и старше. В качестве клинических баз первого этапа организационного эксперимента выбраны МО первичной медико-санитарной помощи (ПМСП): СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 32», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 34», амбулаторно-консультативное отделение (поликлиника) ГБУЗ Ленинградской областной клинической больницы и МО специализированной ПМСП: ЦАОП Петроградского района, ЦАОП г. Кингисеппа, Тихвина, Выборга, Гатчины, пгт. Кузьмоллово. В группу «риска ЗНО поджелудочной железы» относили обратившихся на консультацию или наблюдающихся граждан в возрасте от 50 лет с зарегистрированной декомпенсацией течения сахарного диабета 2 типа (СД2), проявляющейся переводом пациентов на инсулинотерапию ввиду неконтролируемой гипергликемии и/или повышения концентрации гликированного гемоглобина. Также к «группе риска ЗНО поджелудочной железы» относили пациентов с изменением течения хронического панкреатита (ХП) в виде учащения атак обострения, усиления периодичности и интенсивности болевого синдрома, а также с зарегистрированной динамикой нарастания активности амилазы в крови. У данного контингента врачами-консультантами (врачом общей практики, терапевтом, гастроэнтерологом, эндокринологом) проведено обследование на выявление ранних стадий ЗНО поджелудочной железы с учетом особенностей течения, которые были разделены на три группы.

К «клиническим особенностям» относили жалобы больных на потерю массы тела до 10 кг за последние три месяца, хроническую абдоминальную боль, беспокоящую пациентов на протяжении более трех месяцев, жалобы пациентов на аффективные расстройства и стресс за последние 12 мес. Особое внимание уделяли фактам обращения за медицинской помощью по поводу любых жалоб, связанных с нарушением пищеварения за последний год. К группе «анамнестических особенностей» отнесены анамнез злоупотребления алкоголем, курение, а также отягощенный онкологический анамнез, при сборе которого внимание уделяли наличию близких родственников, страдавших ЗНО поджелудочной, предстательной, молочной железы и яичников. К «лабораторным особенностям» относили повышение концентрации онкомаркера СА 19-9 в крови, носительство герминальных мутаций

BRCA1/2, PALB2, CHEK2, NBN и дефицит витамина D3 (BD) в плазме крови. Полученные результаты врачи заносили в «Карту изучения пациента для оценки риска ЗНО поджелудочной железы». Наличие каждой особенности по отдельности оценивали в баллах. Если пациент набирал 5 и более баллов, ситуация расценивалась как высокий риск наличия ЗНО поджелудочной железы и больной направлялся на этап целенаправленного обследования в референс-центр. В качестве референс-центра на втором этапе организационного эксперимента выбран Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова. Основным объемом инструментальных обследований включал в себя повторный контроль онкомаркера СА 19-9 в плазме крови, МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием и эндоскопическое ультразвуковое обследование (ЭНДОУЗИ) [5]. Выбор в пользу МРТ органов брюшной полости обусловлен более высокой специфичностью и чувствительностью данного метода в сравнении с компьютерной томографией при выявлении ЗНО поджелудочной железы на начальных стадиях (размеры узла менее 2 см), а также при проведении дифференциальной диагностики хронического панкреатита и ЗНО. ЭНДОУЗИ проводили всем пациентам, так как данный метод является «золотым стандартом» диагностики неоплазий поджелудочной железы. При выявлении опухоли с целью верификации диагноза выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем эндоскопического исследования (при очагах менее 2 см), при очаге 2 см и более проводили трепан-биопсию под контролем ультразвукового исследования. В случае морфологического подтверждения диагноза, пациента в течение 10 дней направляли на онкологический консилиум для решения вопроса о дальнейшем лечении. В ситуациях, когда при направленном обследовании наличие опухолевого очага не подтверждалось, комплекс обследований повторялся каждые 3 мес. до окончания организационного эксперимента 12.2023. После окончания эксперимента пациенты, находящиеся под динамическим наблюдением в референс-центре, были переведены в МО по месту прикрепления для дальнейшего наблюдения.

Статистический анализ. Статистический анализ характеристик качественных показателей проводили с помощью t-критерия.

Результаты

Всего в период проведения организационного эксперимента с 01.2019 по 12.2023 на первом этапе в группу риска выделено 735 человек. Из них 315 (42,8 %) пациентов были направлены

с диагнозом «декомпенсация течения сахарного диабета 2 типа» и 420 (57,2 %) с диагнозом «хронический панкреатит с частыми рецидивами и хроническим болевым синдромом». В подгруппе больных с диабетом было 213 (67,6 %) мужчин и 102 женщины (32,4 %). Медиана возраста пациентов составила 71 ± 7 лет. В группе лиц с диагнозом «хронический панкреатит с частыми рецидивами и хроническим болевым синдромом» были 291 (69,2 %) мужчина и 129 женщин (30,8 %). Медиана возраста — 79 ± 5 лет. По данным анализа клинических особенностей, регистрировали хроническую абдоминальную боль — у 263 (35,6 %), и снижение массы тела — у 187 (25,4 %) человек, за медицинской помощью по поводу жалоб на нарушение пищеварения за 12 мес. обратились 147 (20 %) пациентов. Аффективные расстройства диагностированы у 64 (8,7 %) пациентов. При оценке анамнестических особенностей курение и злоупотребление алкоголем отмечено у 208 (28,2 %) и 90 (12,2 %) человек соответственно. Наличие близких родственников, страдающих ЗНО поджелудочной, предстательной, молочной железы, а также ЗНО яичников, отметили 64 (8,7 %) человека. При исследовании лабораторных особенностей регистрировали дефицит витамина D — у 251 (34,1 %) человека, повышение онкомаркера СА 19-9 и носительство мутаций BRCA установлены у 16 (2,1 %) и 10 (1,3 %) пациентов соответственно.

В результате проведенного организационного эксперимента в период с 01.2019 по 12.2023 на первом этапе в общую группу риска ЗНО поджелудочной железы выделено 735 человек, из них 123 (16,7 %) — в 2019 г., 87 (11,8 %) — в 2020 г., 121 — (16,4 %) в 2021 г., 188 (25,5 %) — 2022 г., и 216 (29,6 %) — в 2023 г. Снижение количества пациентов в 2020 г. произошло в пандемию COVID-19, когда была изменена работа МО. Прирост числа направленных пациентов в 2022 и 2023 гг. связан с началом активной консультативной деятельностью Центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) СПб и ЛО. Из представленных групп риска в результате оценки клинических, анамнестических и биологических особенностей, 5 и более баллов набрали: в 2019 г. — 67 (54 %), в 2020 г. — 31 (35,6 %), в 2021 г. — 72 (59,5 %), в 2022 г. — 93 (49,4 %), в 2023 г. — 141 (65,2 %) пациент соответственно. Всего за время проведения организационного эксперимента из 735 больных, направленных на дообследование с подозрением на ЗНО поджелудочной железы, диагноз подтвердился у 183 (24,8 %) пациентов. Стоит добавить, что за весь период исследования у 17 пациентов выявлено ЗНО множественных локализаций, из них у девяти больных установлено ЗНО предстательной железы, у пяти — ЗНО

молочной железы, у двух — ЗНО почки, и у одного больного — меланома кожи спины.

Всего в результате проведенного организационного эксперимента диагноз ЗНО поджелудочной железы подтвердили у 183 больных. Из них 0 стадия заболевания зарегистрирована у 47 (25,6 %), I — у 73 (39,8 %), II — у 41 (22,4 %), III — у семи (12 %). У 15 (8,4 %) человек при обследовании выявлены дистантные изменения в печени. Эти пациенты в анализ включены не были, однако стоит отметить, что размер первичного очага в поджелудочной железе при этом не превышал 2 см. У 141 (77 %) пациента опухолевый узел располагался в головке и крючковидном отростке поджелудочной железы, у 26 (14,2 %) — в теле, а у 16 (8,8 %) в хвосте. У трех больных выявлены два опухолевых узла в органе. Выделение опухолей крючковидного отростка целенаправленно отнесено нами в отдельную группу по причине топографо-анатомических особенностей инструментальной семиотики заболевания. Отличительной особенностью опухолей данной локализации является тот факт, что визуализируемое расширение главного панкреатического протока, а также значимая клиническая симптоматика возникают при размерах опухолевого узла более 2 см. Ложноположительные результаты были получены у 15 (8,4 %). На этапе ПМСП и ЦАОП во всех МО удалось достоверно повысить целевой показатель выявляемости ранних стадий ЗНО поджелудочной железы, а также увеличить охват динамическим наблюдением прикрепленного контингента больных с риском ЗНО поджелудочной железы онкологами (табл. 1).

На этапе референс-центра в итоге проведения эксперимента увеличен удельный вес современных лучевых и эндоскопических обследований, направленных на дообследование пациентов, что позволило повысить эффективность работы диагностических отделений. Рост удельного веса ЭНДОУЗИ привел к увеличению доли тонкоигольных аспирационных биопсий с 17 до 88 % в выявлении и дифференциальной диагностике ЗНО поджелудочной железы. Увеличение числа больных с неоплазиями поджелудочной железы способствовало достоверному расширению доли применяемых для дополнительной диагностики и подбора оптимальной химиотерапии иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований (табл. 2).

Следует также отметить интенсификацию работы системы консультаций и экспертных мнений в референс-центре в рамках телемедицины для пациентов ЛО. С 2019 г. количество консультаций по нозологии ЗНО поджелудочной железы в структуре запросов увеличено с 7 до 22 % ($t = 2,7$, $p < 0,05$).

Таблица 1. Оценка результативности организационного эксперимента на этапе ПМСП и ЦАОП (%)

Показатель	Результат, %		p-value
	до проведения эксперимента	после проведения эксперимента	
Прикрепленный контингент (пациенты с риском ЗНО поджелудочной железы), охваченные программами динамического наблюдения врачами-специалистами			
гастроэнтеролог	13 %	5 %	t = 2,8; p = 0,045
терапевт	17 %	10 %	t = 2,1; p = 0,038
врач общей практики	42 %	31 %	t = 2,9; p = 0,041
эндокринолог	15 %	14 %	t = 2,8; p = 0,037
онколог	13 %	58 %	t = 2,3; p = 0,021
Выявляемость ранних стадий ЗНО поджелудочной железы (суммарно)	2 %	11 %	t = 2,1; p = 0,028

Table 1. Evaluation of the effectiveness of the organizational experiment at the stage of primary health care and centralized health care level (%)

Indicator	Result, %		p-value
	Before the experiment	After the experiment	
Target population (patients at risk of pancreatic cancer) covered by specialist dynamic follow-up programs			
Gastroenterologist	13 %	5 %	t = 2.8; p = 0.045
Therapist	17 %	10 %	t = 2.1; p = 0.038
General practitioner	42 %	31 %	t = 2.9; p = 0.041
Endocrinologist	15 %	14 %	t = 2.8; p = 0.037
Oncologist	13 %	58 %	t = 2.3; p = 0.021
Detection rate of early-stage pancreatic cancer (overall)	2 %	11 %	t = 2.1; p = 0.028

Таблица 2. Оценка результативности организационного эксперимента на этапе референс-центра (%)

Показатель	Результат, %		p-value
	до проведения эксперимента	после проведения эксперимента	
Удельный вес МРТ в диагностике ЗНО поджелудочной железы	18	85	t = 2,1; p = 0,045
Удельный вес ЭНДОУЗИ в диагностике ЗНО поджелудочной железы	10	92	t = 2,4; p = 0,034
Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ЭНДОУЗИ в диагностике ЗНО поджелудочной железы	17	88	t = 2,0; p = 0,021
Иммуногистохимическое исследование гистологического материала в диагностике ЗНО поджелудочной железы	12	28	t = 2,5; p = 0,048
Генетическое исследование	2	15	t = 2,4; p = 0,032

Table 2. Evaluation of the effectiveness of the organizational experiment at the reference center stage (%)

Indicator	Result, %		p-value
	Before the experiment	After the experiment	
MRI in the diagnosis of pancreatic cancer	18	85	t = 2.1; p = 0.045
EUS in the diagnosis of pancreatic cancer	10	92	t = 2.4; p = 0.034
EUS-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of pancreatic cancer	17	88	t = 2.0; p = 0.021
Immunohistochemical examination of histological specimens in the diagnosis of pancreatic cancer	12	28	t = 2.5; p = 0.048
Genetic testing	2	15	t = 2.4; p = 0.032

Таблица 3. Удельный вес проводимого лечения в клинике РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова (%)

Показатель	Результат, %		p-value
	до проведения эксперимента	после проведения эксперимента	
Удельный вес неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии	54 %	67 %	t = 3,9; p = 0,045
Gem	75 %	11 %	t = 2,5; p = 0,012
GemOx	69 %	15 %	t = 2,7; p = 0,025
GemNabPac	17 %	34 %	t = 2,1; p = 0,011
Folfirinox	12 %	59 %	t = 2,9; p = 0,044
Удельный вес неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией	12 %	87 %	t = 3,8; p = 0,031
GemOx			
Folfirinox			

Table 3. Proportion of treatments administered at the clinic of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgery named after Academician A.M. Granov (%)

Indicator	Result, %		p-value
	Before the experiment	After the experiment	
Proportion of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy	54 %	67 %	t = 3.9. p = 0.045
Gem	75 %	11 %	t = 2.5; p = 0.012
GemOx	69 %	15 %	t = 2.7; p = 0.025
GemNabPac	17 %	34 %	t = 2.1; p = 0.011
FOLFIRINOX	12 %	59 %	t = 2.9; p = 0.044
Proportion of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy combined with radiotherapy	12 %	87 %	t = 3.8; p = 0.031
GemOx			
FOLFIRINOX			

Благодаря проведенным организационным мероприятиям, с 2019 г. в клинике референс-центра выросли объемы высокотехнологичных комбинированных методов лечения ЗНО поджелудочной железы. Учитывая возрастание числа больных с размерами опухоли до 2 см и удовлетворительным общим статусом, увеличен удельный вес химио- и химиолучевого лечения в неoadъювантном режиме. Достоверно выросла доля применения, в том числе с использованием многокомпонентных схем, химиотерапии (табл. 3).

Обсуждение

В настоящее время методических подходов к созданию и применению клинко-организационных мер по раннему выявлению ЗНО поджелудочной железы в литературе не предложено. Однако на необходимость раннего выявления злокачественных неоплазий поджелудочной железы акцентировано внимание клинических онкологов и организаторов здравоохранения, рассматривающих ее не только как клиническую, но и социально значимую задачу, благополучное решение которой определит возможность улучшить качество жизни и отдаленные результаты лечения пациентов [7, 8]. В настоящее время, несмотря на совершенствование методов диагностики, доля ранних стадий ЗНО поджелудочной железы колеблется от 0,9 до 6 % [6]. В нашем исследовании эта цифра составила 24,7 %, что превышает показатели, продемон-

стрированные в литературе, почти в пять раз. Такую разницу можно объяснить особенностями методологического подхода проведенного организационного эксперимента. В доступных нам литературных источниках внимание авторов в основном уделялось лабораторным маркерам (СА 19-9, метаболомам и т.д.). В исследовании использовался комплекс учета лабораторных, инструментальных показателей и клинических проявлений ранних стадий, что, по нашему мнению, улучшило результаты выявляемости. Предложенные в литературе результаты единичных исследований, посвященных данной проблеме, сводятся, в основном, к поиску новых лабораторных маркеров и совершенствованию существующих инструментальных технологий, что не улучшило результаты выявляемости болезни ввиду сложностей применения в рутинной клинической практике и не нашло применения в практическом здравоохранении [11, 12]. Метаанализ проведенного исследования END-PAC, посвященного раннему выявлению ЗНО поджелудочной железы, продемонстрировал обнадеживающие результаты, однако применение предложенных подходов представляется сомнительным, исходя из доступности и возможности их применения в практическом здравоохранении [13]. Совершенствование путей раннего выявления ЗНО в целом должно проводиться не только в сфере клинической практики, но и найти отражение в организационно-методических, экономических

и эпидемиологических исследованиях. Вместе с тем ряд научных положений раннего выявления ЗНО поджелудочной железы остается недостаточно проработанным: не определен единый подход к формированию групп риска; не урегулированы вопросы в оценке роли клинических, лабораторных, генетических и инструментальных исследований в раннем выявлении sporadического рака поджелудочной железы. На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что на сегодняшний день не было проведено комплексного научного исследования проблемы раннего выявления ЗНО поджелудочной железы. В связи с реализацией приоритетных проектов в сфере здравоохранения, представленная тематика обретает особую актуальность.

Заключение

Проведенный организационный эксперимент продемонстрировал эффективность предлагаемой методики раннего определения ЗНО поджелудочной железы как на этапе первичной медико-санитарной помощи, так и в условиях специализированного центра. В итоге подтверждена эффективность применения комбинированного лечения больных с выявленными в результате проведенного организационного эксперимента ранними стадиями заболевания. Перспективным представляется дальнейшее тиражирование предлагаемой нами методики в других регионах России. Определенный интерес представляет дальнейшее применение алгоритмов раннего выявления ЗНО поджелудочной железы на основании предложенных «особенностей» ранних стадий заболевания путем машинного обучения и использования искусственного интеллекта для совершенствования раннего выявления ЗНО поджелудочной железы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 1964 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, выписка № 01-11/2022 от 24.11.2022). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Radiology and Surgery named after Academician A.M. Granov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract No. 01-11/2022 dated November 24, 2022). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zottl J., Sebesta C.G., Tomosel E., et al. Unraveling the burden of pancreatic cancer in the 21st century: Trends in incidence, mortality, survival, and key contributing factors. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(10): 1607.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17101607>.
2. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., et al. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025; 75(1): 10-45.-URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21871>.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338>.
4. Cipora E., Partyka O., Pajewska M., et al. Treatment costs and social burden of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(6): 1911.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15061911>.
5. Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е., et al. Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. *Злокачественные опухоли*. 2025; 15(3s2): 464-479.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-18> [Kudashkin N.E., Gladkov O.A., Zagaynov V.E., et al. Pancreatic cancer. *Malignant Tumours*. 2025; 15(3s2-1.1): 464-479.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-18> (In Rus)].
6. Clift A.K., Tan P.S., Patone M., et al. Predicting the risk of pancreatic cancer in adults with new-onset diabetes: development and internal-external validation of a clinical risk prediction model. *Br J Cancer*. 2024; 130(12), 1969-1978.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02693-9>.

7. Kawai M., Fukuda A., Otomo R., et al. Early detection of pancreatic cancer by comprehensive serum miRNA sequencing with automated machine learning. *Br J Cancer*. 2024; 131: 1158–1168.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39198617/>.
8. Lin Z., Adeniran E.A., Cai Y., et al. Early detection of pancreatic cancer: current advances and future opportunities. *Biomedicines* 2025; 13, 1733.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13071733>.
9. Hernández-Blanquisset A., Quintero-Carreño V., Martínez-Ávila M.C., et al. Metastatic pancreatic cancer: Where are we? *Oncol Rev*. 2024; 17: 11364.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10830814/>.-DOI: <https://doi.org/10.3389/or.2023.11364>.
10. Osei-Bordom D.C., Serifis N., Brown Z.J., et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Emerging therapeutic strategies. *Surg Oncol*. 2022; 43: 101803.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101803>.
11. Yamada R., Tsuboi J., Murashima Y., et al. Advances in the early diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma and premalignant pancreatic lesions. *Biomedicines*. 2023; 11(6): 1687.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061687>.
12. Montoya Mira J.L., Quentel A., Patel R.K., et al. Early detection of pancreatic cancer by a high-throughput protease-activated nanosensor assay. *Sci Transl Med*. 2025; 17(785).-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adq31110>.
13. Hajibandeh S., Intrator C., Carrington-Windo E., et al. Accuracy of the END-PAC model in predicting the risk of developing pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*. 2023; 11(11): 3040.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11113040>.

Поступила в редакцию / Received / 16.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Владислав Евгеньевич Моисеенко / Vladislav E. Moiseenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5058-8821>.

Лариса Валерьяновна Кочорова / Larisa V. Kochorova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-8602>; eLibrary SPIN: 5332-1103.

Александр Васильевич Павловский / Aleksandr V. Pavlovskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-1329>.

Сергей Александрович Попов / Sergey A. Popov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>; eLibrary SPIN: 2615-8848;

Андрей Анатольевич Стаценко / Andrew A. Statsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2664-4918>; eLibrary SPIN: 5258-5456;

Николай Иванович Вишняков / Nikolay I. Vishnyakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9362-4514>; eLibrary SPIN: 6875-6896;

Андрей Станиславович Прядко / Andrey S. Pryadko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7848-6704>; eLibrary SPIN: 2684-3990;

Сергей Михайлович Алексеев / Sergey M. Alekseev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8689>; eLibrary SPIN: 3358-1422;

Наталья Юрьевна Ширшова / Natal'ya Yu. Shirshova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>.

Дмитрий Анатольевич Гранов / Dmitrii A. Granov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; eLibrary SPIN: 5256-2744.



© А.М. Шестюк¹, А.С. Карпицкий¹, И.Н. Пискунович²

Результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением легочной артерии (Брестская область)

¹Учреждение здравоохранения «Брестская областная клиническая больница», г. Брест, Республика Беларусь
²Учреждение здравоохранения «Брестский областной онкологический диспансер», г. Брест, Республика Беларусь

© Andrei M. Shestiuk¹, Aliaksandr S. Karpitski¹, Igor N. Piskunovich²

Results of Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Involving the Pulmonary Artery (Brest Region)

¹Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Republic of Belarus
²Brest Regional Oncology Dispensary, Brest, Republic of Belarus

Введение. В торакальной хирургии необходимость резекции и реконструкции легочной артерии возникает, в основном, при прорастании ее стенки опухолью легкого или метастатическими лимфатическими узлами, которое регистрируется в 0,28–10 % случаев.

Цель. Провести ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением легочной артерии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 1881 пациента с морфологически установленным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), выявленным с 2021 по 2024 г. в Брестской области, Республика Беларусь. В качестве конечной точки принята трехлетняя общая выживаемость. Оценено влияние критериев, установленных TNM-классификацией (8-я редакция, 2017 г.), и тактики хирургического лечения на продолжительность жизни и общую выживаемость пациентов НМРЛ с инвазией в легочную артерию.

Результаты. Среди 163 (8,6 %) пациентов с НМРЛ с доказанными признаками вовлечения легочной артерии в патологический процесс у 117 (71,7 %) установлены I–III стадии. Продолжительность жизни при IV стадии НМРЛ составила 66 (95 %-ный ДИ: 38–247,5) дней. На наступление неблагоприятного исхода оказывает влияние наличие критерия N3 (HR 12,138; 95 %-ный ДИ: 1,081–123,200, $p = 0,041$). У пациентов с НМРЛ, которым было проведено хирургическое вмешательство при поражении легочной артерии (исключая пациентов с критериями M1 и N3), общая трехлетняя выживаемость составила $56,2 \pm 7,59$ % ($\logrank$ test $p = 0,9630$ критерий χ^2 равен 0,2842). Трехлетняя общая выживаемость у пациентов вне зависимости от вида выполненного радикального оперативного вмешательства в 13,9 раза выше ($p < 0,0001$), чем у лиц, в плане лечения которых отсутствует применение хирургического метода ($4,03 \pm 2,78$ %). Шансы развития неблагоприятного исхода после выполнения пациентам органосохранных вмешательств в 1,61 раза ниже в сравнении с перенесенной пневмонэктомией (Harrell's C-index равен 0,629, 95 %-ный ДИ: 0,544–0,714).

Выводы. Наличие отдаленных органных и лимфогенных метастазов у пациентов с НМРЛ при инвазии опухоли в легочную артерию оказывает отрицательное влияние на отдаленные результаты лечения. Радикальное хирургическое лечение улучшает результаты общей выживаемости,

Introduction. In thoracic surgery, the need for pulmonary artery resection and reconstruction arises primarily when the arterial wall is invaded by a lung tumor or metastatic lymph nodes, which occurs in 0.28–10 % of cases.

Aim. To conduct a retrospective analysis of the treatment outcomes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) involving the pulmonary artery.

Materials and Methods. A retrospective analysis was conducted of 1,881 patients with morphologically confirmed NSCLC diagnosed between 2021 and 2024 in the Brest region of the Republic of Belarus. The primary endpoint was 3-year overall survival. The impact of TNM classification criteria (8th edition, 2017) and surgical treatment strategy on life expectancy and overall survival was assessed in NSCLC patients with pulmonary artery invasion.

Results. Among 163 (8.6 %) patients with NSCLC and evidence of pulmonary artery involvement, 117 (71.7 %) had stage I–III disease. Life expectancy in patients with stage IV NSCLC was 66 days (95 % CI: 38–247.5). The presence of the N3 criterion (HR 12.138; 95 % CI: 1.081–123.200, $p = 0.041$) contributed to an unfavorable outcome. In patients with NSCLC who underwent surgery for pulmonary artery involvement (excluding those with M1 and N3 criteria), the 3-year overall survival rate was 56.2 ± 7.59 % ($\log$ -rank test $p = 0.9630$; $\chi^2 = 0.2842$). Regardless of the type of radical surgery performed, the 3-year overall survival rate was 13.9 times higher ($p < 0.0001$) than in patients whose treatment plan did not include surgery (4.03 ± 2.78 %). The chances of an unfavorable outcome following organ-sparing interventions were 1.61 times lower compared with pneumonectomy (Harrell's C-index = 0.629; 95 % CI: 0.544–0.714).

Conclusion. The presence of distant organ and lymph node metastases in patients with NSCLC and tumor invasion into the pulmonary artery negatively affects long-term treatment outcomes. Radical surgical treatment improves overall survival; however, regardless of tumor size and the pattern of lung

при этом, вне зависимости от размеров опухоли и характера поражения лимфатических узлов легкого и средостения, преимущество должно отдаваться выполнению органосохранных вмешательств.

Ключевые слова: рак легкого; легочная артерия; общая выживаемость

Для цитирования: Шестюк А.М., Карпицкий А.С., Пискунович И.Н. Результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением легочной артерии (Брестская область). *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 922-929.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2617

✉ Контакты: Шестюк Андрей Михайлович, shestuk@gmail.com

and mediastinal lymph node involvement, preference should be given to organ-sparing interventions.

Keywords: lung cancer; pulmonary artery; overall survival

For Citation: Andrei M. Shestiu, Aliaksandr S. Karpitski, Igor N. Piskunovich. Results of treatment of patients with non-small cell lung cancer involving the pulmonary artery (Brest Region). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 922-929.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2617

Введение

Борьба с онкологическими заболеваниями, поражающими бронхи и легкие, остается одним из ключевых и наиболее трудных вызовов для современной медицины [1]. Согласно результатам Глобального эпидемиологического исследования рака в 2020 г., рак легких (РЛ) занимает второе место по заболеваемости среди злокачественных новообразований и при этом имеет высокую долю смертей, которая составляет около 18 % всех случаев, связанных с РЛ [2]. Значительная доля обнаруженных случаев РЛ приходится на поздние стадии: примерно у 75 % пациентов заболевание диагностируется в III или IV стадиях [1, 3].

В торакальной хирургии необходимость резекции и реконструкции легочной артерии возникает, в основном, при прорастании ее стенки опухолью легкого или метастатическими лимфоузлами. Реже такие действия предпринимаются для устранения аневризмы или в случае травматического повреждения артерии во время самой операции [4, 5]. В литературных источниках указывается, что показания к реконструкции легочной артерии при резекциях легких возникают у 0,28–10 % случаев [3, 5–7].

Цель исследования — провести ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с поражением легочной артерии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 2365 случаев лечения пациентов с РЛ, выявленных с 2021 по 2024 г. в Брестской области Республики Беларусь. Среднестатистически в онкологической сети региона ежегодно регистрируется 591 случай РЛ (527 — в 2021 г., 644 — в 2022 г., 638 — в 2023 г., 556 — в 2024 г.). Уровень заболеваемости населения РЛ в Брестской области за этот период составил 45,4_{0/0000}.

Среди заболевших РЛ за этот период было пролечено 1868 (78,9 %) лиц мужского и 497 (21,1 %) женского пола. Максимальные уровни заболеваемости РЛ (на оба пола) в целом наблю-

дались в возрастной группе от 65 до 69 лет и также 70 лет и старше (20,6 и 19,9 на 100 тыс. населения соответствующего возраста).

Среди заболевших пациентов с РЛ, выявленных в Брестской области, отношение смертности к заболеваемости в 2021 г. составило 72,5 %, в 2024 г. — 71 % от числа впервые поставленных на учет. За анализируемый период в I стадии заболевания выявлено 448 человек (18,9 %), II — 283 (11,9 %), III — 798 (33,7 %), IV — 754 (35,5 %). Таким образом, при первичной регистрации случаев РЛ запущенные формы заболевания, которыми являются III и IV стадии, выявлены у 69,2 % пациентов.

В период с 2021 по 2024 гг. среди впервые выявленных пациентов с РЛ радикально прооперировано 614 пациентов (25,9 %), которым выполнены такие оперативные вмешательства, как лобэктомия — у 504 (82,1 %) человек, у 38 — билобэктомия (7,1 %), у 72 — пневмонэктомия (10,8 %).

Морфологическая верификация РЛ достигнута в 2007 из 2365 случаев (84,8 %). Гистологические типы опухолей были представлены плоскоклеточным раком — у 1368 (68,1 %), аденокарциномой — у 499 (24,8 %), мелкоклеточным раком — у 126 (6,4 %), другими формами злокачественных неоплазий — у 14 (0,7 %) человек.

Дизайн исследования основан на анализе результатов лечения 1881 пациента с установленным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), среди которых выделена группа с онкологическим поражением легочной артерии. Изучаемые различия анализируемых признаков проведены на основании установленных TNM классификацией (8-я редакция, 2017 г.) таких критериев, как «Т», «N», «M» и стадия заболевания. Проведено пошаговое исключение факторов, влияющих на отдаленные результаты онкологического заболевания.

Сведения об онкологических больных с РЛ систематизированы в базе данных Microsoft Excel. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.9.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Полученные данные подвергались статистической

обработке. Выживаемость была рассчитана методом Каплана — Мейера. Статистическая значимость различий выживаемости определялась по логранговому критерию. Для учета влияния различных факторов применялась одно- и многофакторная регрессия Кокса. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В анализируемой группе из 1881 пациента с верифицированным диагнозом НМРЛ у 163 (8,6 %) было установлено вовлечение в опухолевый процесс легочной артерии (ЛА). Диагноз установлен на основании объективных инструментальных данных (рентгенокомпьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии), интраоперационном и послеоперационном гистологическом исследовании опухолевого сегмента, указывающих на вовлечение в злокачественный процесс внутри- и внелегочных магистральных отрезков ЛА.

Среди 163 пациентов НМРЛ с доказанными признаками вовлечения легочной артерии в патологический процесс у 117 (71,7 %) установлена I–III стадии (табл. 1). Из них было 115 (98,3 %) мужчин и две (1,7 %) женщины, средний возраст которых составил $64,3 \pm 7,2$ года.

У подавляющего большинства пациентов с I–III стадиями НМРЛ верифицирована плоскоклеточная форма опухоли — у 103 (88 %), аденокарцинома легких — у 12 (10,3 %) человек. Прочие морфологические формы (крупноклеточный, аденокистозный рак) являются относительно редкими и были представлены единичными случаями (1,7 %).

В большей части случаев у пациентов с I–III стадиями НМРЛ опухоль локализовалась в верхних долях легких — у 78 (66,7 %), с преимущественным поражением левого легкого — у 70 (59,9 %), и центральным расположением опухоли — у 103 (88 %) человек. Почти половина пациентов (53 из 125, или 45,3 %) перенесли операции, проведенные по унифицированной методике в различных вариантах лобэктомий и пневмонэктомий, в том числе с элементами ангиопластики.

При анализе объема резекции легкого у пациентов I–III стадии с поражением легочной артерии (ЛА) отмечено, что частота удаления всего легкого (пневмонэктомия) составила 47,1 % (25 случаев), а удаление доли (лобэктомия) — 52,9 % (28 случаев).

У остальных 46 (28,3 %) пациентов НМРЛ исследуемой группы выявлены отдаленные метастазы, и радикальные хирургические методы лечения им показаны не были. Медиана продол-

жительности жизни при IV стадии НМРЛ составила 66 (95 %-ный ДИ: 38–247,5) дней, что указывает на абсолютное неблагоприятное влияние наличия отдаленных метастазов (критерий M1) на течение и исход заболевания.

Изучение отдаленных результатов лечения пациентов с НМРЛ I–III стадии с вовлечением ЛА в патологический процесс показало, что медиана продолжительности жизни составила 377 (95 % ДИ: 110–750) дней. Расчет общей выживаемости (ОВ) показал, что трехлетний уровень данного показателя среди пациентов при выполнении оперативного вмешательства достигает 42 %. Кроме того, показатель в 6,14 раза выше, чем в исходах лечения пациентов за три года без проведения хирургического вмешательства.

При оценке влияния факторов на ОВ по методу регрессии Кокса выявлено, что при однофакторном (HR 0,171; 95 %-ный ДИ: 0,111–0,303, $p < 0,001$) и многофакторном анализе (HR 0,265; 95 %-ный ДИ: 0,149–0,532, $p < 0,001$) статистически значимым предиктором увеличения выживаемости при лечении НМРЛ при инвазии в ЛА у пациентов с I–III стадиями заболевания было выполнение радикальных оперативных вмешательств, которые уменьшают шансы летального исхода в 5,52 раза (табл. 2).

При однофакторном анализе с помощью метода регрессии Кокса отмечено, что среди пациентов НМРЛ в I–III стадиях с инвазией в ЛА статистически значимое влияние на увеличение шансов (в 12,1 раза) более раннего наступления неблагоприятного исхода оказывает наличие критерия N3 (HR 12,138; 95 % ДИ: 1,081–123,200, $p = 0,041$).

Таким образом, независимыми факторами, которые однозначно отрицательно влияют на исходы течения заболевания пациентов с НМРЛ с поражением ЛА вне зависимости от тактики лечения, являются наличие отдаленных метастазов (критерий M1) и метастазов в контралатеральных лимфатических узлах средостения, контралатеральных корневых, ипсилатеральных или контралатеральных прескаленных или надключичных лимфатических узлах (критерий N3).

Для дальнейшей оценки факторов, влияющих на исход заболевания, в анализируемую группу вошли результаты лечения 101 пациента с НМРЛ при вовлечении ЛА в патологический процесс с исключением лиц с критерием M1 и N3, что соответствовало I, II, IIIA, части IIIB стадии болезни.

Отмечено, что средняя продолжительность жизни среди всех пациентов с НМРЛ при вовлечении ЛА в опухолевый процесс с исключением лиц с критерием M1 и N3 в I стадии заболевания составила $963,7 \pm 100,7$ дня (32,1 мес.;

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с НМРЛ с вовлечением в опухолевый процесс легочной артерии

Показатель	I–IV стадии заболевания	I–III стадии заболевания	IV стадия заболевания
Всего (%)	163 (100 %)	117 (71,7 %)	46 (28,3 %)
Возраст, М ± SD, лет	64,6 ± 7,3	64,3 ± 7,2	65,4 ± 7,8
Пол			
Мужской	158 (96,9 %)	115 (98,3 %)	43 (93,4 %)
Женский	5 (3,1 %)	2 (1,7 %)	3 (6,6 %)
Сторона поражения			
Правая	73 (44,8 %)	47 (40,1 %)	26 (56,5 %)
Левая	90 (55,2 %)	70 (59,9 %)	20 (43,5 %)
Анатомические части			
Главный бронх	39 (24 %)	18 (15,4 %)	21 (45,7 %)
Верхняя доля	98 (60,1 %)	78 (66,7 %)	20 (43,4 %)
Средняя и нижняя доля	26 (15,9 %)	21 (17,9 %)	5 (10,9 %)
Локализация опухоли в легком			
центральная	145 (88,9 %)	103 (88,0 %)	42 (91,3 %)
периферическая	18 (11,1 %)	14 (12,0 %)	4 (8,7 %)
Морфологическая верификация опухоли			
плоскоклеточный	139 (85,3 %)	103 (88,0 %)	36 (78,2 %)
аденоклеточный	18 (11,0 %)	12 (10,3 %)	6 (13,0 %)
другие	6 (3,7 %)	2 (1,7 %)	4 (8,8 %)
Клиническая классификация TNM			
критерий Т — первичная опухоль			
T1a	2 (1,2 %)	1 (0,8 %)	1 (2,2 %)
T1b	1 (0,6 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)
T1c	2 (1,2 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)
T2a	5 (3,0 %)	5 (4,2 %)	0 (0,0 %)
T2b	11 (6,8 %)	10 (8,4 %)	1 (2,2 %)
T3	65 (39,9 %)	41 (35,0 %)	24 (52,2 %)
T4	77 (47,3 %)	59 (49,2 %)	18 (43,4 %)
критерий N			
N0	12 (7,4 %)	10 (8,5 %)	2 (4,4 %)
N1	37 (22,7 %)	35 (29,9 %)	2 (4,4 %)
N2	97 (59,5 %)	62 (53,2 %)	35 (76,1 %)
N3	17 (10,4 %)	10 (8,4 %)	7 (15,1 %)
критерий M			
M0	117 (69,6 %)	117 (100,0 %)	0 (0,0 %)
M1	46 (30,4 %)	0 (0,0 %)	46 (100 %)
Получил химиолучевое лечение			
Да	113 (69,3 %)	80 (68,4 %)	33 (71,8 %)
Нет	50 (30,7 %)	37 (31,6 %)	13 (28,2 %)
Выполнена радикальная операция			
да	53 (32,5 %)	53 (45,3 %)	0 (0,0 %)
нет	110 (67,5 %)	64 (54,7 %)	46 (100 %)
Продолжительность жизни, дни	228 (95 % ДИ: 59,35–611,75)	377 (95 % ДИ: 110–750)	66 (95 % ДИ: 38–247,5)
Стадии заболевания			
IA	2 (1,2 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)
IB	2 (1,2 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)
IIA	2 (1,2 %)	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)
IIB	10 (6,1 %)	10 (8,4 %)	0 (0,0 %)
IIIA	43 (26,4 %)	43 (36,8 %)	0 (0,0 %)
IIIB	44 (27,0 %)	44 (37,8 %)	0 (0,0 %)
IIIC	14 (8,7 %)	14 (12,2 %)	0 (0,0 %)
IV	46 (28,2 %)	0 (0,0 %)	46(100,0 %)

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with NSCLC involving the pulmonary artery

Characteristic	Stages I–IV	Stages I–III	Stage IV
Total, n (%)	163 (100 %)	117 (71.7 %)	46 (28.3 %)
Age, M ± SD, years.	64.6 ± 7.3	64.3 ± 7.2	65.4 ± 7.8
Sex			
Male	158 (96.9 %)	115 (98.3 %)	43 (93.4 %)
Female	5 (3.1 %)	2 (1.7 %)	3 (6.6 %)
Side of involvement			
Right	73 (44.8 %)	47 (40.1 %)	26 (56.5 %)
Left	90 (55.2 %)	70 (59.9 %)	20 (43.5 %)
Anatomical site			
Main bronchus	39 (24 %)	18 (15.4 %)	21 (45.7 %)
Upper lobe	98 (60.1 %)	78 (66.7 %)	20 (43.4 %)
Middle and lower lobe	26 (15.9 %)	21 (17.9 %)	5 (10.9 %)
Tumor location in the lung			
Central	145 (88.9 %)	103 (88.0 %)	42 (91.3 %)
Peripheral	18 (11.1 %)	14 (12.0 %)	4 (8.7 %)
Histological type			
Squamous cell carcinoma	139 (85.3 %)	103 (88.0 %)	36 (78.2 %)
Adenocarcinoma	18 (11.0 %)	12 (10.3 %)	6 (13.0 %)
Other	6 (3.7 %)	2 (1.7 %)	4 (8.8 %)
Clinical TNM classification			
T category — primary tumor			
T1a	2 (1.2 %)	1 (0.8 %)	1 (2.2 %)
T1b	1 (0.6 %)	1 (0.8 %)	0 (0.0 %)
T1c	2 (1.2 %)	2 (1.6 %)	0 (0.0 %)
T2a	5 (3.0 %)	5 (4.2 %)	0 (0.0 %)
T2b	11(6.8 %)	10 (8.4 %)	1 (2.2 %)
T3	65 (39.9 %)	41 (35.0 %)	24 (52.2 %)
T4	77 (47.3 %)	59 (49.2 %)	18 (43.4 %)
N category			
N0	12 (7.4 %)	10 (8.5 %)	2 (4.4 %)
N1	37 (22.7 %)	35 (29.9 %)	2 (4.4 %)
N2	97 (59.5 %)	62 (53.2 %)	35 (76.1 %)
N3	17 (10.4 %)	10 (8.4 %)	7 (15.1 %)
M category			
M0	117(69.6 %)	117 (100.0 %)	0 (0.0 %)
M1	46(30.4 %)	0 (0.0 %)	46 (100 %)
Received chemoradiotherapy			
Yes	113 (69.3 %)	80 (68.4 %)	33 (71.8 %)
No	50 (30.7 %)	37 (31.6 %)	13 (28.2 %)
Underwent radical surgery			
Yes	53 (32.5 %)	53 (45.3 %)	0 (0.0 %)
No	110 (67.5 %)	64 (54.7 %)	46 (100 %)
Survival, days	228 (95 % CI: 59.35–611.75)	377 (95 % CI: 110–750)	66 (95 % CI: 38–247.5)
Disease stage			
IA	2 (1.2 %)	2 (1.6 %)	0 (0.0 %)
IB	2 (1.2 %)	2 (1.6 %)	0 (0.0 %)
IIA	2 (1.2 %)	2 (1.6 %)	0 (0.0 %)
IIB	10 (6.1 %)	10 (8.4 %)	0 (0.0 %)
IIIA	43 (26.4 %)	43 (36.8 %)	0 (0.0 %)
IIIB	44 (27.0 %)	44 (37.8 %)	0 (0.0 %)
IIIC	14 (8.7 %)	14 (12.2 %)	0 (0.0 %)
IV	46 (28.2 %)	0 (0.0 %)	46 (100.0 %)

Таблица 2. Результат проведения однофакторного и многофакторного анализа у пациентов с РЛ при вовлечении ЛА

Фактор риска	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR; 95 %-ный ДИ	p	HR; 95 %-ный ДИ	p
Критерий T2	0,877; 0,174–4,648	0,900	0,869; 0,272–2,467	0,721
Критерий T3	0,654; 0,140–3,449	0,635	0,635; 0,209–1,754	0,325
Критерий T4	2,229; 0,479–10,841	0,327	1,872; 0,626–5,358	0,289
Критерий N1	1,275; 0,486–3,244	0,659	1,417; 0,556–3,666	0,464
Критерий N2	1,540; 0,571–4,156	0,364	1,763; 0,709–5,436	0,184
Критерий N3	12,138; 1,081–123,200	0,041	7,435; 0,711–78,551	0,091
Выполнение операций	0,171; 0,109–0,300	< 0,001	0,265; 0,146–0,562	< 0,001

Table 2. Results of univariate and multivariate analyses in patients with lung cancer involving the pulmonary artery

Risk factor	Univariate analysis		Multi-factor analysis	
	HR; 95 % CI	p	HR; 95 % CI	p
T2	0.877; 0.174–4.648	0.900	0.869; 0.272–2.467	0.721
T3	0.654; 0.140–3.449	0.635	0.635; 0.209–1.754	0.325
T4	2.229; 0.479–10.841	0.327	1.872; 0.626–5.358	0.289
N1	1.275; 0.486–3.244	0.659	1.417; 0.556–3.666	0.464
N2	1.540; 0.571–4.156	0.364	1.763; 0.709–5.436	0.184
N3	12.138; 1.081–123.200	0.041	7.435; 0.711–78.551	0.091
Surgery	0.171; 0.109–0.300	< 0.001	0.265; 0.146–0.562	< 0.001

Таблица 3. Параметры итогового уравнения модели пропорциональных рисков Кокса для ОВ, полученного методом пошагового исключения переменных

Показатель	b	SE	Wald	P	Exp(b)	95 %-ный ДИ
Органосохраняющие вмешательства	0,6182	1,0486	0,3476	0,5555	1,8556	0,2376–14,4885
Пневмонэктомия	1,3594	1,0781	1,5897	0,2074	3,8937	0,4706–32,2171

Table 3. Parameters of the final Cox proportional hazards model for overall survival obtained by stepwise variable elimination

Variable	b	SE	Wald	p	Exp(b)	95 % CI
Organ-sparing surgery	0.6182	1.0486	0.3476	0.5555	1.8556	0.2376–14.4885
Pneumonectomy	1.3594	1.0781	1.5897	0.2074	3.8937	0.4706–32.2171

95 %-ный ДИ: 766,4–1161 день), II стадии — $784,6 \pm 127$ дней (21,8 мес.; 95 % ДИ: 535,7–1033,5 дня), IIIA стадии — $654 \pm 196,5$ дня (21,8 мес.; 95 % ДИ: 378–2356 дней), части IIIB стадии (без N3) — $385,3 \pm 47,6$ дня (12,8 мес.; 95 % ДИ: 292–478,7 дня). Различия в ОВ между группами статистически значимы (Logrank test $p = 0,0003$ критерий χ^2 равен 19,1251).

По полученным данным, трехлетняя ОВ в общей группе пациентов с IIIB (без N3) стадией находится на самом низком уровне и составляет 11 %; в то же время при первой стадии регистрируется на уровне 75 %, второй — 37 %, IIIA — 50 % случаев (Logrank test $p = 0,0003$ критерий χ^2 равен 19,1251).

Однако при анализе трехлетней ОВ пациентов с НМРЛ в случае выполнения хирургического вмешательства при вовлечении в патологический процесс ЛА (при исключении лиц с критерием M1 и N3) установлены сходные показатели (Logrank test $p = 0,9630$ критерий χ^2 равен 0,2842). Так, при I стадии заболевания при выполнении хирургического пособия средняя продолжительность жизни составила $963,7 \pm 100,7$ дня (32,1 мес.; 95 %-ный ДИ: 766,4–1161 день), II стадии — $840,8 \pm 107,6$ дня (21,8 мес.; 95 %-ный ДИ: 629,9–1051,7 дня), IIIA стадии — $817,8 \pm 143,3$ дня (27,2 мес.; 95 % ДИ: 536,8–1098,8 дня), части IIIB (без N3) стадии — $809,1 \pm 68,125$ дня (26,9 мес.; 95 % ДИ: 715,6–982,7 дня).

Таким образом, установлено, что выполнение любого вида радикального хирургического вмешательства у пациентов с установленным НМРЛ при вовлечении в патологический процесс отрезков ЛА в I–IIA и части IIIB (без N3) стадии улучшает долговременные результаты лечения и выживаемость, а трехлетняя ОВ составляет $56,2 \pm 7,59$ %.

Оперативные вмешательства, которые, как установлено ранее, входят в факторы, статистически значимо влияющие на ОВ, выполнены 53 (52,5 %) пациентам с НМРЛ с поражением ЛА в I, II, IIA, части IIIB (без N3) стадиях. Указанные операции были представлены как органосохранными вмешательствами (лобэктомией в различных модификациях), так и пневмонэктомиями.

Учитывая основное условие применимости регрессионной модели Кокса — пропорциональность рисков, а также выявленную зависимость риска смерти в послеоперационном периоде от факта выполнения оперативного вмешательства, многофакторный анализ влияния выполнения оперативного вмешательства на ОВ проводился без учета послеоперационных летальных случаев (табл. 3).

Как видно из табл. 3, отсутствует статистическая разница между тем, какой из проведенных видов оперативного вмешательства, органосохранный или пневмонэктомия, влияет на развитие неблагоприятного исхода в будущем. Тем не менее, по результатам анализа установлено, что шансы развития неблагоприятного исхода после выполнения пациентам органосохранных вмешательств в 1,61 раза ниже в сравнении с перенесенной пневмонэктомией. Представленная модель имеет промежуточную прогностическую значимость (Harrell's C-index равен 0,629, 95 %-ный ДИ: 0,544–0,714).

Обсуждение

Считается, что ранняя диагностика и хирургическое лечение РЛ — лучшие современные методы оптимизации долгосрочной выживаемости [8].

Прогресс в выполнении операций с элементами сосудистых реконструкций, развитие анестезиологического обеспечения расширяют показания к выполнению комбинированных резекций легкого с применением ангиопластики. По мере накопления опыта, совершенствования алгоритмов периоперационного ведения пациентов и повышения качества анестезиологической поддержки, удалось увеличить безопасность лечения и снизить послеоперационную летальность [3].

В наших наблюдениях медиана ОВ у пациентов с инвазией опухоли в ЛА после радикаль-

ного хирургического лечения в 13,9 раза выше ($p < 0,0001$), чем у лиц, в плане лечения которых отсутствует применение хирургического метода ($4,03 \pm 2,78$ %), а средняя продолжительность жизни практически не отличалась вне зависимости от стадии заболевания при отсутствии отделенных органов либо лимфогенных метастазов.

Поражение легочной артерии у пациентов с РЛ часто вынуждает прибегать к удалению органа или полностью отказываться от хирургического лечения из-за недостаточного запаса дыхательной функции у больного. Преимущества выполнения органосохранных операций включают сохранение легочной паренхимы и радикальное улучшение качества жизни оперируемых. В ситуации, когда имеется исходное снижение легочной функции или высока вероятность осложнений, выполнение органосохранных резекций легких демонстрирует большую приемлемость для клинического применения [9, 10]. Кроме того, долгосрочные затраты на восстановление и социальную поддержку людей, перенесших удаление всего легкого, значительно превышают аналогичные расходы после ангиобронхопластических лобэктомий [8].

Заключение

1. Анализ исходов лечения пациентов с НМРЛ в сочетании с вовлечением в патологический процесс легочной артерии показал влияние на отдаленные результаты наличия отдаленных органов и лимфогенных метастазов (наличие критериев M1 и N3 согласно 8-й редакции TNM-классификации, 2017 г.).

2. Радикальное хирургическое лечение пациентов с НМРЛ с инвазией опухоли в легочную артерию улучшает результаты общей выживаемости, при этом, вне зависимости от размеров опухоли и характера поражения лимфатических узлов легкого и средостения, преимущество должно отдаваться выполнению органосохранных вмешательств.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локально-этическим комитетом.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). This type of study does not require approval by a local ethics committee.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Шестюк А.М. — разработка дизайна исследования, идея публикации, обработка материала, статистическая обработка данных исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Карпицкий А.С. — написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Пискунович И.Н. — сбор материала исследования проведение, техническое редактирование, оформление библиографии.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

Shestiuk A.M.: Study design, publication concept, data processing, drafting of the manuscript, data analysis and interpretation. Karpitski A.S.: Drafting of the manuscript, data analysis and interpretation.

Piskunovich I.N.: Data collection, technical editing, bibliography preparation.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жарков В.В. Еськов С.А., Ашуркевич Д.В. Радикальное лечение местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого с поражением медиастинальных лимфоузлов. *Онкологический журнал*. 2016; 3(39): 21-30.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28771084>. [Zharkov V.V., Yeskov S.A., Ashurkevich D.V. Radical treatment of locally-advanced IIIB (T4N2) stage non-small cell lung cancer. *Oncological Journal*. 2016; 3 (39): 21-30.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28771084> (In Rus)].
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics. 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338>.
3. Ергян С.М., Левченко Е.В., Барчук А.С. Комбинированные оперативные вмешательства при раке легкого с инвазией крупных сосудов и предсердия. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2010; 171(1): 97-101.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kombinirovannye-operativnye-vmeshatelstva-pri-rake-lyogkogo-s-invaziey-krupnyh-sosudov-i-predserdiya>. [Ergnyan S.M., Levchenko E.V., Barchuk A.S. Combined surgical interventions for lung cancer with invasion of great vessels and left atrium. *Vestnik Chirurgii named I.I. Grekov*. 2010; 171(1): 97-101.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kombinirovannye-operativnye-vmeshatelstva-pri-rake-lyogkogo-s-invaziey-krupnyh-sosudov-i-predserdiya> (In Rus)].
4. Qian Q., Subbian S.K., Kofidis T. Total pulmonary artery replacement with an Avalus-Gelweave conduit in a patient with giant pulmonary artery aneurysm with pulmonary regurgitation. *J Card Surg*. John Wiley & Sons, Ltd. 2020; 35(5): 1122-1124.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jocs.14517>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176359>.
5. Watanabe I., Hattori A., Fukui M., et al. Pulmonary artery reconstruction for non-small cell lung cancer: Surgical management and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022; 164(4): 1200-1207.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.01.017>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35219513>.
6. Nguyen A., Solovei L., Marty-Ané C., et al. Arterial sleeve lobectomy: Does pulmonary artery reconstruction type impact lung function? *Cancers* (Basel). 2023; 15(20): 4971.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15204971>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37894338>.
7. Vannucci J., Matricardi A., Potenza R., et al. Lobectomy with angioplasty: which is the best technique for pulmonary artery reconstruction? *J Thorac Dis*. 2018; 10(16): 1892-1898.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.174>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026976>.
8. Ferguson M.K., Lehman A.G. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76(6): 1782-1788.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(03\)01243-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(03)01243-8).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667584>.
9. Berthet J.P., Boada M., Paradela M., et al. Pulmonary sleeve resection in locally advanced lung cancer using cryopreserved allograft for pulmonary artery replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146(5): 1191-1197.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.07.003>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23953718>.
10. Balduyck B., Hendriks J., Lauwers P., Van Schil P. Quality of life after lung cancer surgery: a prospective pilot study comparing bronchial sleeve lobectomy with pneumonectomy. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(6): 604-608.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318170fca4>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18520798>.

Поступила в редакцию / Received / 19.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Андрей Михайлович Шестюк / Andrei M. Shestiuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-5773>; eLibrary SPIN: 1348-4549.

Александр Сергеевич Карпицкий / Aliaksandr S. Karpitski / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8205-8959>; Author ID: 338964.

Игорь Николаевич Пискунович / Igor N. Piskunovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-4521-4051>.





© М.П. Постолов^{1,2}, В.О. Деревянченко^{1,2}, О.В. Сучилина², С.И. Панин¹

Опыт хирургического лечения миелолипомы промежуточного бронха: клинический случай и обзор литературы

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград, Российская Федерация

© Mikail P. Postolov^{1,2}, Vitalii O. Derevianchenko^{1,2}, Olga V. Suchilina², Stanislav I. Panin¹

Surgical Management of Myelolipoma in the Intermediate Bronchus: A Case Report and Literature Review

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, the Russian Federation

²Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, the Russian Federation

Введение. Внеренальная миелолипома является редкой опухолью, а ее эндобронхиальное расположение считается казуистическим. В свободном доступе встречаются лишь единичные публикации, посвященные лечению данных патологий.

Описание клинического случая. Настоящее наблюдение о лечении 55-летнего пациента, которому по поводу 15-миллиметрового образования, расположенного в промежуточном бронхе и вызывающего обструктивную абсцедирующую пневмонию средней и нижней долей правого легкого, выполнена нижняя билобэктомия справа. Пациент выписан на восьмые сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Этим сообщением мы намерены расширить ограниченные сведения о течении и возможных вариантах лечения такого редкого заболевания, как эндобронхиальная миелолипома.

Ключевые слова: внеренальная миелолипома; миелолипома бронха; билобэктомия; резекция легкого

Для цитирования: Постолов М.П., Деревянченко В.О., Сучилина О.В., Панин С.И. Опыт хирургического лечения миелолипомы промежуточного бронха: клинический случай и обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 930–936. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2463>

Introduction. Extrarenal myelolipoma is a rare tumor, and an endobronchial location is exceptionally uncommon, with only a few case reports in the literature detailing its management.

Case Description. This report describes a 55-year-old male patient who underwent a right lower bilobectomy due to a 15-mm lesion in the intermediate bronchus, causing obstructive abscessed pneumonia in the middle and lower lobes of the right lung. The patient was discharged on postoperative day 8 in satisfactory condition.

Conclusion. This case report contributes to the limited literature on the clinical course and treatment options for endobronchial myelolipoma, a rare pathological entity.

Keywords: extrarenal myelolipoma; bronchial myelolipoma; bilobectomy; lung resection

For Citation: Mikail P. Postolov, Vitalii O. Derevianchenko, Olga V. Suchilina, Stanislav I. Panin. Surgical management of myelolipoma in the intermediate bronchus: A case report and literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 930–936. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2463>

✉ Контакты: Постолов Михаил Петрович, 1postolov1@mail.ru

Введение

Миелолипома — редкая доброкачественная опухоль, состоящая из зрелой жировой ткани и кроветворной ткани костного мозга и обычно обнаруживаемая в надпочечниках [1]. Большинство миелолипом надпочечников диагностируется случайно при аутопсии или после операций по поводу неверифицированных опухолей надпочечников [2, 3]. Хотя точный патогенез миелолипомы надпочечников неизвестен, повышенный уровень адренокортикотропного гормо-

на (АКТГ) и длительная стимуляция АКТГ (например, врожденная гиперплазия надпочечников и болезнь Кушинга), вероятно, играют важную роль в развитии этих опухолей [4, 5, 6]. Внеренальные миелолипомы встречаются реже и составляют всего 15 % миелолипом, из которых 3 % локализируются в грудной полости, главным образом в заднем средостении [7]. Другими местами расположения этих опухолей являются печень, селезенка, легкие [8, 9]. К настоящему моменту в свободном доступе опубликованы 19 случаев миелолипомы легких в мире [10–16];

среди них в двух случаях были поражены только бронхи, а не паренхима легких [10].

Описание клинического случая

Пациент М. в возрасте 55 лет обратился к районному терапевту в марте 2025 г. с жалобами на общую слабость, подъем температуры в вечернее время до 38 °С, кашель с отделением большого количества гнойной мокроты. При рентгенографии органов грудной клетки выявлен ателектаз средней и нижней доли правого легкого, рекомендована компьютерная томограмма органов грудной клетки с контрастным усилением. На КТ выявлено: на уровне промежуточного бронха определяется наличие патологического компонента ~ размерами 1,3 × 1,1 × 1,6 см (последний вертикальный), который локально перекрывает его просвет и имеет в структуре единичные пузырьки воздуха, а также мелкие участки гиперденсных включений с нативной фазы; НДБ (нижнедолевой бронх) и СДБ (среднедолевой бронх) (его проходимость местами проследить затруднительно), начальные отделы отходящих от них сегментарных бронхов сужены. Нижняя и средняя доли — в состоянии неполного ателектаза, с наличием протяженных зон консолидации легочной паренхимы, по ходу которой прослеживаются множественные деформированные бронхоэктатически измененные бронхи, выраженность проявлений более — в нижней доле (S8, S9, S10). Одиночные субсолидные очаги 0,3 см в S3 справа и S4 слева, вероятно, неспецифического характера. Определяется конгломератное увеличение ВГЛУ (внутригрудных лимфоузлов) (метастатический генез не исключается? реактивного характера?) правой бронхопульмональной группы (размерами от 1,5 до 2,2 см по короткой оси, вероятно, оказывают компрессионное воздействие на бронхи), правой трахеобронхиальной группы (размерами до 1,3 см), бифуркационной группы (до 2,5 см по короткой оси с выраженным отеснением и сдавлением подбронхиального сегмента пищевода на протяжении до 4 см); также обращают на себя внимание несколько уплотненные, изолированные правые паратрахеальные ЛУ до 0,9 см (по короткой оси) и правые над- и подключичные ЛУ до 0,7 см (по короткой оси). Плевральные полости — свободные, в полости перикарда свободной жидкости не отмечено. Средостение обычно расположено, не смещено. Камеры сердца и магистральные сосуды не расширены, проходимость убедительно не нарушена. Костной деструкции не выявлено. Заключение: КТ-картина обтурации промежуточного бронха, обусловленная наличием новообразования? Иностранного тела? Сопровождающаяся

выраженными признаками лимфаденопатии, воспалительными изменениями средней и нижней долей правого легкого на фоне уменьшения их объема. Рекомендовано дообследование, ФБС (фибробронхоскопия).

Пациент был направлен в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», где в мае 2025 г. ему проведена фибробронхоскопия, на которой выявлено, что в промежуточном бронхе правого легкого определяется край опухоли, обтурирующей его просвет (рис. 1). Для эндоскопа бронх непроходим. Выполнена биопсия, материал отправлен на гистологическое исследование.



Рис. 1. Эндофото опухоли промежуточного бронха
Fig. 1. Intraoperative bronchoscopic view of the tumor in the intermediate bronchus

В ходе гистологического исследования отмечено, что морфологическая картина более соответствует воспалительному процессу; для уточнения диагноза материал взят на ИГХ с антителами к Keratin Pan. В подозрительных участках отсутствует экспрессия Keratin Pan. Отмечается экспрессия Keratin Pan в бронхиальном эпителии.

Учитывая неоднозначное заключение компьютерной томографии органов грудной клетки, пациент был госпитализирован в торакальное отделение с целью дообследования и лечения.

На контрольной КТ ОГК (органов грудной клетки) (рис. 2, а–д) от июля 2025 г. отмечено, что нижняя доля — в состоянии практически тотального ателектаза, средняя — в состоянии субтотального ателектаза с расширением просветов сегментарных бронхов и их ветвей, которые выполнены жидкостным содержимым с включением пузырьков газовой плотности; в видимых отделах остаточной легочной паренхимы визуализируются многочисленные очаги по типу бронхиолита с тенденцией к слиянию между собой в зоны консолидации.

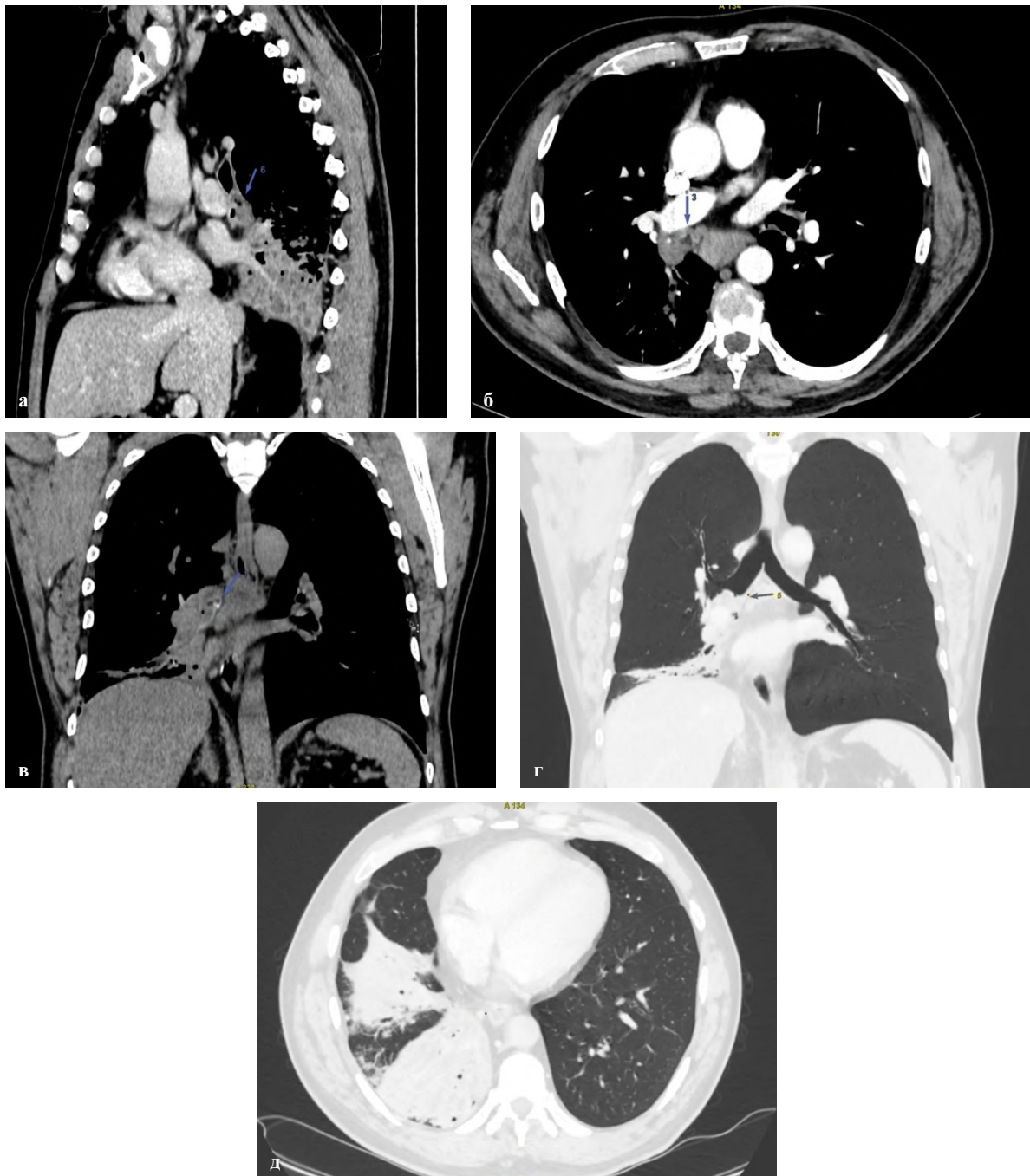


Рис. 2. а-д. КТ органов грудной клетки пациента М. с образованием промежуточного бронха правого легкого
 Fig. 2. а-д. Chest CT images of patient M. demonstrating a mass lesion obstructing the intermediate bronchus of the right lung

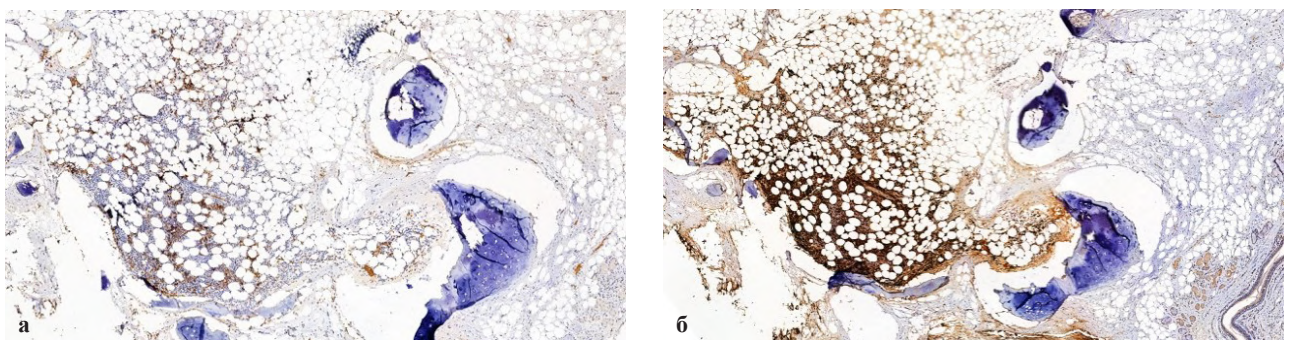


Рис. 3. а, б. Иммуногистохимическое исследование миелолипомы бронха с антителами к CD 61 и миелопероксидазе
 Fig. 3. а, б. Immunohistochemical staining of the bronchial myelolipoma with antibodies to CD 61 and myeloperoxidase

Просвет промежуточного бронха полностью obturated эндобронхиальным образованием без четкой визуализации границ, с включениями жировой плотности (около 0–5 ед.Х.) и гиперденсивных включений (свыше 70 ед.Х.), неотделимо от утолщенных стенок бронха, приблизительными линейными размерами до 1,4 × 1,2 × 2,0 см (последний размер в коронарной плоскости) — выявленные изменения в большей степени соответствуют эндобронхиальному образованию промежуточного бронха (ЗНО? ДНО по типу гамартомы?) с ателектатическими и гиповентиляционной бронхопневмониями нижней и средней долей правого легкого. Заключение: КТ-картина эндобронхиального новообразования промежуточного бронха с полной obturацией просвета (ЗНО? ДНО по типу гамартомы?) с ателектатическими и гиповентиляционной бронхопневмонией нижней и средней долей правого легкого. Отмечено незначительное нарастание степени выраженности ателектатических и проявлений гиповентиляционной бронхопневмонии правого легкого в сравнении с данными предыдущей КТ.

Выполнена операция: расширенная нижняя билобэктомия. Препарат: удаленные нижняя и средняя доли правого легкого с опухолью промежуточного бронха до 1,5 см, округлая, каменистой плотности, obturiрует просвет полностью, на разрезе — серо-желтого цвета. Клиренс — 1 см. В просвете НДБ и СДБ — гнойное содержимое. Лимфатические узлы — бифуркационные, паратрахеальные, бронхопульмональные, до 1,5–3 см в конгломератах.

Проведено гистологическое исследование препарата, заключение: морфологическая картина соответствует миелолипому, М8870/0. Острая гнойная бронхопневмония с абсцедированием, J18.0. Реактивная гиперплазия лимфатических узлов I88.8.

Проведено ИГХ-исследование с использованием антител к Glycophorin A, Myeloperoxidase, CD61. Отмечается положительная экспрессия в трех ростках гемопоэза: Glycophorin A — в эритроидном ростке, Myeloperoxidase — в гранулоцитарном ростке, CD61 — в мегакариоцитарном ростке. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют миелолипому бронха (рис. 3).

Таблица. Опубликованные случаи внутрилегочных миелолипом

№	Первый автор публикации	Возраст/пол	Анамнез	Локализация опухоли	Количество опухолей	Метод верификации
1	Saleeby E.R. [17]	81/ж	Пневмония	Периферическая опухоль	1	Аутопсия
2	Hunter S.B. [18]	70/ж	Ревматоидный артрит, прием стероидов	Периферическая опухоль	Множественные	Биопсия
3	Ziokowski P. [19]	49/м	Пневмония	ЛНД	Множественные	Аутопсия
4	Ziokowski P. [19]	59/м	/	ПНД	1	Резекция легкого
5	Spizzirri A. [20]	52/м	Карциноид бронха	ПНД	1	Лобэктомия
6	Sabate C.J. [15]	54/м	/	ЛВД	1	Энуклеация опухоли
7	Lu X. [13]	45/м	Пневмония	ЛВД	1	Лобэктомия
8	Sato K. [21]	71/м	Рак легкого	ЛВД	1	Аутопсия
9	Lin L. [4]	45/м	/	ЛВД	1	/
10	Lin L. [4]	63/м	/	ЛГБ	1	/
11	Lin L. [4]	61/м	Бессимптомное течение	ПГБ	1	/
12	Huang W. [11]	53/м	Пневмония, ателектаз легкого	ЛНД	1	Лобэктомия
13	Huang W. [11]	57/ж	Бессимптомное течение	ПНД	1	Лобэктомия
14	Masic S. [42]	83/ж	/	ПНД	1	Аутопсия
15	Chung H.S. [10]	38/м	Пневмония	ПГБ	1	Бронхоскопия
16	Wang Y. [22]	49/ж	Бессимптомное течение	ПНД	1	/
17	Wang Y. [22]	61/м	Бессимптомное течение	ЛНД	1	Резекция легкого
18	Wang Y. [22]	29/м	Бессимптомное течение	ПНД	1	Резекция легкого
19	Jiali [23]	71/м	Пневмония	Сублобарный бронх	Множественные	Бронхоскопия

*ЛНД — нижняя доля левого легкого; ПНД — нижняя доля правого легкого; ЛВД — верхняя доля левого легкого; ЛГБ — левый главный бронх; ПГБ — правый главный бронх; ПБ — промежуточный бронх.

Table. Published cases of intrapulmonary myelolipoma

No	First Author	Age/Sex	Patient History	Tumor Location	Lesion Type	Diagnostic Method
1	Saleeby E.R. [17]	81/F	Pneumonia	Periphery	1	Autopsy
2	Hunter S.B. [18]	70/F	RA, steroid use	Periphery	Multiple	Biopsy
3	Ziokowski P. [19]	49/M	Pneumonia	LLL	Multiple	Autopsy
4	Ziokowski P. [19]	59/M	/	RLL	1	Resection
5	Spizzirri A. [20]	52/M	Bronchial carcinoid	RLL	1	Lobectomy
6	Sabate C.J. [15]	54/M	/	LUL	1	Enucleation
7	Lu X. [13]	45/M	Pneumonia	LUL	1	Lobectomy
8	Sato K. [21]	71/M	Lung cancer	LUL	1	Autopsy
9	Lin L. [4]	45/M	/	LUL	1	/
10	Lin L. [4]	63/M	/	LMB	1	/
11	Lin L. [4]	61/M	Asymptomatic	RML	1	/
12	Huang W. [11]	53/M	Pneumonia, atel-ectasis	LLL	1	Lobectomy
13	Huang W. [11]	57/F	Asymptomatic	RLL	1	Lobectomy
14	Masic S. [14]	83/F	/	RLL	1	Autopsy
15	Chung H.S. [10]	38/M	Pneumonia	RB	1	Bronchoscopy
16	Wang Y. [22]	49/F	Asymptomatic	RLL	1	/
17	Wang Y. [22]	61/M	Asymptomatic	LLL	1	Resection
18	Wang Y. [22]	29/M	Asymptomatic	RLL	1	Resection
19	Jiali [23]	71/ M	Pneumonia	Sublobar bronchi	Multiple	Bronchoscopy

*F, female; M, male; RA, rheumatoid arthritis; BC, bronchial carcinoid tumor; HC, hypercholesterolemia; LLL, left lower lobe; LUL, left upper lobe; RLL, right lower lobe; RUL, right upper lobe; LMB, left main bronchus; RML, right main lobe; RB, right bronchus.

Обсуждение

На данный момент зарегистрировано только 19 случаев легочной миелолипомы. В табл. представлены клинично-патологические характеристики всех 19 случаев: 14 (73,7 %) пациенты были мужского пола и только пять (26,3 %) — женского. Подавляющее большинство пациентов — среднего и пожилого возраста, самому молодому пациенту было 29 лет. Единственным проявлением заболевания у большинства пациентов была пневмония.

Этиология миелолипомы до конца не изучена, хотя было выдвинуто несколько теорий, наиболее распространенной из которых является та, что миелолипома может возникать в эмбриональных мезенхимальных клетках надпочечника. При определенных условиях (например, повреждении тканей, хронической инфекции, нарушении гормонального фона) эти интерстициальные клетки могут не только дифференцироваться в кроветворную ткань костного мозга, но и подвергаться метаморфозу в жировую ткань [17]. У пациентов с миелолипомой надпочечников часто наблюдаются аномальные уровни кортикостероидов (с сопутствующими ожирением, гипертонией, сахарным диабетом) или некоторые синдромы, которые приводят к эндокринным нарушениям (например, синдром Конна, синдром Кушинга) [2, 10, 11].

Гистологически миелолипома состоит из зрелой жировой ткани и кроветворных тканей, включая миелоидные клетки, эритроциты, мегакарициты и иногда лимфоциты. Вопрос о наличии костной ткани при миелолипоме остается спорным.

В последнее время применение бронхоскопии с целью удаления доброкачественных образований бронхов, а также криодеструкции или термической абляции новообразований в лечении доброкачественной или злокачественной обструкции крупных бронхов становится все более популярным и заменяет традиционную хирургию. Распространенные методы включают электрокоагуляцию, баллонную дилатацию, аргонплазменную коагуляцию и криодеструкцию, которые обычно применяются в комбинации для достижения большего эффекта.

Заключение

Миелолипома с внутрилегочной локализацией является редкой доброкачественной опухолью, которая при своевременной диагностике и лечении характеризуется благоприятным прогнозом. Манифестация опухоли, как правило, проявляется пневмонией. В настоящее время все большее распространение в лечении подобных новообразований получают эндобронхиальные методы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Beiko D., Roldan H., SenGupta S.K., George R.L. Laparoscopic excision of a large extra-adrenal perirenal myelolipoma. *Can Urol Association J.* 2010; 4(2): E39.-DOI: <https://doi.org/10.5489/cuaj.824>.
- Daneshmand S., Quek M.L. Adrenal myelolipoma: diagnosis and management. *Urol J.* 2006; 3(2): 71-4.
- Yang Y., Ye L.Y., Yu B., et al. Two case reports of bilateral adrenal myelolipomas. *World J Clin Cases.* 2015; 3(9): 853-60.-DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i9.853>.
- Lin L., Gong L., Cheng L., et al. Adrenal myelolipoma: 369 cases from a high-volume center. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 663346.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.663346>.
- Roger B.R., Dhali A., Ramesh R.S., Dsouza C. Giant bilateral adrenal myelolipoma: Case report. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020; 24(6): 551-553.-DOI: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_737_20.
- Shi Q., Pan S., Bao Y., et al. Primary mediastinal myelolipoma: a case report and literature review. *J Thorac Dis.* 2017; 9(3): E219-E225.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.65>.
- Chuang S.-S., Liu H., Ye H., et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with strong nuclear B-cell CLL/lymphoma 10 (BCL10) expression and novel translocation t (1; 2) (p22; p12)/immunoglobulin κ chain-BCL10. *J Clin Pathol.* 2007; 60(6): 727-8.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.041012>.
- Li K.Y., Wei A.L., Li A. Primary hepatic myelolipoma: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases.* 2020; 8(19): 4615-4623.-DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i19.4615>.
- Wood W.G., Restivo T.E., Axelsson K.L., Svahn J.D. Myelolipoma in the spleen: a rare discovery of extra-adrenal hematopoietic tissue. *J Surg Case Rep.* 2013; 2013(3): rjt007.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjt007>.
- Chung H.S., Lee K.M., Eom J.S., et al. Bronchoscopic management of solitary bronchial myelolipoma: a case report. *BMC Pulm Med.* 2019; 19(1): 1-5.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0910-y>.
- Huang W., Zhao Y., Yin X., Qi Q. Primary myelolipoma of the lung: a case of report and review of literature. *Pol J Pathol.* 2012; 63(3): 204-6.-DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2012.31507>.
- Huang W.T., Zhao S.J., Lin D.M. Pulmonary-bronchus myelolipoma and review on extra-adrenal myelolipomas in Chinese literature. *Chin Med J (Engl).* 2012; 125(17): 3188-90.
- Lu X., Xiao L. Myelolipoma of the lung: a case report. *Chin Med J.* 2003; 116(06): 951-3.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.033340>.
- Mašić S., Vučić M., Seiwert S. Pulmonary myelolipoma containing osseous tissue: an unexpected finding at autopsy. *Respiratory Med Case Rep.* 2017; 22: 254-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.09.008>.
- Sabate C.J., Shahian D.M. Pulmonary myelolipoma. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(2): 573-5.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)03667-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)03667-6).
- Xu Q., Yin X., Huang W., et al. Intrapulmonary myelolipoma and its computed tomography features: A case report and literature review. *Oncol Lett.* 2015; 9(4): 1677-1680.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2913>.
- Saleeby E.R. Heterotopia of the bone marrow without apparent cause. *Am J Pathol.* 1925; 1(1): 69-76.3.
- Hunter S.B., Schemankewitz E.H., Patterson C., Varma V.A. Extraadrenal myelolipoma: a report of two cases. *Am J Clin Pathol.* 1992; 97: 402-404.
- Ziolkowski P., Muszczyńska-Bernhard B., Dziegiel P. Myelolipoma: the report of two cases in pulmonary location. *Pol J Pathol.* 1996; 47(3): 141-2.
- Spizzirri A., Cattorini L., Miglaccio C., Cirocchi R. Presacral myelolipoma in a geriatric patient. *BMC Geriatrics.* 2009.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-s1-a35>.
- Sato K., Ueda Y., Katsuda S., Tsuchihara K. Myelolipoma of the lung: a case report and brief review. *J Clin Pathol.* 2007; 60(6): 728-30.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.033340>.
- Wang Y., Xiong Y., Lin Y. Primary myelolipoma in posterior mediastinum. *J Thorac Dis.* 2014; 6(9): E181-7.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.033340>.
- Ji J., Zhong H., Ren X., et al. Bronchoscopic treatment of multiple bronchial myelolipomas: a case report and literature review. *BMC Pulm Med.* 2023; 23(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02608-z>.

Поступила в редакцию / Received / 08.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Михаил Петрович Постолов / Mikhail P. Postolov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9953-7286>; eLibrary SPIN: 2313-6106.

Виталий Олегович Деревянченко / Vitalii O. Derevianchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9906-2657>; eLibrary SPIN: 6595-1488.

Ольга Вячеславовна Сучилина / Olga V. Suchilina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0016-9174>; eLibrary SPIN: 1252-5552.

Станислав Игоревич Панин / Stanislav I. Panin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4086-2054>; eLibrary SPIN: 8303-5413.





© Г.А. Янус^{1,2}, Д.Е. Мартыненко², Е.Н. Суспицын^{1,2}, С.Н. Алексахина²,
 Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

MUTYH-ассоциированный полипоз и мутации KRAS

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства
 здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр
 онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург,
 Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства
 здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Grigoriy A. Yanus^{1,2}, Daria E. Martynenko², Evgeny N. Suspitsin^{1,2},
 Svetlana N. Aleksakhina², Evgeny N. Imyanitov^{1,2,3}

MUTYH-Associated Polyposis and KRAS Mutations

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Известно, что из всего спектра активирующих мутаций в онкогенах RAS/BRAF рак толстой кишки (РТК), возникающий у больных MUTYH-ассоциированным полипозом толстой кишки (МАП), демонстрирует наличие исключительно замены с.34G>T (p.G12C) в гене KRAS, относительно редкой в спорадических случаях РТК. Данное обстоятельство часто используется для выявления случаев МАП: детекцию KRAS G12C целесообразно использовать в качестве одного из критериев отбора больных колоректальным раком на диагностику этого рецессивного синдрома, как правило сопряженного с олигополипозом.

В данном сообщении описана нетипичная находка: у больного с первично-множественным РТК и олигополипозом выявлена «двойная» мутация p.G12C (1 %) и p.G12D (12 %) в гене KRAS в опухолевой ткани. Последующий анализ MUTYH выявил компаунд-гетерозиготное носительство двух патогенных мутаций: с.933+3A>C и с.1187G>A (p.Gly396Asp). Оказалось, что в участке гистологического материала, подвергнутого микродиссекции, присутствуют одновременно тубуло-ворсинчатая аденома и рак: мутация p.G12C происходит из карциномы, а p.G12D — из аденомы. Нами также был выявлен случай BRAF V600E-позитивной аденомы у другого больного МАП.

Таким образом, в то время как для MUTYH-ассоциированного рака характерна замена G12C KRAS, аденомы при МАП могут демонстрировать и наличие иных мутаций в генах каскада RAS-MAPK. Помимо непосредственного практического значения, наблюдение представляет фундаментальный интерес: по-видимому, аденомы с иными мутациями (не KRAS G12C) не подвержены или менее подвержены малигнизации при МАП.

Ключевые слова: аденома; полипоз; MUTYH-ассоциированный полипоз; рак толстой кишки; KRAS

Для цитирования: Янус Г.А., Мартыненко Д.Е., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. MUTYH-ассоциированный полипоз и мутации KRAS. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 937–940.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2565

Among the full spectrum of activating mutations in RAS/BRAF oncogenes, colorectal cancer (CRC) arising in patients with MUTYH-associated polyposis (MAP) exclusively exhibits the c.34G>T (p.G12C) substitution in the KRAS gene, which is relatively uncommon in sporadic CRC. This feature is frequently used to identify cases of MAP: detection of the KRAS G12C mutation should be employed as a criterion for selecting patients with CRC for diagnostic testing of this recessive syndrome, which is typically associated with oligopolyposis.

This report describes an atypical finding. A patient with synchronous multiple CRC and oligopolyposis was found to harbor a “double” mutation, p.G12C (1 %) and p.G12D (12 %), in the KRAS gene in tumor tissue. Subsequent MUTYH analysis revealed compound heterozygous carriage of two pathogenic mutations: c.933+3A>C and c.1187G>A (p.Gly396Asp). Microdissection of the histological specimen revealed that it contained both a tubulovillous adenoma and carcinoma: the p.G12C mutation originated from the carcinoma, whereas the p.G12D mutation derived from the adenoma. Additionally, a case of BRAFV600E-positive adenoma was identified in another patient with MAP.

Thus, while MUTYH-associated carcinoma is characterized by the KRAS G12C substitution, adenomas in MAP may also harbor other mutations in the RAS-MAPK cascade genes. Beyond its immediate clinical relevance, this observation is of fundamental interest: adenomas with mutations other than KRAS G12C appear to be less susceptible or not susceptible to malignant transformation in MAP.

Keywords: adenoma; polyposis; MUTYH-associated polyposis; colorectal cancer; KRAS

For Citation: Grigoriy A. Yanus, Daria E. Martynenko, Evgeny N. Suspitsin, Svetlana N. Aleksakhina, Evgeny N. Imyanitov. MUTYH-associated polyposis and KRAS mutations. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 937–940.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2565

Введение

MUTYH-ассоциированный полипоз (МАП) — вторая по частоте причина полипоза толстой кишки (ПТК) после семейного аденоматозного полипоза в популяциях европейского происхождения. Клиническая картина этого аутосомно-рецессивного заболевания отличается широкой вариабельностью в отношении количества и гистологического типа полипов [1]. Выявление МАП имеет практическое значение: без реализации профилактических мер носители биаллельных мутаций заболевают РТК с вероятностью порядка 50 % в течение жизни. Кроме того, для МАП характерна высокая вероятность возникновения метакронных опухолей после излечения от первоначальной болезни: это может вносить коррективы в планирование объема оперативного вмешательства у молодых больных [2]. По предварительным данным, *MUTYH*-ассоциированные неоплазмы также обладают хорошей чувствительностью к иммунотерапии.

Данное аутосомно-рецессивное заболевание было впервые выявлено в начале 2000-х гг. благодаря специфической «мутационной подписи», которая проявлялась, в частности, большим количеством соматических мутаций определенного типа в антионкогене *APC* [3]. В самом деле, *MUTYH* является геном эксцизионной репарации, устраняющим окислительные дефекты ДНК, и его биаллельная инактивация приводит к отсутствию эффективной элиминации 8-оксогуанина из генома. Это, в свою очередь, приводит к накоплению множественных замен вида *C>T* в определенном контексте («мутационная сигнатура SBS18») [4, 5].

Давно замечено, что в *MUTYH*-ассоциированных РТК не встречаются никакие другие мутации в онкогенах *KRAS/BRAF*, кроме замены *KRAS* *c.34G>T* (*p.G12C*), не очень характерной для спорадического РТК [6]. Интересно, что аналогичная замена *KRAS* *c.35G>T* (*p.G12V*) или еще более схожая по контексту мутация *c.37G>T* (*p.G13V*) также не встречаются при МАП. Это обстоятельство часто используют в целях скрининговой диагностики: МАП — все же довольно редкая болезнь (несколько промилле среди «последовательных» случаев РТК), однако среди содержащих *p.G12C* РТК встречаемость МАП достигает нескольких процентов [7–9]. Данное сообщение посвящено необычной ситуации: нами был выявлен случай *MUTYH*-ассоциированного РТК с двумя мутациями в гене *KRAS*: *p.G12D* и *p.G12C*. Удалось объяснить непосредственную причину такого нетипичного результата, однако это наблюдение ставит новые вопросы об особенностях канцерогенеза при МАП.

Описание клинического случая

В лабораторию молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с целью рутинной диагностики поступил гистологический материал от 62-летнего пациента с олигополипозом, раком сигмовидной и восходящей ободочной кишки. При помощи цифровой капельной ПЦР в одной из злокачественных опухолей была выявлена гетерогенность в отношении мутаций в гене *KRAS*: сочетание замены *p.G12C* (1 % мутантного аллеля) и *p.G12D* (12 % мутантного аллеля). Согласно комментарию патоморфолога, проводившего микродиссекцию, в образце присутствовало 30 % опухолевых клеток. Образец был направлен на генотипирование семи частых наследственных мутаций в гене *MUTYH*, повторяющихся у российских пациентов, и продемонстрировал компаундную гетерозиготность по мутациям *c.933+3A>C* и *c.1187G>A* (*p.Gly396Asp*) в гене *MUTYH* (NM_001128425.2). В ходе пересмотра гистологического материала было обнаружено, что микродиссекция проводилась из участка, в котором соседствовала тубуло-ворсинчатая аденома и аденокарцинома толстой кишки. Повторная микродиссекция этих неоплазм по отдельности и повторное генотипирование *KRAS* привело к выявлению в аденоме мутации *p.G12D*, а в аденокарциноме — *p.G12C* (рис.). С целью выяснить, насколько уникальным был обнаруженный нами случай, мы также провели *RAS/BRAF*-тестирование тубуло-ворсинчатой аденомы у 38-летней больной с олигополипозом и раком слепой кишки, носительницы компаунд-гетерозиготных мутаций *c.55C>T* (*p.Arg19**); *c.1187G>A* (*p.Gly396Asp*) в гене *MUTYH*. В аденоме была выявлена мутация *p.V600E* в гене *BRAF*.

Обсуждение

В биомедицинской литературе можно найти иные описания *MUTYH*-ассоциированных опухолей, демонстрирующих наличие «не G12C»-мутаций в гене *KRAS*. В самом деле, в работе A. Aimé et al. (2015) в табл. 2 упоминается о шести таких аденомах толстой кишки из 78 исследованных, однако в основном тексте статьи эта находка не обсуждается (17 образцов РТК либо были позитивны по G12C, либо мутации *KRAS* в них отсутствовали) [8]. В исследовании K. Voparai et al. (2008) сообщалось о редких случаях нетипичных мутаций *KRAS* в гиперпластических полипах пациентов с МАП (надо отметить, что гиперпластические полипы обладают очень низким потенциалом малигнизации) [10]. Работа T. Venesio et al. (2013) продемонстрировала 5/13 случаев

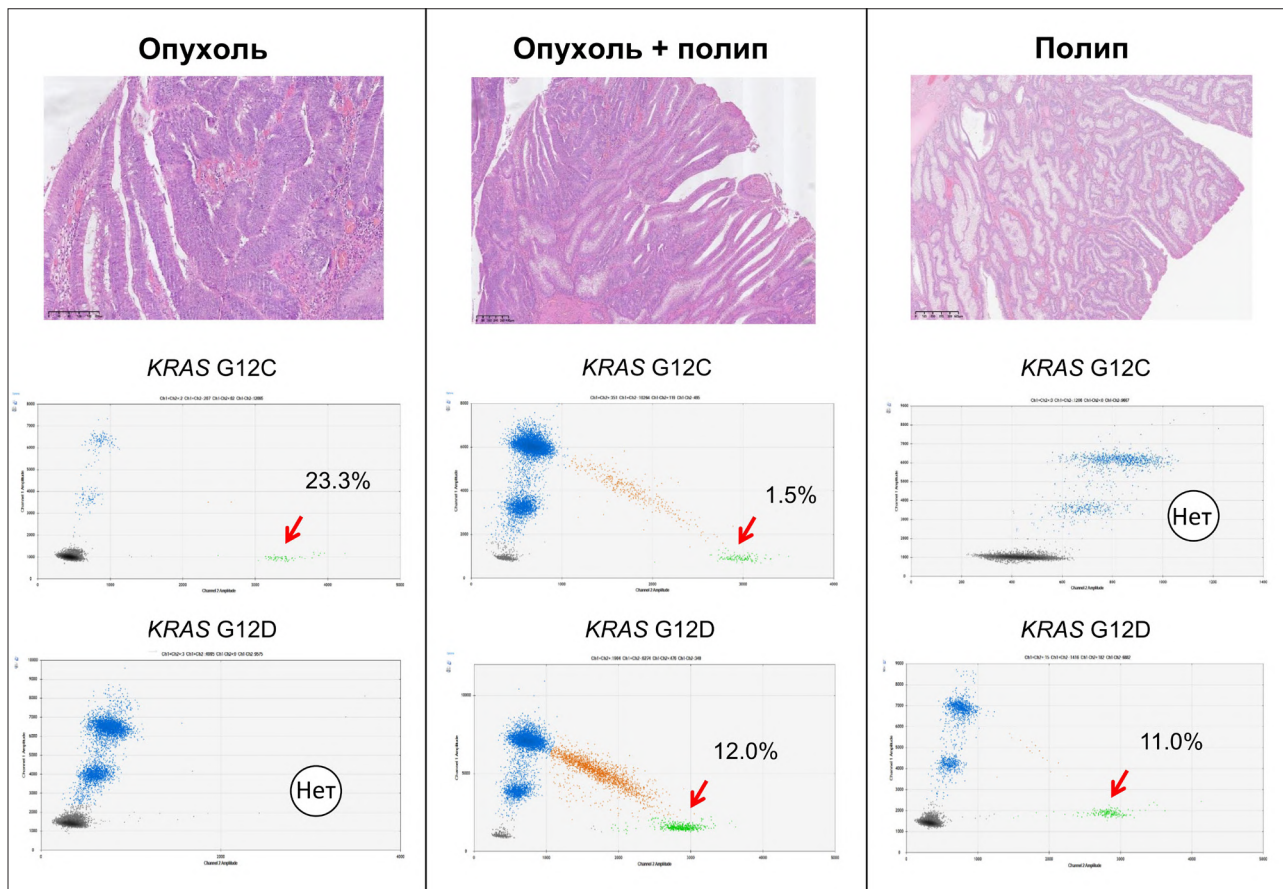


Рис. Представленность мутаций *KRAS* в новообразованиях больного МАП
Fig. Spectrum of *KRAS* mutations in neoplasms of a patient with *MUTYH*-associated polyposis (MAP)

«не-G12C» мутаций *KRAS* в аденомах (а также сочетанное присутствие мутаций *BRAF* V600E и *KRAS* G12C в трех из четырех *MUTYH*-ассоциированных РТК, что является крайне нетипичным и может быть следствием технической ошибки) [11]. Кроме того, в исследовании L. Thomas et al. (2017) по изучению генома аденом двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *MUTYH*, спектр вариантов *KRAS* был более разнообразным по сравнению с *MUTYH*-ассоциированными аденомами толстой кишки (только три из восьми мутаций *KRAS* были G12C) [12]. Наконец, в дополнительной таблице S5 в работе A. Viel et al. (2017) имеются варианты p.G12V и крайне редкий (вероятно, наследственный) вариант p.Gly138Glu *KRAS* в 2/11 РТК (NGS-панель): данная находка в основном тексте никак не отражена и не обсуждается [13].

Заключение

Вопрос об исключительном или неисключительном статусе мутации *KRAS* c.34G>T (p.G12C) в колоректальных новообразованиях, ассоциированных с *MUTYH*, имеет важные практические и фундаментальные аспекты. С точки зрения практики нужно отметить, что выявление иных, по-

мимо *KRAS* G12C, мутаций в аденомах толстой кишки не позволяет исключить диагноз МАП. Это может оказаться особенно актуальным для пациентов с олигополипозом без РТК, у которых выявлены варианты неясной клинической значимости в *MUTYH*. С фундаментальной точки зрения надо отметить, что причина исключительности G12C для *MUTYH*-ассоциированного РТК до сих пор неясна: она может быть связана со свойствами белка *MUTYH*, особой уязвимостью сайта c.34G к окислению в тканях кишки или с особыми биологическими свойствами белка *KRAS* G12C [14]. Имеющиеся данные указывают на относительную неспособность клеток аденом, ассоциированных с *MUTYH* и несущих «не-G12C» мутантный *KRAS*, подвергаться злокачественной трансформации — данная гипотеза требует дальнейших исследований. Наконец, представление об исключительности *KRAS* G12C для МАП приводит к тому, что противоречащие этому взгляду нетипичные наблюдения часто исключаются из обсуждения авторами научных публикаций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФ 23-15-00461.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 23-15-00461.

Участие авторов

Янус Г.А., Алексахина С.Н. — разработка концепции научной работы, написание текста статьи

Мартыненко Д.Е. — сбор и обработка материала, составление черновика статьи

Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. — разработка концепции научной работы, критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Yanus G.A., Aleksakhina S.N.: Conceptualization of the study, writing of the original draft.

Martynenko D.E.: Data collection and processing, drafting of the manuscript.

Suspitsyn E.N., Imyanitov E.N.: Conceptualization of the study, critical review and editing of the manuscript with valuable intellectual input.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thet M., Plazzer J.P., Capella G., et al. Phenotype correlations with pathogenic DNA variants in the MUTYH gene: A review of over 2000 cases. *Hum Mutat.* 2024; 8520275.-DOI: 10.1155/2024/8520275.
- Zaffaroni G., Mannucci A., Koskenvuo L., et al. Updated European guidelines for clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP), MUTYH-associated polyposis (MAP), gastric adenocarcinoma, proximal polyposis of the stomach (GAPPS) and other rare adenomatous polyposis syndromes: a joint EHTG-ESCP revision. *Br J Surg.* 2024; 111(5): znae070.-DOI: 10.1093/bjs/znae070.
- Al-Tassan N., Chmiel N.H., Maynard J., et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002; 30(2): 227-32.-DOI: 10.1038/ng828.
- Georgeson P., Pope B.J., Rosty C., et al. Evaluating the utility of tumour mutational signatures for identifying hereditary colorectal cancer and polyposis syndrome carriers. *Gut.* 2021; 70(11): 2138-2149.-DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320462.
- Walker R., Joo J.E., Mahmood K., et al. Adenomas from individuals with pathogenic biallelic variants in the MUTYH and NTHL1 genes demonstrate base excision repair tumour mutational signature profiles similar to colorectal cancers, expanding potential diagnostic and variant classification applications. *Transl Oncol.* 2025; 52: 102266.-DOI: 10.1016/j.tranon.2024.102266.
- Lipton L., Halford S.E., Johnson V., et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res.* 2003; 63(22): 7595-7599.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2256.
- van Puijenbroek M., Nielsen M., Tops C.M., et al. Identification of patients with (atypical) MUTYH-associated polyposis by KRAS2 c.34G > T prescreening followed by MUTYH hotspot analysis in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(1): 139-42.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1705.
- Aimé A., Coulet F., Lefevre J.H., et al. Somatic c.34G>T KRAS mutation: a new prescreening test for MUTYH-associated polyposis? *Cancer Genet.* 2015; 208(9): 390-395.-DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.04.005.
- Yanus G.A., Akhapkina T.A., Ivantsov A.O., et al. Spectrum of APC and MUTYH germ-line mutations in Russian patients with colorectal malignancies. *Clin Genet.* 2018; 93(5): 1015-1021.-DOI: 10.1111/cge.13228.
- Boparai K.S., Dekker E., Van Eeden S., et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2008; 135(6): 2014-2018.-DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.020.
- Venesio T., Balsamo A., Errichiello E., et al. Oxidative DNA damage drives carcinogenesis in MUTYH-associated-polyposis by specific mutations of mitochondrial and MAPK genes. *Mod Pathol.* 2013; 26(10): 1371-1381.-DOI: 10.1038/modpathol.2013.66.
- Thomas L.E., Hurley J.J., Meuser E., et al. Burden and profile of somatic mutation in duodenal adenomas from patients with familial adenomatous- and MUTYH-associated polyposis. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(21): 6721-6732.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1269.
- Viel A., Bruxelles A., Meccia E., et al. A specific mutational signature associated with DNA 8-oxoguanine persistence in MUTYH-defective colorectal cancer. *EBioMedicine.* 2017; 20: 39-49.-DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.022.
- Cook J.H., Melloni G.E.M., Gulhan D.C., et al. The origins and genetic interactions of KRAS mutations are allele- and tissue-specific. *Nat Commun.* 2021; 12: 1808.-DOI: 10.1038/s41467-021-22125-z.

Поступила в редакцию / Received / 11.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.01.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Григорий Аркадьевич Янус / Grigoriy A. Yanus / ORCID: 0000-0002-9844-4536; eLibrary SPIN: 7502-5907.
Дарья Евгеньевна Мартыненко / Daria E. Martynenko / ORCID: 0009-0004-7127-900X; eLibrary SPIN: 9849-4357.

Евгений Николаевич Суспицын / Evgeny N. Suspitsin / ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID: 0000-0002-2149-7728; eLibrary SPIN: 6898-4687.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID: 0000-0003-4529-7891; eLibrary SPIN: 1909-7323.





© М.В. Мацко^{1,2}, А.Ю. Улитин^{3,4}, В.В. Раменский⁵, В.Я. Кальменс⁵,
 М.С. Колосова⁶, Е.Д. Мацко⁷, А.О. Бакшеева⁸

Клинические, рентгенологические и молекулярные факторы, ассоциированные с анапластической трансформацией глиом низкой степени злокачественности: обзор литературы

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева» Российской академии наук» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Marina V. Matsko^{1,2}, Alexey Yu. Ulitin^{3,4}, Vladislav V. Ramenskiy⁵, Viacheslav Yu. Kalmens⁵,
 Maria S. Kolosova⁶, Eugene D. Matsko⁷, Anastasiya O. Baksheeva⁸

Clinical, Radiological, and Molecular Factors Associated with Anaplastic Transformation of Low-Grade Gliomas: A Literature Review

¹N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology), St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, the Russian Federation

³Polenov Neurosurgical Institute — a branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, RAS, St. Petersburg, the Russian Federation

⁶Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, the Russian Federation

⁷Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁸The Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Со временем все глиомы низкой степени злокачественности (ГНЦЗ) (grade 2), неизбежно подвергаются злокачественной трансформации (ЗТ) (grade 3/grade 4).

Цель. Изучить факторы, влияющие на злокачественную трансформацию, по данным литературы у пациентов с астроцитомой grade 2 с мутацией в генах *IDH1/2* и олигодендроглиомой (ОДГ) grade 2 с мутацией в генах *IDH1/2* и кодацией 1p19q.

Материалы и методы. Нами проанализированы литературные источники и определены факторы, которые

Introduction. Over time, all low-grade gliomas (LGG) (grade 2) inevitably undergo malignant transformation (MT) to grade 3 or grade 4.

Aim. To review the published literature on factors influencing malignant transformation in patients with grade 2 astrocytoma harboring *IDH1/2* mutations and grade 2 oligodendroglioma (ODG) harboring *IDH1/2* mutations and 1p19q codeletion.

Materials and Methods. A literature review was conducted to identify factors affecting the rate of recurrence and

влияют на скорость рецидива и анапластической трансформации у больных с глиомами низкой степени злокачественности. Изучены клинические, рентгенологические и биологические критерии, а также роль хирургического удаления опухоли, морфогенетических характеристик и адьювантной терапии.

Результаты. Было выделено 32 различных параметра, которые достоверно оказывают влияние на возникновение рецидива и частоту ЗТ. Некоторые из них ($n = 8$) замедляют процесс, способствуя более длительному безрецидивному периоду и меньшим рискам анапластической трансформации ($p < 0,05$). К таким факторам относят эписиндром, функциональный статус по шкале Карновского $> 90\%$, ограниченный характер роста опухоли, тотальное (близко к тотальному) удаление опухоли, наличие коделеции 1p/19q (ОДГ) и проведение адьювантной терапии (ЛТ и ХТ).

Выводы. Злокачественная трансформация с наступлением рецидива у больных с астроцитомой grade 2 и олигодендроглиомой grade 2 — процесс неизбежный. Определены факторы, которые в большей степени влияют на возникновение рецидива и частоту ЗТ.

Ключевые слова: глиома низкой степени злокачественности; злокачественная трансформация; астроцитома; олигодендроглиома; мутация в генах *IDH1/2*; коделеция 1p/19q

Для цитирования: Мацко М.В., Улитин А.Ю., Раменский В.В., Кальменс В.Я., Колосова М.С., Мацко Е.Д., Бакшеева А.О. Клинические, рентгенологические и молекулярные факторы, ассоциированные с анапластической трансформацией глиом низкой степени злокачественности: обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 941-949.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2563

✉ Контакты: Мацко Марина Витальевна, marinamatsko@mail.ru

Введение

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) (grade 2 по ВОЗ) представляют собой первичные опухоли головного мозга с медленным инфильтративным ростом, которые со временем, несмотря на свою изначальную «доброкачественность», рецидивируют и подвергаются злокачественной трансформации (ЗТ). К этим опухолям в первую очередь относятся астроцитомы и олигодендроглиомы (ОДГ). Скорость их роста зависит от многих факторов, но один из ключевых — сама гистологическая характеристика опухоли. Доказано, что «астроцитома» растет быстрее «олигодендроглиомы» [1–3]. На протяжении многих лет продолжается поиск факторов, которые влияют на длительность безрецидивного периода (БРП) и могут быть использованы в прогнозировании риска ЗТ доброкачественных астроцитом и ОДГ для своевременной коррекции лечебных мероприятий [1, 4, 5–8].

Более 10–15 лет назад большинство научных исследований по изучению злокачественной трансформации ГНСЗ было сосредоточено на клинических факторах, таких как возраст пациента, локализация и размер опухоли, функциональный статус по шкале Карновского перед операцией и морфологических особенностях опухоли [9]. С появлением классификации ВОЗ

анaplastic transformation in patients with LGG. Clinical, radiological, and biological criteria were examined, along with the role of surgical resection, morphogenetic characteristics, and adjuvant therapy.

Results. Thirty-two different parameters were identified that significantly influence the occurrence of relapse and the incidence of MT. Some of them ($n = 8$) slow this process, contributing to a longer relapse-free period and a lower risk of anaplastic transformation ($p < 0.05$). These factors include: epileptic seizures, Karnofsky Performance Status $> 90\%$, circumscribed tumor growth pattern, gross total (near-total) resection, presence of 1p/19q codeletion (ODG), and adjuvant therapy (radiotherapy and chemotherapy).

Conclusion. Malignant transformation with relapse in patients with grade 2 astrocytoma and grade 2 ODG is an inevitable process. Factors that have a greater impact on the occurrence of relapse and the frequency of MT have been identified.

Keywords: low-grade glioma; malignant transformation; astrocytoma; oligodendroglioma; *IDH1/2* gene mutation; 1p/19q codeletion

For Citation: Marina V. Matsko, Alexey Yu. Ulitin, Vladislav V. Ramenskiy, Viacheslav Yu. Kalmens, Maria S. Kolosova, Eugene D. Matsko, Anastasiya O. Baksheeva. Clinical, radiological and molecular factors associated with anaplastic transformation of low-grade gliomas: a literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 941-949.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2563

опухолей ЦНС 2016 г. и пятой редакции классификации ВОЗ 2021 г., ключевыми в формировании и диагноза и более точного прогноза становятся молекулярно-генетические aberrации [10, 11]. Важность изучения факторов, способствующих рецидиву и ЗТ, а также изменчивость этого процесса и его потенциальная многофакторность подтверждаются тем, что по данным мировой литературы частота этого явления находится в широком диапазоне — от 25 до 72 % [8, 12].

Материалы и методы

Проведен анализ литературных источников и изучены факторы, способствующие злокачественной трансформации глиом низкой степени злокачественности при рецидиве заболевания. Были выделены 32 различных параметра: клинические ($n = 7$), рентгенологические и биологические ($n = 14$), хирургические ($n = 2$), морфогенетические ($n = 6$) и виды адьювантной терапии ($n = 3$) (табл. 1).

Результаты

Анализируя данные современной литературы, было выделено 32 прогностических фактора, которые в той или иной степени оказывали влияние на ЗТ глиом низкой степени злокачественности. Они были разделены на семь групп:

Таблица 1. Факторы анапластической трансформации. Данные литературы

Параметры	Фактор прогноза (литературные источники)	Пороговые значения	Влияние на ЗТ	95 %-ный ДИ	p (литература)
Клиническая картина	Эписиндром [13]	Присутствует	Не способствует	3,42–13,81	p < 0,001
	Функциональный статус по шкале Карновского [13]	≥ 90 %	Не способствует	0,275–0,708	p = 0,005
		≤ 70 %	Способствует	0,11–0,53	p = 0,032
	Возраст [13]	> 45 лет	Способствует	0,38–0,98	p = 0,038
	Пол [13]	Мужской	Способствует	1,09–1,64	p = 0,001
	Неврологический дефицит [14]	Присутствует	Способствует	0,27–0,53	p < 0,001
	Длительность симптомов [14]	> 2 лет	Способствует	1,08–2,88	p = 0,022
Рентгенологическая картина	Внутричерепное давление [13]	> 20 мм рт. ст.	Способствует	0,06–0,12	p < 0,05
	Ограниченная опухоль [15]	Присутствует	Не способствует	0,32–0,88	p < 0,0001
	Пересечение опухолью срединной линии [16]	Присутствует	Способствует	1,61–3,02	p < 0,05
	Рост опухоли в субвентрикулярную зону [17]	Присутствует	Способствует	1,530–6,626	p = 0,033
	Рост опухоли в кору головного мозга [13]	Присутствует	Способствует	1,15–3,20	p = 0,004
	Размер опухоли до операции / объем [2, 14, 18]	> 3 см > 5 см > 20 см ³ > 60 см ³ ≥ 100 см ³	Способствует	1,833–7,167 1,468–11,977 1,2–2,4 1,9–3,58 1,27–3,96	p = 0,03 p = 0,047 p = 0,01 p < 0,001 p = 0,007
	Поражение ≥ 2 долей [3, 14]	Присутствует	Способствует	1,17–1,96	p < 0,01 p < 0,001
	Регионарный кровоток опухоли [19]	> 1,75 пф, ед.	Способствует	1,26–4,96	p = 0,035
	Накопление контрастного вещества опухолью на МРТ / КТ [13]	Присутствует*	Способствует	1,01–1,64	p < 0,05
	Соотношение холин/креатин [20]	Повышен (> 2,4)	Способствует	0,77–0,99	p = 0,0003
	Флюоресценция с 5-аминолевулиновой кислотой [21]	Присутствует*	Способствует	1,01–27,7	p = 0,01
	Среднее поглощение 18-фторэтилтирозина [22]	> 1,1	Способствует	1,52–3,01	p = 0,006
Биологическое поведение	Скорость роста опухоли [17, 23]	≥ 8 мм/год > 5 мм/год > 3 мм/год	Способствует	2,44–4,94 1,335–5,685 1,731–7,505	p < 0,001 p = 0,0279
	Ранний рецидив опухоли (< 24 мес.) [15]	< 24 мес.	Способствует	2,06–6,85	p = 0,0022
	Скорость рентгенологического прогрессирования [15]	< 6 мес.	Способствует	1,38–2,87	p = 0,0011
Хирургическое лечение	Степень резекции опухоли [12, 23]	Тотальное удаление + перитуморальная зона степень резекции > 90 %	Не способствует	1,3–2,9 2,308–8,803	p = 0,005 p < 0,001
	Послеоперационный объем опухоли [24]	> 30 см ³	Способствует	2,201–5,334	p < 0,0001
Гистологическое исследование	Астроцитарная характеристика опухоли [1, 2]	Присутствует	Способствует	1,748–10,388	p = 0,005 p < 0,001
	Пролиферация сосудов/набухание эндотелия сосудов [25]	Присутствует*	Способствует	2,6–299,7	p < 0,006
	Уровень экспрессии Ki-67 [26]	Повышен (> 6 %)*	Способствует	1,597–18,606	p < 0,05
Молекулярно-генетическая характеристика	1p/19q + [3]	Присутствует	Не способствует	1,4–3,9	p = 0,022
	TP53-мутация [27]	Присутствует	Способствует	1,0–2,8	p < 0,03
	Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста [28]	Присутствует	Способствует	0,51–0,81	p = 0,002
Адьювантное лечение	Лучевая терапия (ЛТ) [2, 13]	Проводилась	Не способствует	0,385–0,935 1,31–1,96	p < 0,0001 p < 0,001
	Химиотерапия (ХТ) [13, 29]	Проводилась	Не способствует	0,44–0,67	p < 0,0001 p < 0,008
	ЛТ + ХТ [3]	Проводилась	Не способствует	2,06–3,9	p = 0,0001

*Нами расценен как фактор анаплазии.

Table 1. Factors associated with anaplastic transformation (literature data)

Category	Prognostic factors (references)	Threshold value	Effect on MT	95 % CI	p-value (references)
Clinical presentation	epileptic seizures [13]	present	delays	3.42–13.81	p < 0.001
	Karnofsky Performance Status [13]	≥ 90 %	delays	0.275–0.708	p = 0.005
		≤ 70 %	promotes	0.11–0.53	p = 0.032
	age [13]	> 45 years	promotes	0.38–0.98	p = 0.038
	sex [13]	male	promotes	1.09–1.64	p = 0.001
	neurological deficit [14]	present	promotes	0.27–0.53	p < 0.001
	symptom duration [14]	> 2 years	promotes	1.08–2.88	p = 0.022
Imaging characteristics	intracranial pressure [13]	> 20 mmHg	promotes	0.06–0.12	p < 0.05
	circumscribed tumour [15]	present	delays	0.32–0.88	p < 0.0001
	tumor crossing midline [16]	present	promotes	1.61–3.02	p < 0.05
	subventricular zone involvement [17]	present	promotes	1.530–6.626	p = 0.033
	cortical involvement [13]	present	promotes	1.15–3.20	p = 0.004
	preoperative tumor size/volume [2, 14, 18]	> 3 cm	promotes	1,833–7.167	p = 0.03
		> 5 cm		1.468–11.977	p = 0.047
		> 20 cm ³		1.2–2.4	p = 0.01
		> 60 cm ³		1.9–3.58	p < 0.001
		≥ 100 cm ³		1.27–3.96	p = 0.007
	involvement of ≥ 2 lobes [3, 14]	present	promotes	1.17–1.96	p < 0.01 p < 0.001
	regional cerebral blood flow [19]	>1.75 perfusion units	promotes	1.26–4.96	p = 0.035
	contrast enhancement on MRI/CT [13]	present*	promotes	1.01–1.64	p < 0.05
	choline/creatine ratio [20]	elevated (> 2,4)	promotes	0.77–0.99	p = 0.0003
	5-ALA fluorescence [21]	present*	promotes	1.01–27.7	p = 0.01
	mean ¹⁸ F-FET uptake [22]	> 1.1	promotes	1.52–3.01	p = 0.006
Biological behavior	tumour growth rate [17, 23]	≥ 8mm/year	promotes	2.44–4.94	p < 0.001
		> 5mm/ year		1.335–5.685	p = 0.0279
		> 3mm/ year		1.731–7.505	
	early tumour recurrence (< 24 months) [15]	< 24 months	promotes	2.06–6.85	p = 0.0022
	speed of radiological progression [15]	< 6 months	promotes	1.38–2.87	p = 0.0011
Surgical treatment	extent of resection [12]	gross total + peritumoral zone	delays	1.3–2.9	p = 0.005
		extent of resection > 90%		2.308–8.803	p < 0.001
	postoperative tumour volume [24]	> 30cm ³	promotes	2.201–5.334	p < 0.0001
Histological examination	astrocytoma [1, 2]	present	promotes	1.748–10.388	p = 0.005 p < 0.001
	microvessel proliferation [25]	present*	promotes	2.6–299.7	p < 0.006
	Ki-67 labeling index [26]	elevated (> 6 %)*	promotes	1.597–18.606	p < 0.05
Molecular/genetic characteristics	1p/19q + [3]	present	delays	1.4–3.9	p = 0.022
	TP53 mutation [27]	present	promotes	1.0–2.8	p < 0.03
	VEGF expression [28]	present	promotes	0.51–0.81	p = 0.002
Adjuvant treatment	radiotherapy (RT) [2, 13]	administered	delays	0.385–0.935 1.31–1.96	p < 0.0001 p < 0.001
	chemotherapy (CT) [13, 29]	administered	delays	0.44–0.67	p < 0.0001 p < 0.008
	RT + CT [3]	administered	delays	2.06–3.9	p = 0.0001

*Regarded by us as a factor of anaplasia.

клинические, рентгенологические, степень резекции, объем полученной терапии, биологические, морфологические и молекулярные (табл. 1). Факторы были классифицированы как бинарные («есть/нет») и категориальные, когда факторы были измеряемы.

При анализе литературных источников нами было выделено семь клинических прогностических факторов, из которых только два (эписиндром и функциональный статус по шкале Карновского ≥ 90 %) оказывали положительное влияние на БРП и не способствовали ЗТ при первом рецидиве. Из 14 рентгенологических и биологических критериев только отграниченный характер роста не способствовал ЗТ. При изучении шести основных молекулярно-генетических и гистологических характеристик ЗТ не ускоряло лишь наличие коделеции 1p19q. Что касается проведенного объема хирургического удаления опухоли и дальнейшей терапии, однозначно и радикальная операция, и проведенная ЛТ с последующей ХТ в адьювантном режиме сдерживали процесс злокачественной трансформации ($p < 0,05$).

Обсуждение

Известно, что доброкачественные астроцитомы и олигодендроглиомы чаще встречаются у молодых пациентов, поэтому выделение факторов риска развития раннего рецидива и злокачественной трансформации имеет особенное значение. Верно оценив ситуацию наперед, можно избежать рецидива заболевания в ближайшее время.

В литературе изучено влияние многих признаков. Так, например, возраст > 45 лет, повышенное внутричерепное давление при постановке диагноза, неврологический дефицит до оперативного лечения, присутствие симптомов заболевания > 2 лет до операции, функциональный статус по шкале Карновского ≤ 70 % были отнесены к неблагоприятным параметрам, которые способствуют ЗТ глиом низкой степени злокачественности (табл. 1). Важным клиническим симптомом является эпилептический приступ. Наличие эпилептических приступов в анамнезе у пациентов с ГНСЗ рассматривается как благоприятный признак [13, 14, 30]. Причем встречаемость этого признака зависит от степени анаплазии опухоли. Так, например, при опухолях 1 степени злокачественности (grade 1), таких как дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и ганглиоглиомы, частота эпилептических приступов достигает 80–100 %, при ГНСЗ (grade 2) — 60–85 %, а при злокачественных глиомах (grade 3/4) — 40–60 % [31]. В исследованиях R. Rudà et al. (2012), J. Pallud et al.

(2014) было продемонстрировано, что именно деструктивный процесс роста глиом grade 3/4 приводит к снижению частоты эпилептических приступов, на основании чего был сформулирован вывод о том, что данный фактор у пациентов с ГНСЗ является благоприятным, так как судорожный приступ способствует ранней диагностике опухоли и скорейшему началу лечебных мероприятий. В ретроспективном многоцентровом исследовании J. Pallud (2014) с анализом 1509 случаев присутствие эпилептических приступов в анамнезе на момент установления диагноза было статистически значимым ($p < 0,001$) независимым прогностическим фактором замедления ЗТ, которая возникала с момента постановки диагноза через $65,1 \pm 54,8$ и $39,5 \pm 28,3$ мес. в подгруппах с и без эписиндрома.

ГНСЗ — медленно растущие опухоли, и несколько лет заболевание может не давать о себе знать, но с постепенным увеличением размеров в опухоли запускаются процессы ее злокачественной трансформации. Многочисленные исследования показали, что предоперационный диаметр опухоли ≥ 5 см или объем более > 20 , 60 см³ и 100 см³ являются значимыми прогностическими факторами, способствующими ЗТ глиом низкой степени злокачественности [5, 32, 33]. В ретроспективном исследовании M.C. Tom et al. (2019) с включением 353 пациентов сказано, что риск трансформации возрастал в 3,5 раза с увеличением размера опухоли ≥ 5 см, по сравнению с меньшими размерами (от 3 до 5 см). В мультицентровом исследовании K. Cai et al. (2022), основанном на 2581 пациенте, доказали, что диаметр опухоли ≥ 6 см является неблагоприятным прогностическим критерием.

Одним из ключевых факторов наступления раннего рецидива и ЗТ является еще один параметр — скорость роста опухоли. В литературе изучались разные пороговые значения при средней скорости роста ГНСЗ 2,93 мм/год [23]. Поскольку биология роста ГНСЗ однозначно подразумевает дальнейшую злокачественную трансформацию, методы терапии после оперативного лечения должны подбираться индивидуально. При этом большинство исследований отдают предпочтение трехмесячному наблюдению. В случаях, когда скорость роста опухоли составила > 8 мм/год (т.е. увеличение среднего диаметра опухоли > 1 мм в течение 6 недель и > 2 мм в течение 3 мес. наблюдения), больные должны рассматриваться как пациенты высокого риска ЗТ глиом низкой степени злокачественности. В ретроспективном исследовании J. Pallud et al. (2014) было продемонстрировано, что высокая скорость роста опухоли (≥ 8 мм/год) у 380 пациентов являлась незави-

симым прогностическим фактором, связанным со снижением общей продолжительности жизни без злокачественной трансформации. Время до прогрессирования опухоли было больше в группе пациентов со скоростью роста опухоли до 8 мм/год и составило 119,2 мес., а в группе со скоростью роста опухоли ≥ 8 мм/год — 41,4 мес. Скорость роста опухоли оказала влияние и на общую продолжительность жизни, которая без ЗТ оказалась выше у пациентов с показателем < 4 мм/год, чем у пациентов с ростом ≥ 4 мм/год ($p < 0,001$).

Важное значение имеет и локализация опухолевого поражения. В работах J. Pallud et al. (2014), B. Wen et al. (2018) говорится, что рост опухоли в кору головного мозга и в СВЗ был независимо связан со ЗТ ГНСЗ ($p = 0,004$ и $p = 0,033$ соответственно).

Полезную информацию клиницистам в первоначальной прогностической оценке пациентов, по нашему мнению, может предоставить изучение уровня регионарного кровотока в ГНСЗ, что позволяет дополнительно стратифицировать риск злокачественной трансформации [21]. В большом числе работ было продемонстрировано, что порог 1,742 пф. ед. имеет оптимальную чувствительность (61,9 %) и специфичность (83,3 %) для дифференциации группы пациентов со ЗТ глиом низкой степени злокачественности.

На медиану БРП, а также частоту ЗТ с наступлением рецидива оказывает влияние гистологическая характеристика опухоли. Сама «астроцитарная природа» новообразования изначально рассматривается как опухоль с менее благоприятным прогнозом по сравнению с ОДГ. В исследовании T. Ius et al. (2012) было продемонстрировано, что астроцитомы в 3,2 раза чаще подвергались ЗТ, чем ОДГ ($p < 0,001$). В ретроспективном исследовании S.L. Hervey-Jumper et al. (2023) с включением 392 пациентов диагноз «астроцитомы» оказался независимым отрицательным прогностическим фактором, который способствовал анапластической трансформации опухоли (табл. 1). А наличие коделеции 1p/19q в олигодендроглиомах, соответственно, является благоприятным прогностическим критерием. Присутствие этого признака в опухоли, по данным научной литературы, оказывало статистически значимое положительное влияние на медиану безрецидивной продолжительности жизни [3, 27, 34–38].

Кроме коделеции 1p/19q, изучалось и влияние мутации в гене-супрессоре *TP53* [27, 39]. По данным исследования M. Ständer et al. (2004) с включением 159 пациентов, мутация *TP53* была единственным фактором риска в отношении ЗТ ($p < 0,03$).

Немаловажным для прогноза является объем терапии, который получают больные с глиомами низкой степени злокачественности. Ключевое значение для пациентов с доброкачественными новообразованиями имеет степень резекции опухоли, намного более важное, чем у пациентов с grade 3/4 опухолями. В многочисленных исследованиях аналогично было показано, что максимальная резекция опухоли в сравнении с тактикой наблюдения или меньшим объемом удаления опухоли (субтотальное/частичное/биопсия) имела более благоприятный прогноз для больных с ГНСЗ [3, 7, 23, 32, 40, 41]. В работе L. Zeng et al. (2021) было продемонстрировано, что тотальная резекция является первым методом выбора у пациентов с ГНСЗ, поскольку она коррелирует с увеличением общей продолжительности жизни.

По данным большинства зарубежных работ, проведение химиотерапии и лучевой терапии увеличивало период до ЗТ ($p = 0,0001$), что только подтверждает их условную «доброкачественность» [29, 42]. Лечение таких пациентов должно быть персонифицировано с учетом всех перечисленных выше факторов риска. Одним из основных химиопрепаратов, который назначается пациентам с нейроэпителиальными опухолями, является темозоломид. Существует и другое мнение. Так, например, в работе M.C. Tom et al. (2019) одним из неблагоприятных факторов ЗТ ГНСЗ рассматривалась как раз терапия темозоломидом (без проведения лучевой терапии). S. Choi et al. (2018) и P. Daniel et al. (2019) выдвинули в своих работах гипотезу, предполагающую приобретение темозоломид-ассоциированных мутаций в ключевых генах репарации, что может привести к накоплению большого числа мутаций. Дополнительные исследования помогут выяснить, является ли это значимым фактором, требующим рассмотрения при планировании терапии.

Данные о влиянии тех или иных факторов на медиану безрецидивной и общей продолжительности жизни, а также ЗТ у пациентов с астроцитомой grade 2 IDH+ и ОДГ grade 2 IDH+ и 1p19q+ сейчас только накапливаются, и во многом современная стратегия лечения данной категории пациентов за небольшим исключением строится на результатах исследований до 2016 г. [45].

Глиомы низкой степени злокачественности, факторы риска их рецидива и злокачественной трансформации еще долго будут привлекать исследователей. Несмотря на большое число работ с участием множества пациентов, ученые до сих пор не могут приблизиться к истинной причине такого поведения «доброкачественных» опухолей, а также разработать эффективные методы

предотвращения их анапластической трансформации. Существующие подходы лишь способствуют увеличению медианы БРП и отдаляют момент ЗТ, тем самым значительно продлевая жизнь пациента.

Заключение

На основании анализа литературных источников выделено несколько ключевых факторов, которые в большей степени влияют на безрецидивный период и частоту ЗТ. Некоторые из них можно только учесть и оценить как факт: локализацию опухоли, ее изначальные размеры на первом МРТ, гистологические и генетические характеристики, присутствие эпилептических приступов. А есть критерии, на которые можно повлиять: степень хирургического удаления, назначение ЛТ и ХТ. Только индивидуальный подход в планировании диагностических и лечебных мероприятий, основанных на перечисленных факторах, позволит выделить группу больных «высокого риска» развития раннего рецидива с назначением им ЛТ и адъювантной ХТ в послеоперационном периоде, что поможет добиться наилучшего результата.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов

Мацко М.В., Улитин А.Ю., Раменский В.В., Кальменс В.Я., Колосова М.С., Мацко Е.Д., Бакшеева А.О. — концепция работы, анализ литературных данных, написание и редактирование текста.

Authors' contributions

Matsko M.V., Ulitin A.Yu., Ramensky V.V., Kalmens V.Ya., Kolosova M.S., Matsko E.D., Baksheeva A.O.: Conceptualization of the study, analysis of literature data, writing and editing of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hervey-Jumper S.L., Zhang Y., Phillips J.J., et al. Interactive effects of molecular, therapeutic, and patient factors on outcome of diffuse low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11): 2029-2042.-DOI: 10.1200/JCO.21.02929.
2. Ius T., Isola M., Budai R., et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article. *J Neurosurg.* 2012; 117(6): 1039-52.-DOI: 10.3171/2012.8.JNS12393.
3. Jansen E., Hamisch C., Ruess D., et al. Observation after surgery for low grade glioma: long-term outcome in the light of the 2016 WHO classification. *J Neurooncol.* 2019; 145(3): 501-507.-DOI: 10.1007/s11060-019-03316-7.
4. Lemaitre A.L., Herbet G., Ng S., et al. Cognitive preservation following awake mapping-based neurosurgery for low-grade gliomas: A longitudinal, within-patient design study. *Neuro Oncol.* 2022; 24(5): 781-793.-DOI: 10.1093/neuonc/noab275.
5. Duffau H., Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol.* 2015; 17(3): 332-42.-DOI: 10.1093/neuonc/nou153.
6. Duffau H. A Personalized longitudinal strategy in low-grade glioma patients: predicting oncological and neural interindividual variability and its changes over years to think one step ahead. *J Pers Med.* 2022; 12(10): 1621.-DOI: 10.3390/jpm12101621.
7. Lasica A.B., Jaunmuktane Z., Fersht N., et al. Genomic prognosticators and extent of resection in molecularly subtyped world health organization grade II and III gliomas—a single-institution, nine-year data. *World Neurosurg.* 2021; 151: e217-e233.-DOI: 10.1016/j.wneu.2021.04.026.
8. Murphy E.S., Leyrer C.M., Parsons M., et al. Risk factors for malignant transformation of low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100(4): 965-971.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.258.
9. Sanai N., Chang S., Berger M.S. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 2011; 115(5): 948-65.-DOI: 10.3171/2011.7.JNS101238.
10. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231-1251.-DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
11. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803-20.-DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
12. Jiang H., Zhu Q., Wang X., et al. Characterization and clinical implications of different malignant transformation patterns in diffuse low-grade gliomas. *Cancer Sci.* 2023; 114(9): 3708-3718.-DOI: 10.1111/cas.15889.
13. Pallud J., Audureau E., Blonski M., et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014; 137(Pt 2): 449-62.-DOI: 10.1093/brain/awt345.
14. Gousias K., Schramm J., Simon M. Extent of resection and survival in supratentorial infiltrative low-grade gliomas: analysis of and adjustment for treatment bias. *Acta Neurochir (Wien).* 2014; 156(2): 327-37.-DOI: 10.1007/s00701-013-1945-0.
15. Fukuya Y., Ikuta S., Maruyama T., et al. Tumor recurrence patterns after surgical resection of intracranial low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2019; 144(3): 519-528.-DOI: 10.1007/s11060-019-03250-8.
16. Pignatti F., van den Bent M., Curran D., et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(8): 2076-84.-DOI: 10.1200/JCO.2002.08.121.
17. Wen B., Fu F., Hu L., et al. Subventricular zone predicts high velocity of tumor expansion and poor clinical outcome in patients with low grade astrocytoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018; 168: 12-17.-DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.02.036.
18. Cai K., Han D., Deng D., et al. Analysis of prognostic factors of low-grade gliomas in adults using time-dependent competing risk models: A population study based on the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer Control.* 2022; 29: 10732748221143388.-DOI: 10.1177/10732748221143388.
19. Heo Y.J., Park J.E., Kim H.S., et al. Prognostic relevance of gemistocytic grade II astrocytoma: gemistocytic component and MR imaging features compared to non-gemistocytic

- grade II astrocytoma. *Eur Radiol.* 2017; 27(7): 3022-3032.-DOI: 10.1007/s00330-016-4649-z.
20. Hattingen E., Raab P., Franz K., et al. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology.* 2008; 50(9): 759-67.-DOI: 10.1007/s00234-008-0409-3.
 21. Jaber M., Ewelt C., Wölfer J., et al. Is visible aminolevulinic acid-induced fluorescence an independent biomarker for prognosis in histologically confirmed (World Health Organization 2016) Low-grade gliomas? *Neurosurgery.* 2019; 84(6): 1214-1224.-DOI: 10.1093/neuros/nyy365.
 22. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M., et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med.* 2007; 48(4): 519-27.-DOI: 10.2967/jnumed.106.037895.
 23. Zeng L., Mei Q., Li H., et al. A survival analysis of surgically treated incidental low-grade glioma patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 8522.-DOI: 10.1038/s41598-021-88023-y.
 24. Rossi M., Gay L., Ambrogio F., et al. Association of supratotal resection with progression-free survival, malignant transformation, and overall survival in lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2021; 23(5): 812-826.-DOI: 10.1093/neuonc/noaa225.
 25. Hosmann A., Jaber M., Roetzer-Pejrimovsky T., et al. CD34 microvasculature in low-grade glioma: correlation with 5-aminolevulinic acid fluorescence and patient prognosis in a multicenter study at three specialized centers. *J Neurosurg.* 2022; 138(5): 1281-1290.-DOI: 10.3171/2022.7.JNS22921.
 26. Yue W.Y., Yu S.H., Zhao S.G., Chen Z.P. Molecular markers relating to malignant progression in Grade II astrocytoma. *J Neurosurg.* 2009; 110(4): 709-14.-DOI: 10.3171/2008.3.JNS17459.
 27. Ständer M., Peraud A., Leroch B., Kreth F.W. Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma: a long-term analysis. *Cancer.* 2004; 101(5): 1028-35.-DOI: 10.1002/cncr.20432.
 28. Wijnenga M.M.J., French P.J., Dubbink H.J., et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro Oncol.* 2018; 20(1): 103-112.-DOI: 10.1093/neuonc/nox176.
 29. Tom M.C., Park D.Y.J., Yang K., et al. Malignant transformation of molecularly classified adult low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(5): 1106-1112.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.025.
 30. Rudà R., Bello L., Duffau H., Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol.* 2012; 14 Suppl 4(Suppl 4): iv55-64.-DOI: 10.1093/neuonc/nos199.
 31. Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist.* 2014; 19(7): 751-9.-DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0060.
 32. Ius T., Ng S., Young J.S., et al. The benefit of early surgery on overall survival in incidental low-grade glioma patients: A multicenter study. *Neuro Oncol.* 2022; 24(4): 624-638.-DOI: 10.1093/neuonc/noab210.
 33. Opoku-Darko M., Eagles M.E., Cadieux M., et al. Natural history and growth patterns of incidentally discovered diffusely infiltrating low-grade gliomas: A volumetric study. *World Neurosurg.* 2019; 132: e133-e139.-DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.235.
 34. Weller M., van den Bent M., Preusser M., et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 170-186.-DOI: 10.1038/s41571-020-00447-z.
 35. Galbraith K., Snuderl M. Molecular pathology of gliomas. *Surg Pathol Clin.* 2021; 14(3): 379-386.-DOI: 10.1016/j.path.2021.05.003.
 36. Leu S., von Felten S., Frank S., et al. IDH mutation is associated with higher risk of malignant transformation in low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2016; 127(2): 363-72.-DOI: 10.1007/s11060-015-2048-y.
 37. Juratli T.A., Kirsch M., Robel K., et al. IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2012; 108(3): 403-10.-DOI: 10.1007/s11060-012-0844-1.
 38. Bhatia A., Moreno R., Reiner A.S., et al. Tumor volume growth rates and doubling times during active surveillance of IDH-mutant low-grade glioma. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(1): 106-115.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1180.
 39. Noor H., Briggs N.E., McDonald K.L., et al. TP53 Mutation is a prognostic factor in lower grade glioma and may influence chemotherapy efficacy. *Cancers (Basel).* 2021; 13(21): 5362.-DOI: 10.3390/cancers13215362.
 40. Law M., Yang S., Wang H., et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24(10): 1989-98.
 41. Hamdan N., Duffau H. Extending the multistage surgical strategy for recurrent initially low-grade gliomas: functional and oncological outcomes in 31 consecutive patients who underwent a third resection under awake mapping. *J Neurosurg.* 2021; 136(4): 1035-1044.-DOI: 10.3171/2021.3.JNS21264.
 42. Blonski M., Obara T., Brzenczek C., et al. Initial PCV chemotherapy followed by radiotherapy is associated with a prolonged response but late neurotoxicity in 20 diffuse low-grade glioma patients. *Front Oncol.* 2022; 12: 827897.-DOI: 10.3389/fonc.2022.827897.
 43. Daniel P., Sabri S., Chaddad A., et al. Temozolomide induced hypermutation in glioma: Evolutionary mechanisms and therapeutic opportunities. *Front Oncol.* 2019; 9: 41.-DOI: 10.3389/fonc.2019.00041.
 44. Choi S., Yu Y., Grimmer M.R., et al. Temozolomide-associated hypermutation in gliomas. *Neuro Oncol.* 2018; 20(10): 1300-1309.-DOI: 10.1093/neuonc/noy016.
 45. Bell E.H., Zhang P., Shaw E.G., et al. Comprehensive genomic analysis in NRG oncology/RTOG 9802: A phase III trial of radiation versus radiation plus procarbazine, lomustine (CCNU), and vincristine in high-risk low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(29): 3407-3417.-DOI: 10.1200/JCO.19.02983.

Поступила в редакцию / Received / 04.10.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 10.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марина Витальевна Мацко / Marina V. Matsko / ORCID ID: 0000-0003-1564-0943; SPIN: 2014-2268; Author ID: 918790; ResearcherID: W-9626-2018.

Алексей Юрьевич Улитин / Alexey Yu. Ulitin / ORCID ID: 0000-0002-8343-4917; WOS Research ID: AAA-9242-2020; Scopus Author ID: 25622874200.

Владислав Владимирович Раменский / Vladislav V. Ramenskiy / ORCID ID: 0000-0002-6869-5078.

Вячеслав Яковлевич Кальменс / Viacheslav Yu. Kalmens / ORCID ID: 0000-0002-3500-5325.

Мария Сергеевна Колосова / Maria S. Kolosova / ORCID ID: 0009-0007-5027-405X.

Евгений Дмитриевич Мацко / Eugene D. Matsko / ORCID ID: 0000-0002-4750-6450.

Анастасия Олеговна Бакшеева / Anastasiya O. Baksheeva / ORCID ID: 0000-0001-9970-5841.





© Цян Иньпэн, Ф.П. Ветшев, С.В. Осминин, И.Р. Билялов, Е.В. Панина,
Н.В. Петухова

Робот-ассистированные и лапароскопические операции при дистальном раке желудка: сравнение периоперационных и отдаленных результатов. Обзор литературы

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

©Yinpeng Qiang, Fedor P. Vetshev, Sergey V. Osminin, Ildar R. Bilyalov, Evgeniya P. Panina,
Natalya V. Petukhova

Robot-assisted and Laparoscopic Surgeries for distal gastric cancer: Comparison of Perioperative and Long-term Outcomes. A Literature Review

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

Рак желудка сохраняет лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Хирургическое лечение остается основным радикальным методом, при этом лапароскопический доступ, обладая доказанными преимуществами, имеет технические ограничения. Робот-ассистированная хирургия рассматривается как способ их преодоления. Целью данного обзора явился сравнительный анализ периоперационных и отдаленных результатов робот-ассистированной (РАДРЖ) и лапароскопической дистальной резекции желудка (ЛДРЖ) на основе современных научных данных. Был проведен систематический поиск публикаций в базах данных PubMed, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Согласно данным рандомизированных исследований, РАДРЖ демонстрирует сопоставимые с ЛДРЖ или лучшие непосредственные результаты, включая уменьшение интраоперационной кровопотери и более быстрое послеоперационное восстановление. Вопрос о потенциальном превосходстве робот-ассистированной методики в отношении отдаленной онкологической эффективности (выживаемости) остается открытым и требует дальнейшего изучения в рамках крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак желудка; робот-ассистированная хирургия; лапароскопическая хирургия; дистальная резекция желудка; периоперационные исходы; выживаемость

Для цитирования: Иньпэн Цян, Ветшев Ф.П., Осминин С.В., Билялов И.Р., Панина Е.В., Петухова Н.В. Робот-ассистированные и лапароскопические операции при дистальном раке желудка: сравнение периоперационных и отдаленных результатов. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 950-961.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-2600>

Gastric cancer remains a leading cause of oncological morbidity and mortality. Surgical treatment continues to be the primary radical method, while the laparoscopic approach, despite its proven advantages, has technical limitations. Robot-assisted surgery offers a way to overcome these limitations. The aim of this review was to conduct a comparative analysis of perioperative and long-term outcomes of robot-assisted distal gastrectomy (RADG) and laparoscopic distal gastrectomy (LDG) based on current scientific evidence. A systematic search of publications was performed in the PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library databases. According to data from randomized controlled trials, RADG demonstrates comparable or superior short-term outcomes to LDG, including reduced intraoperative blood loss and faster postoperative recovery. The question of whether the robot-assisted technique offers potential superiority in terms of long-term oncological efficacy (survival) remains open and requires further investigation through large-scale, multicenter randomized trials.

Keywords: stomach neoplasms; robotic surgical procedures; laparoscopic surgical procedures; distal gastrectomy; perioperative outcomes; survival

For Citation: Yinpeng Qiang, Fedor P. Vetshev, Sergey V. Osminin, Ildar R. Bilyalov, Evgeniya P. Panina, Natalya V. Petukhova. Robot-assisted and laparoscopic surgeries for distal gastric cancer: Comparison of perioperative and long-term outcomes. A literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 950-961.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-2600>

✉ Контакты: Цян Иньпэн, a9268434951@163.com

Введение

Рак желудка (РЖ) продолжает оставаться значимой глобальной медико-социальной проблемой. По данным статистики GLOBOCAN за

2022 г., было зарегистрировано более 968 000 новых случаев заболевания, что соответствует пятому месту по распространенности (4,9 % от общего числа онкологических заболеваний) и пятому месту по смертности (около 660 000 ле-

тальных исходов, 6,8 %) [1]. Хотя в последние годы отмечается общемировая тенденция к снижению указанных показателей [2], общая пятилетняя выживаемость остается низкой, во многом из-за частой диагностики на поздних стадиях.

Несмотря на развитие лекарственных методов лечения, радикальная операция с адекватным для стадии объемом лимфаденэктомии остается основным методом радикального лечения РЖ. Эволюция хирургических подходов, начавшаяся с первой лапароскопической дистальной резекции желудка в 1994 г. [3] и первой робот-ассистированной операции в 2003 г. [4], привела к широкому внедрению малоинвазивных технологий. Особенно показательна динамика в лечении местнораспространенного РЖ: согласно международным опросам, доля хирургов, выбирающих малоинвазивный подход, возросла с 9 % в 2014 г. до 39 % в 2020 г. [5, 6]. Преимущества лапароскопической дистальной резекции желудка перед открытыми вмешательствами подтверждены многочисленными рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ) [7–10].

Однако лапароскопической технике присущи определенные ограничения, включая усиление тремора манипуляторов, ограниченную степень свободы движений инструментов и сложности визуализации в анатомически ограниченных областях, что может отражаться на качестве и безопасности выполнения лимфаденэктомии. Робот-ассистированная хирургия, обладая трехмерной визуализацией высокой четкости, фильтрацией тремора и повышенной маневренностью инструментов, была разработана для минимизации этих ограничений. В настоящем обзоре представлен критический анализ современных данных, сравнивающих периоперационные и отдаленные результаты робот-ассистированной (РАДРЖ) и лапароскопической дистальной резекции желудка (ЛДРЖ). Основная информация и послеоперационные результаты опубликованных за последние 10 лет (2015–2025) рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) представлены в табл. 1 и 2.

Сравнительный анализ периоперационных результатов

Длительность оперативного вмешательства

Продолжительность операции является одним из наиболее часто сравниваемых параметров. При оценке хирургических технологий время операции представляет собой один из ключевых и неизбежных критериев. Исследование Park Sh.H. et al. указывает, что чрезмерно длительное время само по себе является независимым фактором

риска: выход за пределы оптимального диапазона часто ведет к снижению частоты успешных, «идеальных», вмешательств, сопровождаясь увеличением интраоперационной кровопотери и частоты послеоперационных осложнений. Данное исследование предложило оптимальный диапазон времени для дистальной резекции желудка по поводу рака — около 135,4–165,4 мин [11], однако он не является абсолютным стандартом. Фактическая продолжительность операции зависит от множества факторов, включая стадию и локализацию опухоли, анатомические особенности пациента, опыт хирурга и слаженность работы команды. Следовательно, оптимальное время следует рассматривать как динамический ориентир, а не как жесткий стандарт.

Если рассматривать абсолютные данные, большинство исследований сообщают, что продолжительность робот-ассистированной дистальной гастрэктомии Ojima T. et al. (2021), включившем 241 пациента со стадиями I–III, общее время операции в группе РАДГ было достоверно больше, чем в группе ЛДГ (266 против 230 мин, $p < 0,001$), что авторы объясняют временными затратами на докинг роботической системы [12]. Важно отметить, что данное и некоторые другие исследования не проводили разделения на «чистое операционное время» и время настройки оборудования. В работах, где такое разделение выполнялось (например, Pan H.F. et al., 2017; Lu J. et al., 2021), было показано, что продолжительность непосредственного выполнения хирургических манипуляций не имеет статистически значимых различий между РАДГ и ЛДГ [13, 14].

Стоит отметить, что подобно ЛДГ, для РАДГ также характерен выраженный эффект кривой обучения. По мере роста мастерства хирурга время операции может существенно сокращаться. Метаанализ, включивший 4589 пациентов, показал, что для освоения робот-ассистированной гастрэктомии D2 хирургу требуется выполнить около 25–50 операций, причем в крупных центрах с большим объемом операций эта кривая обучения может быть еще короче. После достижения стадии мастерства время операции в среднем сокращается на 35 % (примерно на 94,6 мин) [15].

Объем интраоперационной кровопотери

Снижение интраоперационной кровопотери является важной хирургической задачей, имеющей прогностическое значение. Крупное проспективное исследование JCOG1001 показало, что кровопотеря ≥ 200 мл является независимым фактором риска ухудшения безрецидивной выживаемости [16]. Большинство исследований демонстрирует преимущество роботизированного хирургического комплекса (РХК) в достижении

Таблица 1. Основная информация о рандомизированных контролируемых испытаниях, опубликованных за последние 10 лет (2015–2025) в хронологическом порядке

Автор	Страна	Центр	Дата	Размер выборки	Размер вы- борки для анализа	Стадия TNM				Тип операции				Кратко- срочные результаты	Долго- срочные результаты
						I	II	III	IV(MI)	ГЭ	ПРЖ	ДРЖ			
Wang Gang et al.	Китай	Моноцентровое исследование	2016	364	296	PAX:24 OX:21	PAX:50 OX:58	PAX:77 OX:66	-	PAX:47 OX:53	-	PAX:104 OX:92	✓		
Hua Feng Pan et al.	Китай	Моноцентровое исследование	2017	163	163	PAX:22 LIX:7	PAX:47 LIX:39	PAX:33 LIX:15	-	PAX:58 LIX:40	PAX: 8 LIX: 5	PAX:36 LIX:16	✓		
Jun Lu et al.	Китай	Моноцентровое исследование	2021	300	283	Стадия TNM не указана				-	-	PAX:141 LIX:142	✓		
Toshiyasu Ojima et al.	Япония	Мультицентровое исследование (2)	2021	287	230	PAX:68 LIX:71	PAX:31 LIX:21	PAX:15 LIX:19	PAX:3 LIX:8	PAX:38 LIX:24	PAX:10 LIX:15	PAX:69 LIX:80	✓		
Jun Lu et al.	Китай	Моноцентровое исследование	2024	300	283	Стадия TNM не указана				-	-	PAX:141 LIX:142		✓	
Rie Makuuchi et al.	Япония	В процессе													
Hao Cui et al.	Китай	В процессе													

«>» — не указано в исследовании; ГЭ — гастрэктомия (полное удаление желудка); ДРЖ — дистальная резекция желудка (удаление дистальной части желудка); ПРЖ — проксимальная резекция желудка (удаление проксимальной части желудка); PAX — робот-ассистированная хирургия (операция с помощью хирургического робота); LIX — лапароскопическая хирургия (эндоскопическая операция через маленькие разрезы); OX — открытая хирургия (традиционная операция с лапаротомией).

Table 1. Basic information on randomized controlled trials published in the last 10 years (2015–2025) in chronological order

Author	Country	Center	Year	Total Sam- ple Size	Analyzed Sample Size	TNM Stage				Type of Surgery			Short-term Outcomes	Long-term Outcomes	
						I	II	III	IV(M1)	TG	PG	DG			
Wang Gang et al.	China	Single	2016	364	296	RAG:24 OG:21	RAG:50 OG:58	RAG:77 OG:66	-	RAG:47 OG:53	-	RAG:104 OG:92	✓		
Hua Feng Pan et al.	China	Single	2017	163	163	RAG:22 LG:7	RAG:47 LG:39	RAG:33 LG:15	-	RAG:58 LG:40	RAG: 8 LG: 5	RAG:36 LG:16	✓		
Jun Lu et al.	China	Single	2021	300	283	TNM stage not specified				-	-	RAG:141 LG:142	✓		
Toshiyasu Ojima et al.	Japan	Multicenter study (2)	2021	287	230	RAG:68 LG:71	RAG:31 LG:21	RAG:15 LG:19	RAG:3 LG:8	RAG:38 LG:24	RAG:10 LG:15	RAG:69 LG:80	✓		
Jun Lu et al.	China	Single	2024	300	283	TNM stage not specified				-	-	-	RAG:141 LG:142		✓
Rie Makuuchi et al.	Japan	Ongoing													
Hao Cui et al.	China	Ongoing													

“.” — Not reported in the study; TG — Total gastrectomy; DG — Distal gastrectomy; PG — Proximal gastrectomy; RAG — Robot-assisted gastrectomy; LG — Laparoscopic gastrectomy; OG — Open gastrectomy.

Таблица 2. Краткосрочные послеоперационные результаты рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных за последние 10 лет (2015–2025) (в хронологическом порядке)

Показатели краткосрочных исходов		Автор											
		Wang Gang et al.			Hua Feng Pan et al.			Jun Lu et al.			Toshiyasu Ojima et al.		
		PAX	OX	P	PAX	JLX	P	PAX	JLX	P	PAX	JLX	P
Средняя продолжительность операции (мин)		242,7	192,4	0,002	153,11	151,97	0,717	201,2	181,6	<0,001	297	245	0,001
Кровопотеря (мл)		94,2	152,8	<0,001	41,27	83,69	0,000	41,2	55,7	0,045	25	25	0,18
Количество удаленных лимфатических узлов	Общее	30,9	29,3	0,281	36,06	30,03	0,000	40,9	39,9	0,452	30	35	0,09
	ГЭ	32,9	31,8	0,361	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ДРЖ	28,8	27,5	0,218	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Частота радикального удаления	R0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	110	108	0,11
	R1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	5	
	R2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	4	
Оценка послеоперационной боли (VAS)	1-й день	-	-	-	2,61	7,48	0,000	-	-	-	-	-	-
	2-й день	-	-	-	0,79	3,52	0,000	-	-	-	-	-	-
	3-й день	-	-	-	0,11	0,95	0,000	-	-	-	-	-	-
Время первого приема пищи (дни)	Жидкость	-	-	-	-	-	-	3,5	3,9	0,001	1	1	0,49
	Полужидкая пища	3,1	3,8	0,034	1,06	1,30	0,001	-	-	-	4	3	0,93
Время первого подъема (дни)		-	-	-	1,25	1,23	0,828	2,0	2,5	0,005	1	1	0,96
Время первого отхождения газов (дни)		2,6	3,1	0,028	2,05	2,51	0,000	3,2	3,5	<0,001	2	2	0,01
Продолжительность послеоперационной госпитализации (дни)		5,7	6,4	0,021	3,75	5,36	0,000	7,9	8,2	0,062	12	13	0,93
Послеоперационные осложнения (Clavien — Dindo)	Нет	137	130	0,756	97	49	0,063	128	117	0,039	103	94	0,02
	Есть	14	15		5	12		13	25		10	23	

«>» — Не указано в исследовании; ГЭ — гастрэктомия (полное удаление желудка); ДРЖ — дистальная резекция желудка (удаление дистальной части желудка); PAX — робот-ассистированная хирургия (операция с помощью хирургического робота); JLX — лапароскопическая хирургия (эндоскопическая операция через маленькие разрезы); OX — открытая хирургия (традиционная операция с лапаротомией).

Table 2. Short-term postoperative outcomes of randomized controlled trials published in the last 10 years (2015–2025), in chronological order

Short-term outcome indicators		Author											
		Wang Gang et al.			Hua Feng Pan et al.			Jun Lu et al.			Toshiyasu Ojima et al.		
		RAG	OG	P	RAG	LG	P	RAG	LG	P	RAG	LG	P
Mean operative time (min)		242.7	192.4	0.002	153.11	151.97	0.717	201.2	181.6	<0.001	297	245	0.001
Intraoperative blood loss (mL)		94.2	152.8	<0.001	41.27	83.69	0.000	41.2	55.7	0.045	25	25	0.18
Number of harvested lymph nodes	Total	30.9	29.3	0.281	36.06	30.03	0.000	40.9	39.9	0.452	30	35	0.09
	TG	32.9	31.8	0.361	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DG	28.8	27.5	0.218	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radical resection rate	R0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	110	108	
	R1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	5	0.11
	R2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	4	
Postoperative pain score (VAS)	Day 1	-	-	-	2.61	7.48	0.000	-	-	-	-	-	-
	Day 2	-	-	-	0.79	3.52	0.000	-	-	-	-	-	-
	Day 3	-	-	-	0.11	0.95	0.000	-	-	-	-	-	-
Time to first oral intake (days)	Liquid diet	-	-	-	-	-	-	3.5	3.9	0.001	1	1	0.49
	Semi-liquid diet	3.1	3.8	0.034	1.06	1.30	0.001	-	-	-	4	3	0.93
Time to first ambulation (days)		-	-	-	1.25	1.23	0.828	2.0	2.5	0.005	1	1	0.96
Time to first flatus (days)		2.6	3.1	0.028	2.05	2.51	0.000	3.2	3.5	<0.001	2	2	0.01
Postoperative hospital stay (days)		5.7	6.4	0.021	3.75	5.36	0.000	7.9	8.2	0.062	12	13	0.93
Postoperative complications (Clavien —Dindo)	No	137	130	0.756	97	49	0.063	128	117	0.039	103	94	0.02
	Yes	14	15		5	12		13	25		10	23	

“-” — Not reported in the study; TG — Total gastrectomy; DG — Distal gastrectomy; RAG — Robot-assisted gastrectomy; LG — Laparoscopic gastrectomy; OG — Open gastrectomy.

более точного гемостаза. Так, в одноцентровом РКИ Pan H.F. et al. (2017) у 141 пациента с местнораспространенным РЖ кровопотеря в группе РАДГ была значимо ниже (105,9 против 163,9 мл, $p < 0,001$), что подтверждалось лучшими показателями послеоперационного гемоглобина [13]. Эта тенденция подтверждается в других РКИ и метаанализах, указывая на одно из наиболее стабильных краткосрочных преимуществ РАДГ [14, 17–19].

Выводы, полученные в исследованиях высокого уровня доказательности, демонстрируют высокую степень согласованности, указывая на то, что преимущества роботизированной хирургии в контроле интраоперационной кровопотери не являются случайными, а представляют собой статистически устойчивый феномен. К потенциальным техническим факторам, обуславливающим данное явление, можно отнести следующие аспекты. Во-первых, система обеспечивает высококачественное трехмерное стереоскопическое изображение высокой четкости, которое может крайне ясно и наглядно отображать анатомические слои, ход сосудов и межтканевые пространства. Это позволяет хирургу точно идентифицировать плоскости отделения сосудов от окружающих тканей, тем самым максимально избегая ятрогенного повреждения сосудистой стенки во время манипуляций. В отличие от традиционной лапароскопии, которая зависит от навыков ассистента, держащего камеру, и неизбежно сопряжена с дрожанием изображения или отклонением поля зрения, роботический манипулятор камеры не только обеспечивает стабильную картинку, но и предлагает увеличение более чем в 10 раз. Это позволяет четко идентифицировать и точно обрабатывать мелкие ветви сосудов, которые трудно различить при стандартной лапароскопии. Во-вторых, инструменты роботизированной системы обладают семью степенями свободы, что обеспечивает значительно более высокую маневренность по сравнению с традиционными лапароскопическими инструментами. Они способны осуществлять многоосевые вращательные, сгибательные и захватывающие движения в ограниченном пространстве. Особенно при выполнении лимфодиссекции у основания перигастральных сосудов такая гибкость позволяет хирургу проводить прецизионное выделение на 360 градусов вокруг него. Это обеспечивает радикальность удаления лимфатических сосудов и узлов при эффективной защите сосудистых структур. Кроме того, роботизированная система оснащена функцией фильтрации тремора, способной автоматически нивелировать физиологические микроколебания рук хирурга. Данная характеристика особенно критична при выполнении тонких манипуляций, таких как выделение

лимфатических узлов в непосредственной близости от крупных сосудов, и позволяет существенно снизить риск случайного повреждения сосуда из-за непреднамеренной дрожи. Таким образом, указанные технические преимущества — включая стабильное трехмерное изображение с высоким разрешением и увеличением, высокоманевренные движения инструментов, а также активный контроль тремора — в совокупности формируют прочную техническую основу, позволяющую РАДРЖ эффективно снижать объем интраоперационной кровопотери.

Объем лимфодиссекции

Полнота лимфодиссекции — ключевой фактор, влияющий на стадирование и прогноз. Ретроспективные исследования показывают положительную корреляцию между числом удаленных лимфатических узлов и выживаемостью, особенно при III стадии заболевания [20, 21]. Сравнительные данные по методам варьируют. Крупное одноцентровое РКИ Lu J. et al. (2021), включившее 283 пациента, не выявило различий в общем количестве удаленных лимфатических узлов между группами [14]. Однако детальный анализ показал, что РАДГ обеспечивает более тщательную диссекцию в анатомически ограниченных областях (лимфатические узлы групп №№ 7, 8a, 9, 11p), особенно у пациентов с ИМТ > 25 кг/м². Метаанализ Guerrini G.P. et al. (2020) указывает на небольшое, но статистически значимое преимущество РАДРЖ по общему числу удаленных узлов [18] although it is still considered a demanding procedure. Robotic gastrectomy (RG. Таким образом, РАДРЖ как минимум не уступает ЛДРЖ по радикальности лимфодиссекции с потенциальным преимуществом в «сложных» для лапароскопического доступа анатомических областях.

Технической основой данного преимущества, аналогично описанному в разделе «Интраоперационная кровопотеря», являются главным образом трехмерное высококачественное изображение с увеличением, обеспечиваемое роботизированной системой, высокоманевренные инструменты, а также такие функции, как фильтрация тремора. Данные характеристики способствуют выполнению прецизионного выделения в узких и/или глубоко расположенных анатомических пространствах, что потенциально может повысить полноту и безопасность лимфодиссекции.

Необходимо особо подчеркнуть, что качество лимфодиссекции определяется не только количеством удаленных лимфатических узлов. Завышенное число лимфатических узлов иногда может быть следствием удаления сопутствующей необязательной жировой клетчатки, а не истинно полного удаления ключевых групп лимфо-

узлов высокого риска. Следовательно, будущие исследования должны более углубленно фокусироваться на существенных различиях между двумя технологиями в отношении точности лимфодиссекции, контроля качества и эффективности лимфаденэктомии в технически «сложных» зонах, а не только на сравнении количественных показателей.

Послеоперационное восстановление

Параметры послеоперационного восстановления служат индикатором травматичности вмешательства. В РКИ Wang G. et al. (2016), где участвовало 156 пациентов, группа РАДРЖ продемонстрировала более быстрое восстановление: сокращение времени до первой активизации, первого приема жидкости и общей продолжительности госпитализации по сравнению с группой ЛДРЖ [17]. Эта тенденция к ускоренной реабилитации после РАДРЖ находит подтверждение в других работах и может быть связана с совокупностью факторов, включая меньшую интраоперационную травму [14, 22]. Исследование Pan H.F. et al. (2017) также отметило менее выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде при робот-ассистированном доступе [13].

Послеоперационные осложнения

Влияние типа доступа на частоту осложнений остается предметом дискуссии. В РКИ Ojima T. et al. (2021) общая частота осложнений не различалась, однако анализ осложнений II степени и выше по классификации Clavien — Dindo выявил значимое преимущество РАДРЖ (8,6 против 19,0 %, $p = 0,03$) [22]. Современные метаанализы, включая работу Huang W. et al. (2025), также указывают на тенденцию к снижению риска осложнений, особенно тяжелых, при использовании РХК [23]. Однако результаты отдельных РКИ неоднородны, что может быть связано с различиями в методологии оценки, опыте хирургов и объеме выборки [13, 14, 17].

Панкреатическая фистула (ПФ) является одним из наиболее серьезных послеоперационных осложнений, требующих особого внимания у больных РЖ. При выполнении стандартной дистальной радикальной резекции желудка лимфодиссекция в области верхнего края поджелудочной железы делает тело и хвост железы уязвимыми для термического или механического повреждения, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие послеоперационной ПФ или панкреатита. ПФ является одним из наиболее тяжелых и сложных в лечении осложнений после операций по поводу рака желудка. Исследования показывают, что частота возникновения ПФ при лапароскопических операциях по поводу РЖ имеет тенденцию к росту [24]. В случае возникновения данное осложнение

может иметь тяжелые последствия, включая массивное кровотечение, интраабдоминальную инфекцию, нарушения водно-электролитного баланса, полиорганную недостаточность и даже летальный исход [25]. Исследования демонстрируют, что РАДРЖ способствует эффективному предотвращению возникновения ПФ. Результаты исследования Suda K. et al. показывают, что частота возникновения ПФ в лапароскопической группе составила 4,3 %, в то время как в роботизированной группе — 0 %, разница является статистически значимой ($p = 0,029$) [26]. Исследование Seo H. et al также поддерживает данный вывод, их данные показывают частоту 22,5 против 10 % соответственно ($p < 0,001$) [27]. Таким образом, в профилактике данного конкретного тяжелого осложнения — панкреатической фистулы — роботизированный хирургический комплекс может демонстрировать свои технологические преимущества.

Сравнительный анализ отдаленных онкологических результатов

Вопрос о влиянии хирургического метода на долгосрочную выживаемость является наиболее значимым и наименее изученным ввиду дефицита данных высокого уровня. Прорывными стали результаты РКИ фазы II Lu J. et al. (2024), в котором впервые в качестве первичной конечной точки была выбрана трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) [28]. Исследование, включившее 283 пациента, продемонстрировало статистически значимое преимущество РАДРЖ перед ЛДРЖ по трехлетней БРВ (85,8 против 73,2 %, $p = 0,011$) и общей выживаемости (88,7 против 78,0 %, $p = 0,022$). Многофакторный анализ подтвердил, что робот-ассистированный доступ является независимым фактором, снижающим риск рецидива ($HR = 0,546$). Преимущество было наиболее выражено у пациентов со стадиями pT2-4 и pN+.

Однако эти данные требуют взвешенной интерпретации. На сегодняшний день это единственное РКИ, показавшее подобные результаты. Они контрастируют с выводами крупных ретроспективных исследований с сопоставимым анализом, которые не выявили значимых различий в отдаленных исходах между РАДРЖ и ЛДРЖ [29–34] long-term oncological results of studies comparing robotic-assisted distal gastrectomy (RADG. Например, крупное ретроспективное исследование из Южной Кореи показало, что пятилетняя общая и пятилетняя безрецидивная выживаемость были сопоставимы между двумя группами [34]. Исследование Suda K. et al., сфокусированное на больных раком желудка I и II стадий, также не выявило статистически значимых различий в трехлетней выживаемости между группами [35]. Однако дальнейший анализ подгрупп показал,

что у пациентов с патологической стадией pIA раннего рака желудка робот-ассистированная хирургия может значительно улучшить прогноз. Гетерогенность результатов данных исследований может быть обусловлена совокупным влиянием нескольких факторов: различиями в характеристиках включенной популяции (стадии, индексе массы тела), конкретными деталями выполнения хирургической техники, типом дизайна исследования (проспективным или ретроспективным), а также продолжительностью наблюдения. Мы предполагаем, что потенциальная польза робот-ассистированной хирургии в отношении выживаемости может быть связана со следующими механизмами: более тщательное и точное удаление лимфатических узлов, значительное снижение частоты серьезных послеоперационных осложнений (несостоятельность анастомоза, панкреатическая фистула) и более быстрый послеоперационный восстановительный процесс. Совокупное действие этих факторов может способствовать улучшению долгосрочного прогноза у пациентов. Таким образом, полученные данные нуждаются в обязательном независимом подтверждении в рамках многоцентровых РКИ III фазы, таких как ожидаемые исследования ROLUG и KISS.

Качество жизни в послеоперационном периоде

Что касается сравнительной оценки качества жизни после операции, результаты исследований, сравнивающих РАДРЖ с лапароскопией, демонстрируют неоднозначную и сложную картину. Ретроспективное когортное исследование из Китая показало [36], что через 3 мес. после операции в роботической группе наблюдались более благоприятные тенденции в таких областях, как общий балл симптомов и социальное функционирование. Однако, в противоречие этим данным, крупное многоцентровое проспективное когортное исследование, проведенное в 11 центрах Южной Кореи, сообщило [37] об отсутствии значимых различий по всем параметрам качества жизни между двумя хирургическими подходами. Это расхождение может быть обусловлено множеством факторов, включая эффект кривой обучения, различия в методах реконструкции желудка, неоднородность пациентов и различия в качестве выполнения протоколов послеоперационного ведения.

Обобщая имеющуюся литературу, большинство соответствующих исследований имеют ретроспективный дизайн. Даже при использовании сопоставительного анализа с учетом баллов склонности для контроля селективной предвзятости, они обычно сталкиваются с такими проблемами, как ограниченный размер выборки и относительно короткий срок наблюдения. Следовательно, в настоящее время сделать одно-

значные выводы затруднительно. Обнадешивает, что в Китае продолжается крупное рандомизированное клиническое исследование (регистрационный номер ChiCTR2000032670), сфокусированное на сравнении краткосрочных исходов и качества жизни при лапароскопической и полностью робот-ассистированной дистальной гастрэктомии. Его результаты, как ожидается, предоставят доказательства более высокого качества в этой области [38].

Экономическая эффективность

На уровне общих медицинских расходов стоимость роботизированной хирургии, как правило, значительно выше, чем лапароскопической. Вывод подтвержден множеством систематических обзоров и метаанализов. Исследование, опубликованное в 2023 г. и оценивавшее рентабельность РАДРЖ, ЛДРЖ и традиционной открытой дистальной резекции желудка при местнораспространенном раке, показало, что общая стоимость РАДРЖ была самой высокой [39]. Аналогичные выводы были сделаны и в других исследованиях [40–43], причем данное различие подтверждается обширными доказательствами высокого качества.

Разница в стоимости в основном обусловлена косвенными расходами, связанными с роботизированной системой, включая высокие затраты на приобретение и амортизацию оборудования, годовые контракты на обслуживание, а также более дорогие специализированные хирургические инструменты и расходные материалы. Кроме того, во многих странах расходы, связанные с роботизированной операцией, еще не включены в рамки страхового покрытия, что становится важным фактором, влияющим на выбор лечения пациентом.

Несмотря на более высокую стоимость, предварительный анализ рентабельности показывает, что за счет улучшения краткосрочных клинических результатов данная технология может оставаться рентабельной в тех системах здравоохранения, которые готовы платить более высокую премию за улучшенные медицинские результаты. Когда стоимость новой технологии превышает стоимость существующего стандарта, анализ стоимости и эффективности становится ключевым инструментом для оценки ее клинической ценности и экономической целесообразности. Однако для окончательного определения ее рентабельности в настоящее время все еще необходимы более качественные данные исследований, основанные на долгосрочных онкологических результатах и качестве жизни.

Основы выбора пациентов и индивидуализированный подход

В клинической практике выбор между робот-ассистированной и лапароскопической га-

стрэктомией у пациентов с раком желудка является сложным и требует высокой степени индивидуализации. В настоящее время в международных рекомендациях отсутствуют четкие указания, основанные на доказательствах высокого уровня, для строгого разграничения показаний к каждому из методов. Однако, опираясь на существующие исследования и экспертный консенсус, можно выделить ключевые факторы, влияющие на это решение.

Физиологические характеристики пациента являются первостепенным фактором. Для пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) роботический доступ может иметь преимущества. Метаанализ, посвященный пациентам с ожирением и раком желудка, показал, что восстановление в послеоперационном периоде было лучше в группе роботической хирургии по сравнению с лапароскопической [44]. Ретроспективное исследование Komatsu M. et al. дополнительно указывает, что у пациентов с избыточной массой тела робот-ассистированная гастрэктомия независимо ассоциирована со снижением риска послеоперационных осложнений степени II и выше по классификации Clavien — Dindo ($\text{ОШ} = 0,33$, $95\% \text{ ДИ } 0,12\text{--}0,87$, $P = 0,02$) [45]. Это может быть объяснено тем, что у пациентов с ожирением избыток внутрибрюшной жировой клетчатки и ограниченное операционное пространство усиливают «рычажный эффект» и тремор инструментов при традиционной лапароскопии, что повышает сложность манипуляций и утомляемость хирурга. РХК, благодаря стабильной визуализации, фильтрации тремора и высокой маневренности инструментов, позволяет выполнять более точные и контролируемые действия в сложных анатомических условиях, потенциально способствуя более быстрой реабилитации. Кроме того, для пациентов, которым требуется лимфодиссекция D2, в подгрупповом анализе многоцентрового проспективного исследования было показано, что интраоперационная кровопотеря в группе роботической хирургии была значительно ниже, чем в лапароскопической группе [46]. Таким образом, для пациентов с высоким ИМТ или планируемой D2 лимфодиссекцией робот-ассистированный доступ может рассматриваться как более безопасный и эргономичный выбор.

Локализация и стадия опухоли напрямую влияют на хирургическую стратегию. Для опухолей верхней трети желудка с вовлечением эзофагокардиального перехода, где операционное пространство ограничено и часто требуется лимфодиссекция параэзофагеальных и медиастинальных лимфатических узлов, гибкость и стабильность РХК могут предоставить больше преимуществ. При раннем раке желудка все большее значение приобретают органосохраня-

ющие операции (например, пилоросохраняющая резекция желудка, парциальная резекция на основе биопсии сторожевого лимфатического узла), которые требуют исключительной точности для сохранения нервных и сосудистых структур. Прецизионный контроль, характерный для РА операций, предоставляет потенциальное преимущество для выполнения таких деликатных вмешательств, однако это требует дальнейшего подтверждения в клинических исследованиях.

Обобщая имеющиеся данные, при отсутствии четких критериев, основанных на исследованиях высокого уровня, можно предложить следующие предварительные рекомендации:

Ситуации, в которых может быть предпочтительна РА-хирургия:

- Пациенты с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$).
- Местнораспространенный рак желудка, требующий сложной D2-лимфодиссекции.
- Опухоли, расположенные в верхней трети желудка или в области эзофагогастрального перехода, в сложных анатомических зонах.
- Планируемые прецизионные органосохраняющие операции при раннем раке желудка.

Ситуации, в которых лапароскопическая хирургия может оставаться предпочтительным выбором:

- Опухоли, расположенные в средней и нижней трети желудка, на ранних стадиях.
- Необходимость ограниченного объема лимфодиссекции D1+.
- Ограниченные финансовые возможности пациента или ресурсные ограничения медицинского учреждения.

Дистанционный доступ, автоматизация и интеллектуализация: на пути к новой парадигме хирургии рака желудка

Роботизированные системы демонстрируют свои уникальные и незаменимые преимущества, а также широкий потенциал развития. В области хирургии РЖ роботизированная хирургия вступает в ключевую фазу трансформации из вспомогательного инструмента в основную терапевтическую платформу. В будущем ее развитие будет тесно интегрировано с технологиями дистанционного доступа, автоматизации и междисциплинарного интеллекта, что системно преобразует общую парадигму диагностики и лечения рака желудка.

В проспективном одноцентровом исследовании FUTURE-04, проведенном в Китае, удаленная РА радикальная гастрэктомия с использованием технологии 5G предварительно подтвердила свою безопасность и осуществимость — операция на расстоянии 15 км продемонстрировала хорошие результаты у пациентов [47]. Исследование, проведенное Guo Ch., et al., также поддерживает данный вывод [48]. Плат-

форма для дистанционных операций на основе технологий связи 5G/6G эффективно устранит географические ограничения и будет способствовать сбалансированному распределению медицинских ресурсов. Это позволит удаленным регионам или базовым медицинским учреждениям получать оперативное руководство от ведущих специалистов в режиме реального времени, что имеет важное практическое значение в таких сценариях, как экстренная помощь или междисциплинарное лечение.

С другой стороны, технологии искусственного интеллекта и автоматизации способствуют стандартизации, повышению точности и однородности хирургических операций. Модели трехмерной реконструкции на основе данных компьютерной томографии / магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ) с использованием искусственного интеллекта (ИИ) могут автоматически идентифицировать сосудистые вариации и зоны высокого риска расположения лимфатических узлов, планируя для каждого пациента индивидуальный хирургический «маршрут» [49]. Одновременно с этим интеграция флуоресцентной визуализации с индоцианиновым зеленым и системы зрения робота позволяет осуществлять динамическую визуализацию зон лимфодренажа в реальном времени, способствуя выполнению более точной лимфодиссекции [50]. Что касается стандартизированных этапов, таких как обработка сосудов или формирование анастомоза, предустановленные автоматизированные протоколы не только помогают сократить различия между операторами и уменьшить время операции, но и знаменуют собой фундаментальный переход хирургии рака желудка от «основанной на опыте» к «основанной на данных». Это обеспечивает воспроизводимые и высококачественные хирургические решения для медицинских учреждений различного уровня.

Заключение

Проведенный анализ современной литературы позволяет сделать следующие выводы:

1. РАДРЖ является технически осуществимой и безопасной альтернативой лапароскопическому вмешательству.
2. По краткосрочным периоперационным исходам РАДРЖ демонстрирует сопоставимые с ЛДРЖ результаты, а по ряду параметров (интраоперационной кровопотере, темпам послеоперационного восстановления, потенциально — объему лимфодиссекции в «сложных» анатомических зонах) показывает статистически значимые преимущества.
3. Данные о влиянии хирургического метода на отдаленную онкологическую эффективность

остаются ограниченными и противоречивыми. Результаты единственного РКИ, указывающие на возможное превосходство РАДРЖ в выживаемости, требуют дальнейшей верификации.

4. Для формирования окончательных клинических рекомендаций необходимы результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы, специально разработанных для сравнения отдаленных онкологических исходов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the preparation of the manuscript, including the conception of the work, acquisition, analysis, and interpretation of data, drafting and revising the manuscript, and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., 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): 229–263.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21609>.
3. Kitano S., Iso Y., Moriyama M., et al. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1994; 4(2): 146–148.
4. Hashizume M., Sugimachi K. Robot-assisted gastric surgery. *Surg Clin North Am.* 2003; 83(6): 1429–1444.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(03\)00158-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00158-0).
5. Brenkman H.J.F., Haverkamp L., Ruurda J.P., et al. Worldwide practice in gastric cancer surgery. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(15): 4041–4048.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i15.4041>.
6. Gertsen E.C., Brenkman H.J.F., Haverkamp L., et al. Worldwide practice in gastric cancer surgery: A 6-year update. *Dig Surg.* 2021; 38(4): 266–274.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000515768>.
7. Hu Y., Huang C., Sun Y., et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced

- gastric cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(12): 1350–1357.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7215>.
8. Katai H., Mizusawa J., Katayama H., et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer*. 2017; 20(4): 699–708.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0646-9>.
 9. Kim W., Kim H.-H., Han S.-U., et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: Short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg*. 2016; 263(1): 28–35.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001346>.
 10. Lee H.-J., Hyung W.J., Yang H.-K., et al. Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer (KLASS-02-RCT). *Ann Surg*. 2019; 270(6): 983–991.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003217>.
 11. Park S.-H., Shin Y.-R., Hur H., et al. Exploring ideal operative time for best outcomes in gastric cancer surgery: A multi-institutional study based on KLASS-07 database. *Chin J Cancer Res*. 2023; 35(6): 660–674.-DOI: <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2023.06.10>.
 12. Ojima T., Nakamura M., Hayata K., et al. Short-term outcomes of robotic gastrectomy vs laparoscopic gastrectomy for patients with gastric cancer. *JAMA Surg*. 2021; 156(10): 1–10.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.3182>.
 13. Pan H.-F., Wang G., Liu J., et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for locally advanced gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017; 27(6): 428–433.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000469>.
 14. Lu J., Zheng C.-H., Xu B.-B., et al. Assessment of robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2021; 273(5): 858–867.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004466>.
 15. Leanza S., Coco D. Learning curve in robotic D2 gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of operative proficiency and postoperative outcomes. *Maedica (Bucur)*. 2025; 20(3): 471–478.-DOI: <https://doi.org/10.26574/maedica.2025.20.3.471>.
 16. Misawa K., Kurokawa Y., Mizusawa J., et al. Negative impact of intraoperative blood loss on long-term outcome after curative gastrectomy for advanced gastric cancer: exploratory analysis of the JCOG1001 phase III trial. *Gastric Cancer*. 2022; 25(2): 459–467.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01266-6>.
 17. Wang G., Jiang Z., Zhao J., et al. Assessing the safety and efficacy of full robotic gastrectomy with intracorporeal robot-sewn anastomosis for gastric cancer: A randomized clinical trial. *J Surg Oncol*. 2016; 113(4): 397–404.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.24146>.
 18. Guerrini G.P., Esposito G., Magistri P., et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: The largest meta-analysis. *Int J Surg*. 2020; 82: 210–228.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.07.053>.
 19. Yu X., Lei W., Zhu L., et al. Robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2024; S1015-9584(24)01268-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.06.051>.
 20. Macalindong S.S., Kim K.H., Nam B.-H., et al. Effect of total number of harvested lymph nodes on survival outcomes after curative resection for gastric adenocarcinoma: findings from an eastern high-volume gastric cancer center. *BMC Cancer*. 2018; 18: 73.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3872-6>.
 21. Hayashi S., Kanda M., Ito S., et al. Number of retrieved lymph nodes is an independent prognostic factor after total gastrectomy for patients with stage III gastric cancer: propensity score matching analysis of a multi-institution dataset. *Gastric Cancer*. 2019; 22(4): 853–863.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0902-2>.
 22. Ojima T., Nakamura M., Hayata K., et al. Short-term outcomes of robotic gastrectomy vs laparoscopic gastrectomy for patients with gastric cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021; 156(10): 954–963.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.3182>.
 23. Huang W., Tang G., Sun H. Robotic vs. laparoscopic gastrectomy for patients with locally advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score-matched studies. *Int J Surg*. 2025; 111(2): 2240–2256.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002185>.
 24. Guerra F., Giuliani G., Iacobone M., et al. Pancreas-related complications following gastrectomy: systematic review and meta-analysis of open versus minimally invasive surgery. *Surg Endosc*. 2017; 31(11): 4346–4356.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5507-z>.
 25. Biondi A., Cananzi F.C.M., Persiani R., et al. The road to curative surgery in gastric cancer treatment: A different path in the elderly? *J Am Coll Surg*. 2012; 215(6): 858–867.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.021>.
 26. Suda K., Man-i M., Ishida Y., et al. Potential advantages of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. *Surg Endosc*. 2015; 29(3): 673–685.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3718-0>.
 27. Seo H.S., Shim J.H., Jeon H.M., et al. Postoperative pancreatic fistula after robot distal gastrectomy. *J Surg Res*. 2015; 194(2): 361–366.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.10.022>.
 28. Lu J., Xu B.-B., Zheng H.-L., et al. Robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for resectable gastric cancer: a randomized phase 2 trial. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 4668.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49013-6>.
 29. Gao G., Liao H., Jiang Q., et al. Surgical and oncological outcomes of robotic- versus laparoscopic-assisted distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer: a propensity score-matched analysis of 1164 patients. *World J Surg Oncol*. 2022; 20(1): 315.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02778-w>.
 30. Hikage M., Fujiya K., Kamiya S., et al. Robotic Gastrectomy compared with laparoscopic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer patients: A propensity score-matched analysis. *World J Surg*. 2021; 45(5): 1483–1494.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05939-8>.
 31. Shibasaki S., Suda K., Hisamori S., et al. Robotic gastrectomy for gastric cancer: systematic review and future directions. *Gastric Cancer*. 2023; 26(3): 325–338.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-023-01389-y>.
 32. Jin T., Liu H.-D., Yang K., et al. Effectiveness and safety of robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of 12,401 gastric cancer patients. *Updates Surg*. 2022; 74(1): 267–281.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01176-3>.
 33. Feng Q., Ma H., Qiu J., et al. Comparison of long-term and perioperative outcomes of robotic versus conventional laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A systematic

- review and meta-analysis of PSM and RCT studies. *Front Oncol.* 2021; 11: 759509.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.759509>.
34. Shin H.-J., Son S.-Y., Wang B., et al. Long-term comparison of robotic and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A propensity score-weighted analysis of 2084 consecutive patients. *Ann Surg.* 2021; 274(1): 128–137.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003845>.
 35. Suda K., Sakai M., Obama K., et al. Three-year outcomes of robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for the treatment of clinical stage I/II gastric cancer: a multi-institutional retrospective comparative study. *Surg Endosc.* 2023; 37(4): 2858–2872.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09802-w>.
 36. Fu J., Li Y., Liu X., et al. Effects of robotic and laparoscopic-assisted surgery on lymph node dissection and quality of life in the upper third of gastric cancer: A retrospective cohort study based on propensity score matching. *Front Surg.* 2022; 9: 1057496.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1057496>.
 37. Choi J.-H., Han S.-U., Yang H.-K., et al. The pattern of postoperative quality of life following minimally invasive gastrectomy for gastric cancer: a prospective cohort from Korean multicenter robotic gastrectomy trial. *Ann Surg Treat Res.* 2020; 99(5): 275–284.-DOI: <https://doi.org/10.4174/astr.2020.99.5.275>.
 38. Cui H., Cao B., Liu G., et al. Comparison of short-term outcomes and quality of life in totally laparoscopic distal gastrectomy and totally robotic distal gastrectomy for clinical stage I-III gastric cancer: study protocol for a multi-institutional randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2021; 11(5): e043535.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043535>.
 39. Lu J., Wu D., Huang J.-B., et al. Comparison of robotic versus laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a prospective trial-based economic evaluation. *Surg Endosc.* 2023; 37(10): 7472–7485.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10147-1>.
 40. Li Z.-Y., Zhou Y.-B., Li T.-Y., et al. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A multicenter cohort study of 5402 patients in China. *Ann Surg.* 2023; 277(1): e87–e95.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005046>.
 41. Kong Y., Cao S., Liu X., et al. Short-term clinical outcomes after laparoscopic and robotic gastrectomy for gastric cancer: a propensity score matching analysis. *J Gastrointest Surg.* 2020; 24(3): 531–539.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04158-4>.
 42. Li Z., Li J., Li B., et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 705–714.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S161007>.
 43. Lu J., Zheng H.-L., Li P., et al. A propensity score-matched comparison of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Oncological, cost, and surgical stress analysis. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(7): 1152–1162.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3785-y>.
 44. Yu X., Zhu L., Zhang Y., et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in patients with obesity: systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1158804.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1158804>.
 45. Komatsu M., Kinoshita T., Akimoto E., et al. Advantages of robotic gastrectomy for overweight patients with gastric cancer: a comparison study of robotic gastrectomy and conventional laparoscopic gastrectomy. *Surg Today.* 2023; 53(11): 1260–1268.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-023-02681-1>.
 46. Park J.M., Kim H.I., Han S.U., et al. Who may benefit from robotic gastrectomy?: A subgroup analysis of multicenter prospective comparative study data on robotic versus laparoscopic gastrectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(12): 1944–1949.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.012>.
 47. Guo H., Tian Y., Ding P., et al. Safety and feasibility of robot-assisted remote radical gastrectomy for gastric cancer based on 5G communication technology (FUTURE-04): a prospective, single-arm clinical trial. *Gastric Cancer.* 2025; 29: 238–249.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-025-01687-7>.
 48. Guo C., Zhou J., Hu M., et al. Clinical application and observation of 5G remote robotic radical gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc.* 2025; 40: 2127–2135.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-025-12268-1>.
 49. Nakamura T., Kobayashi N., Kumazu Y., et al. Precise highlighting of the pancreas by semantic segmentation during robot-assisted gastrectomy: visual assistance with artificial intelligence for surgeons. *Gastric Cancer.* 2024; 27(4): 869–875.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01495-5>.
 50. Choi S., Kim N.Y., Kim Y.N., et al. Fluorescence-guided two-port robotic gastrectomy versus conventional laparoscopic gastrectomy: A nonrandomized controlled trial. *Ann Surg Open.* 2023; 4(3): e318.-DOI: <https://doi.org/10.1097/AS9.0000000000000318>.

Поступила в редакцию / Received / 01.02.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 25.02.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Цян Иньпэн / Qiang Yinpeng / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4180-7126>.

Федор Петрович Ветшев / Fedor P. Vetshev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-092X>.

Сергей Викторович Осминин / Sergey V. Osminin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9950-6575>.

Ильдар Равильевич Билялов / Ildar R. Bilyalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8956-1765>.

Евгения Владиславовна Панина / Evgeniya V. Panina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-1554>.

Наталья Васильевна Петухова / Natalya V. Petukhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6783-573X>.





© Д.Б. Кодзоева¹, А.Д. Зирияходжаев^{1,2,3}, Д.Ш. Джабраилова¹,
К.В. Максимов¹, Ш.Ш. Абдуллоева¹, Н.Д. Замалдинов¹, У.Х. Хомиди¹, Р.Л. Сугаипов¹,
Ф.С. Хугаева¹, А.Д. Каприн^{1,2,3}

Перспективы отказа от аксиллярной лимфодиссекции при раке молочной железы с метастатическим поражением регионарных зон после неoadъювантной полихимиотерапии: систематический обзор

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Институт профессионального образования Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

© Dali B. Kodzoeva¹, Aziz D. Zikiryakhodzhaev^{1,2,3}, Dzhamilya Sh. Dzhabrailova¹, Kirill V. Maksimov¹,
Shahnoza Sh. Abdulloeva¹, Nadir D. Zamaldinov¹, Umar I.K. Khomidi¹, Rashid L. Sugaipov¹,
Fatima S. Khugaeva¹, Andrey D. Kaprin^{1,2,3}

Perspectives of Omission of Axillary Lymph Node Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review

¹P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute — Branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, the Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

Введение. В данном систематическом обзоре проанализировано влияние биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) на долгосрочные онкологические результаты у пациенток с клинически верифицированным поражением аксиллярных лимфатических узлов при раке молочной железы после неoadъювантной химиотерапии (НАПХТ) и достижение клинического ответа. Основная цель — оценить, обеспечивает ли БСЛУ при достижении клинического ответа в регионарных зонах сопоставимые показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению со стандартной аксиллярной лимфодиссекцией (АЛД).

Материалы и методы. Поиск литературы проведен в марте 2025 г. в базах PUBMED и Google Scholar с использованием ключевых слов *breast neoplasm*, *node-positive*, *neoadjuvant chemotherapy*, *long-term survival*, а также ручным просмотром списков ссылок включенных статей. В обзор включались рандомизированные контролируемые исследования и ретроспективные когортные исследования, оценившие отдаленные показатели ОВ, БРВ и частоту аксиллярных рецидивов в группе пациентов с клинически верифицированным поражением аксиллярных лимфатических узлов и полным клиническим регрессом после НАПХТ в зависимости от выполненного хирургического вмешательства на регионарном лимфоколлекторе. Отбор литературы и извлечение данных выполнялись двумя независимыми рецензентами по рекомендациям PRISMA с оценкой риска смещений шкалой Newcastle–Ottawa.

Результаты. Из 341 найденного источника отобрано 20 исследований для систематического обзора. Пятилетняя

Introduction. This systematic review evaluates the impact of sentinel lymph node biopsy (SLNB) on long-term oncologic outcomes in breast cancer patients with clinically confirmed axillary lymph node involvement who achieved clinical nodal response after neoadjuvant chemotherapy (NACT). The primary objective was to assess whether SLNB, in the setting of clinical nodal response, provides comparable overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) outcomes relative to standard axillary lymph node dissection (ALND).

Materials and Methods. A comprehensive literature search was conducted in March 2025 using PubMed and Google Scholar databases with the keywords “breast neoplasm”, “node-positive,” “neoadjuvant chemotherapy”, and “long-term survival.” Reference lists of included articles were also manually screened. Eligible studies included randomized controlled trials and retrospective cohort studies evaluating long-term OS, RFS, and axillary recurrence rates in patients with biopsy-proven axillary nodal involvement and complete clinical response following NACT, stratified by the type of axillary surgery performed. Study selection and data extraction were performed independently by two reviewers following PRISMA guidelines. Risk of bias was assessed using the Newcastle–Ottawa Scale.

Results. Of 341 records identified, 20 studies were included in the systematic review. Pooled 5-year OS was 93.3 %

ОВ в группах БСЛУ и АЛД составила 93,3 и 80,0 % соответственно, а БРВ — 84,7 и 73,2 % ($p = 0,001$). Частота аксиллярных рецидивов в обеих группах оставалась низкой и статистически не различалась (0,3–0,9 % для БСЛУ против 0,4–0,6 % для АЛД).

Выводы. Объем хирургического вмешательства в регионарных зонах не показал статистически значимого влияния на отдаленные показатели выживаемости пациенток при раке молочной железы с поражением лимфатических узлов и полной клинической регрессией после НАПХТ, однако требуются результаты крупных рандомизированных исследований высокого качества с отдельным анализом подгрупп.

Ключевые слова: рак молочной железы; биопсия сторожевого лимфатического узла; аксиллярная лимфодиссекция; неoadъювантная химиотерапия

Для цитирования: Кодзоева Д.Б., Зирияходжаев А.Д., Джабраилова Д.Ш., Максимов К.В., Абдуллоева Ш.Ш., Замалдинов Н.Д., Хомиди У.Х., Сугаипов Р.Л. Перспективы отказа от аксиллярной лимфодиссекции при раке молочной железы с метастатическим поражением регионарных зон после неoadъювантной полихимиотерапии: систематический обзор. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 962–974.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2456

✉ Контакты: Кодзоева Дали Багаудиновна, sooooodalie@gmail.com

Введение

Дезэскалация хирургических вмешательств в аксиллярной области значительно развилась за последние 30 лет, претерпев бурный рост с появлением метода биопсии сторожевого лимфатического узла (ЛУ) [1]. Исторически аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) была стандартной практикой для стадирования и оценки распространенности рака молочной железы (РМЖ), однако ее выполнение было ассоциировано со значительным количеством осложнений, включая развитие лимфедемы верхней конечности и контрактур плечевого сустава. Внедрение в практику метода биопсии «сторожевого» лимфатического узла (БСЛУ), быстро ставшим стандартной процедурой в лечении раннего РМЖ без клинически пораженных ЛУ, предложило менее агрессивную альтернативу АЛД, с предоставлением достаточной информации для стадирования и с меньшей частотой развития осложнений [2]. В то же время все более важную роль в лечении РМЖ заняла неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ), позволяя выполнять больше органосохраняющих операций на молочной железе и оставляя открытым вопрос о возможности уменьшения вмешательств в аксиллярной области при полном клиническом ответе опухоли в ЛУ [3]. Были инициированы ряд исследований, оценивающих возможность выполнения БСЛУ при полном регрессе единичных метастатических ЛУ после НАПХТ (ACOZOG Z-01071, SENTINA, SN FNAC, NSABP B-27, GANEA 1), однако авторы заявляли о высокой частоте ложноотрицательных результатов метода БСЛУ [4]. Авторы

в SLNB group versus 80.0 % in the ALND group, and 5-year RFS was 84.7 versus 73.2 %, respectively ($p = 0.001$). Axillary recurrence rates remained low and did not differ significantly between groups (0.3–0.9 % for SLNB vs. 0.4–0.6 % for ALND).

Conclusion. The extent of axillary surgery did not demonstrate a statistically significant impact on long-term survival outcomes in node-positive breast cancer patients who achieved complete clinical nodal response after NACT. However, high-quality randomized trials with subgroup-specific analyses are needed to confirm these findings.

Keywords: breast cancer; sentinel lymph node biopsy; axillary lymph node dissection; neoadjuvant chemotherapy

For Citation: Dali B. Kodzoeva, Aziz D. Zikirakhodzhaev, Dzhamilya Sh. Dzhabrailova, Kirill V. Maksimov, Shahnoza Sh. Abdulloeva, Nadir D. Zamaldinov, Umar I.K. Khomidi, Rashid L. Sugaipov, Fatima S. Khugaeva, Andrey D. Kaprin. Perspectives of omission of axillary lymph node dissection in node-positive breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 962–974.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2456

исследований ACOZOG Z-01071 и SENTINA провели детальный анализ факторов, ассоциированных с ложноотрицательными результатами, и выявили, что при удалении трех сторожевых ЛУ частота ложноотрицательных результатов достигала приемлемого уровня < 10 %, а при использовании техники *dual-tracer* (совмещение двух методов контрастирования) опускалась до 6,2 и 8,6 % [4]. В попытках снизить частоту ложноотрицательных результатов был предложен метод таргетной лимфодиссекции, суть которой заключается в удалении маркированного до НАПХТ различными способами метастатического ЛУ [5]. Использование данного метода имеет свои ограничения — повышение стоимости лечения, отсутствие надежных рекомендаций относительно количества подлежащих маркировке ЛУ, высокая частота потерь метки (вплоть до 30 %) [6]. Стоит отметить, что результаты исследований, проведенных в России, таких проблем не отмечают. Частота идентификации установленной метки составила 100 % в исследовании НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова ($n = 41$) и 100 % в исследовании МНИОИ им. П.А. Герцена ($n = 83$) [7, 8]. Данных о стоимости данной процедуры в России в литературных источниках не предоставлено.

Из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов существует противоречие относительно онкологической безопасности методики БСЛУ и целесообразности ее внедрения в качестве нового стандарта стадирования статуса регионарных ЛУ у пациенток с поражением подмышечных ЛУ (cN +), у которых после НАПХТ достигнута клиническая регрессия (ycN0).

Несмотря на это, несколько ретроспективных исследований с ограниченным объемом выборки показали высокие показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) у данной группы пациенток, однако широкое внедрение метода БСЛУ сдерживается из-за недостаточного объема данных о его долгосрочной безопасности [9]. В систематическом обзоре мы провели сравнение отдаленной выживаемости у пациенток с клинически пораженными ЛУ (cN +), достигших полной регрессии опухоли в регионарной области (ycN0), которым была выполнена БСЛУ либо стандартный объем аксиллярной лимфодиссекции.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Данное исследование направлено на анализ литературы с целью оценки точности и онкологической безопасности выполнения БСЛУ после НАПХТ у больных РМЖ с цитологически верифицированными метастазами в регионарные ЛУ. Систематический обзор выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA [10]. Поиск производился 22.03.2025 в базах данных PUBMED, Google Scholar, ключевые слова для поиска включали такие термины, как *breast neoplasm, node-positive, neoadjuvant chemotherapy, long-term survival, sentinel lymph node biopsy*; кроме того, использовались логические операторы AND и OR. Дополнительно к системному поиску в базах данных был проведен ручной поиск по спискам литературы включенных статей, а также цитирований (*citation chasing*). Приводились исследования только на английском языке.

Критерии включения и исключения. В обзор включались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), когортные клинические исследования и работы типа «случай-контроль», оценивающие онкологические исходы у пациенток с инвазивным РМЖ и цитологически верифицированным поражением ЛУ до начала НАПХТ с конверсией статуса N + в ycN0 после НАПХТ, которым была выполнена БСЛУ и не проводилась АЛД. Основными оцениваемыми конечными точками являлись: пятилетняя БРВ, ОВ и частота аксиллярных/регионарных рецидивов.

Результаты сравнивались между двумя группами:

1. Пациенток с цитологически верифицированным поражением ЛУ до НАПХТ, которым выполнялась АЛД.
2. Пациенток с цитологически верифицированным поражением ЛУ до НАПХТ, которым выполнили БСЛУ.

Исключались клинические случаи и серии наблюдений, исследования, включавшие только

пациентов после АЛД, работы без данных об отдаленных онкологических результатах после лечения, а также исследования с дублирующимися данными, уже представленными в других публикациях.

Сбор данных и оценка качества исследований. Отбор исследований проводился с использованием программного обеспечения для систематических обзоров Covidence Systematic Review Software (Мельбурн, Австралия) [11]. При первичном отборе было выполнено удаление дубликатов, два независимых рецензента провели оценку соответствия публикаций стандартизированным критериям. Были получены полные тексты публикаций, рекомендованных к включению в обзор, тексты оценивались независимо, с обоснованием причин включения/исключения из исследования. Каждую публикацию просматривали два рецензента, разногласия решались путем достижения консенсуса. Сбор данных осуществлялся с использованием стандартизированной формы их извлечения (рис. 1). Для оценки качества включенных исследований при оценке риска смещения в нерандомизированных исследованиях применялась шкала Newcastle–Ottawa (NOS) [12].

Результаты

Детали поиска. В общей сложности, идентифицирован 341 источник, среди которых выявлено девять дубликатов. После удаления дублирующихся исследований на этапе скрининга по названиям и аннотациям статей рассмотрено 332 публикации. Полнотекстовый анализ проведен для 29 исследований. Диаграмма PRISMA представлена на рис. 1. Отобраны работы, в которых сравнивались показатели выживаемости между группами БСЛУ и АЛД. Каждое исследование было независимо оценено двумя рецензентами (Д.Б. и Д.Ш.), в систематический обзор включены 20 исследований, отвечающих критериям включения.

Основные сведения. Главные характеристики исследований, сведения о пациентах, критерии включения и конечные точки представлены в табл. 1. Все включенные статьи опубликованы в период с 2015 по 2025 гг., и по дизайну преимущественно представлены ретроспективными когортными либо рандомизированными контролируемыми исследованиями. Верификация статуса cN + проводилась преимущественно путем проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), но ряд работ (А. Damin et al., I. Tercan et al.) включали в исследование пациентов без цитологической/морфологической верификации (статус cN + устанавливался радиологически или клинически) [13, 14]. Восемь исследований

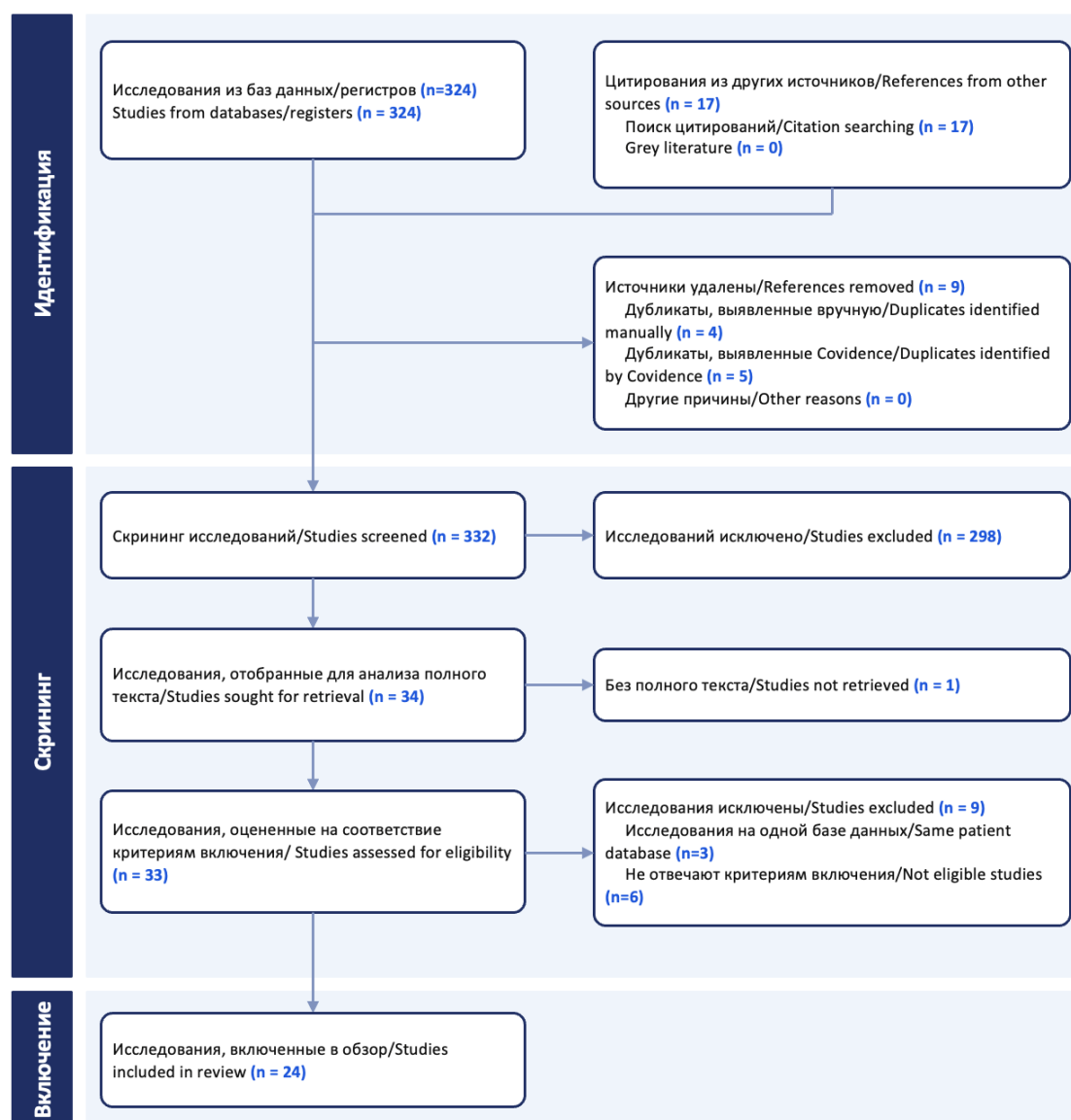


Рис. 1. PRISMA-диаграмма процесса поиска и отбора исследований

Fig. 1. PRISMA flow diagram of the study search and selection process

не предоставили информации о среднем количестве удаленных сторожевых лимфатических узлов (СЛУ), в остальных, в среднем, их число было от двух до пяти. Период наблюдения — от 19,5 до 110,4 мес., два исследования не предоставили данные (S. Lee et al., J. Limberg et al.) [15, 16].

Общая выживаемость. Всего в систематический обзор включено девять исследований, в которых были представлены данные по пятилетней общей выживаемости в группах БСЛУ и АЛД [13, 16, 18, 23, 27–29, 32, 33]. Данные по ОВ значительно различались между исследованиями (см. табл. 2).

Общая выживаемость в группе БСЛУ составила 86,6–93,3 % по сравнению с 80,0–93,7% в группе АЛД. В исследовании С. Tinterri et al. представлены отдаленные результаты выживаемости 322 пациенток с РМЖ, у которых отме-

чен полный клинический регресс в аксиллярной области после НАПХТ (усN0). Авторы сравнивали группы АЛД и БСЛУ. Выполнение БСЛУ ассоциировалось со значительно лучшей общей выживаемостью по сравнению с АЛД. Через 3, 5 и 10 лет общая выживаемость в группе БСЛУ составляла 96,3, 93,3 и 93,3 % соответственно, тогда как в группе АЛД — 85,4, 80,0 и 72,3 % ($p = 0,001$). Многофакторный анализ показал, что выполнение БСЛУ является благоприятным прогностическим фактором (OR для АЛД = 0,244; 95 %-ный ДИ: 0,107–0,556, $p = 0,001$), же как и достижение полного патоморфологического ответа (pCR) и ypN0. Авторы подчеркивают, что у пациенток с конверсией клинически позитивных ЛУ в усN0 выполнение БСЛУ может обеспечивать не только сопоставимые, но и потенциально более благоприятные онкологические результаты по сравнению с АЛД [32].

Таблица 1. Общие характеристики включенных исследований

Исследование	Страна	Тип исследования	Медиана наблюдения	Критерии включения	Пациенты	NOS
Kim J., et al., 2015 [17]	Южная Корея	Ретроспективное двухцентровое	19,5 мес.	cN + (цитологическая верификация)	Только БСЛУ — 31 АЛД (ypN0) — 79	6
Lee S., et al., 2021 [15]	Южная Корея	Одноцентровое ретроспективное	Нет данных	cN + (цитологическая верификация)	Только БСЛУ — 242	7
Kim H., et al., 2021 [18]	Южная Корея	Одноцентровое ретроспективное	77 мес.	cN1-3 (цитологическая верификация), ypN0 (цитологическая верификация)	Только БСЛУ — 94 АЛД (ypN0) — 129	9
Kahler-Ribeiro-Fontana S., et al., 2021[19]	Италия	Одноцентровое ретроспективное	110,4 мес.	cN1-2 (цитологическая верификация), ycN0	СЛУ-негативный — 123 АЛД — 90	5
Damin A., et al., 2021 [13]	Бразилия	Одноцентровое ретроспективное	55,8 мес.	cN1-3 (в группе БСЛУ, cN1-2, ycN0)	Только БСЛУ — 38 БСЛУ + АЛД — 17 (СЛУ +) АЛД — 76 (ycN +)	5
Cabioglu N., et al., 2025 [20]	Турция	Многоцентровое ретроспективное и проспективное	41 мес.	cN1-3 (цитологическая верификация)	Только БСЛУ — n = 1058 БСЛУ + ТАД — n = 412 АЛД — n = 937 (ycN + или СЛУ +)	9
Barrio A., et al., 2021 [21]	США	Одноцентровое ретроспективное	40 мес.	cN1 (цитологическая верификация)	Только БСЛУ — 234 (СЛУ-отриц.) АЛД — 321	6
Montagna G., et al., 2024 [22]	Интернациональное	Многоцентровое ретроспективное	3,5 года	cN1-3 (цитологическая верификация)	БСЛУ — 666 ТАД — 478	6
Lim S., et al., 2024 [23]	Южная Корея	Одноцентровое ретроспективное	65 мес.	cN1 (цитологическая верификация)	БСЛУ — 314 АЛД — 163 (ycN +, СЛУ +)	6
Tercan I., et al., 2023 [14]	Турция	Одноцентровое ретроспективное	34 мес.	cN1-2	БСЛУ — 92 Позитивный СЛУ — 36 → АЛД СЛУ не обнаружен — 12 → АЛД Только БСЛУ — 44	6
Pislar N., et al., 2023 [25]	Словения	Одноцентровое ретроспективное	37 мес.	cN + (цитологическая верификация), ypN0	Только БСЛУ — 95 Из них: ypN0 — 82 ypN + — 13	6
Wong S., et al., 2021 [26]	Канада	Одноцентровое ретроспективное	36 мес.	cN0-2 (цитологическая верификация). Сравнение с группой cN0	Только БСЛУ — 132 Из них ypN0 — 58	7
Choi H., et al., 2018 [27]	Южная Корея	Одноцентровое ретроспективное	51 мес.	cN1-3 (цитологическая верификация)	Только БСЛУ (ypN0) — 85 БСЛУ АЛД (ypN0) — 49 АЛД (ypN0) — 79	8
Park Y., et al., 2023 [28]	Южная Корея	Многоцентровое ретроспективное	75,3 мес.	cN0-3 (цитологически верифицированные), все пациенты ypN +	Только БСЛУ — 170 (90 % pN1) АЛД — 1103 (58,5 % pN1)	9
Limberg J., et al., 2024 [16]	США	Многоцентровое ретроспективное	Нет данных	cN1 (цитологическая верификация), все пациенты ypN +	Только БСЛУ — 2047 АЛД — 4054	8
Chun J., et al., 2021 [29]	Южная Корея	Одноцентровое ретроспективное	71 мес.	cN1 (цитологическая верификация), ypN1	Только БСЛУ — 106 АЛД — 218	9
Sparger C., et al., 2024 [30]	США	Одноцентровое ретроспективное	67,5 мес.	cN1 (цитологическая верификация)	Только БСЛУ — 25 БСЛУ + АЛД — 25 АЛД — 31	7
Maimaitiali A., et al., 2024 [31]	Китай	Двухцентровое ретроспективное	63 мес.	cN0-1 (цитологическая верификация)	Только БСЛУ — 107 АЛД — 801	9
Tinterri C. et al., 2024 [32]	Италия	Одноцентровое ретроспективное	75 мес.	cN +	БСЛУ — 112 БСЛУ + АЛД — 47 АЛД — 163	9
Zhang M., et al., 2024 [33]	Китай, США	Многоцентровое ретроспективное	32 мес.	cN1	БСЛУ — 3134 АЛД — 5243	9

БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла; АЛД — аксиллярная лимфодиссекция; ТАД — таргетная аксиллярная лимфодиссекция; NOS — шкала Ньюкасл-Оттава.

Table 1. Characteristics of included studies

Study	Country	Study design	Median follow-up	Key inclusion criteria	Patients	NOS
Kim J., et al., 2015 [17]	South Korea	Two-center retrospective	19.5 months	cN + (cytologically proven)	SLNB only — 31 ALND (ypN0) — 79	6
Lee S., et al., 2021 [15]	South Korea	Single-center retrospective	NR	cN + (cytologically proven)	SLNB only — 242	7
Kim H., et al., 2021 [18]	South Korea	Single-center retrospective	77 months	cN1-3, ypN0 (cytologically proven)	SLNB only — 94 ALND (ypN0) — 129	9
Kahler-Ribeiro-Fontana S., et al., 2021 [19]	Italy	Single-center retrospective	110.4 months	cN1-2, ycN0 (cytologically proven)	SLN-negative — 123 ALND — 90	5
Damin A., et al., 2021 [13]	Brasil	Single-center retrospective	55.8 months	cN1-3 (SLNB group: cN1-2, ycN0)	SLNB only — 38 SLNB + ALND — 17 (SLN +) ALND — 76 (ycN +)	5
Cabioglu N., et al., 2025 [20]	Türkiye	Multicenter retro- and prospective	41 months	cN1-3 (cytologically proven)	SLNB only — n = 1058 SLNB + TAD — n = 412 ALND — n = 937 (ycN + or SLN +)	9
Barrio A., et al., 2021 [21]	USA	Single-center retrospective	40 months	cN1 (cytologically proven)	SLNB only — 234 (SLN-) ALND — 321	6
Montagna G., et al., 2024 [22]	International	Multicenter retrospective	3.5 years	cN1-3 (cytologically proven)	SLNB only — 666 TAD — 478	6
Lim S., et al., 2024 [23]	South Korea	Single-center retrospective	65 months	cN1 (cytologically proven)	SLNB only — 314 ALND — 163 (ycN +, SLN +)	6
Tercan I., et al., 2023 [14]	Türkiye	Single-center retrospective	34 months	cN1-2	SLNB only — 92 SLN + → ALND — 36 SLN not identified → ALND — 12 SLNB only — 44	6
Pislar N., et al., 2023 [25]	Slovenia	Single-center retrospective	37 months	cN + (cytologically proven); ypN0	SLNB only — 95 ypN0 — 82 ypN + — 13	6
Wong S., et al., 2021 [26]	Canada	Single-center retrospective	36 months	cN0-2 (cytologically proven) Comparison with cN0 group	SLNB only — 132 ypN0 — 58	7
Choi H., et al., 2018 [27]	South Korea	Single-center retrospective	51 months	cN1-3 (cytologically proven)	SLNB only — 85 SLNB + ALND (ypN0) — 49 ALND (ypN0) — 79	8
Park Y., et al., 2023 [28]	South Korea	Multicenter retrospective	75.3 months	cN0-3 (cytologically proven), all ypN +	SLNB only — 170 (90 % pN1) ALND — 1103 (58.5 % pN1)	9
Limberg J., et al., 2024 [16]	USA	Multicenter retrospective	NR	cN1 (cytologically proven), all patients are ypN +	SLNB only — 2047 ALND — 4054	8
Chun J., et al., 2021 [29]	South Korea	Single-center retrospective	71 months	cN1 (cytologically proven), ypN1	SLNB only — 106 ALND — 218	9
Sparger C., et al., 2024 [30]	USA	Single-center retrospective	67.5 months	cN1 (cytologically proven)	SLNB only — 25 SLNB + ALND — 25 ALND — 31	7
Maimaitiaili A., et al., 2024 [31]	China	Two-center retrospective	63 months	cN0-1 (cytologically proven)	SLNB only — 107 ALND — 801	9
Tinterri C. et al., 2024 [32]	Italy	Single-center retrospective	75 months	cN +	SLNB only — 112 SLNB + ALND — 47 ALND — 163	9
Zhang M., et al., 2024 [33]	China, USA	Multicenter retrospective	32 months	cN1	SLNB only — 3134 ALND — 5243	9

SLNB — sentinel lymph node biopsy; ALND — axillary lymph node dissection; TAD — targeted axillary dissection; NOS — Newcastle-Ottawa Scale.

Y. Park et al. (2023) в ретроспективном многоцентровом исследовании KROG 21-06 проанализировали данные 1273 больных РМЖ, у которых сохранялся клинический статус $уpN +$ после НАПХТ. Исследование сравнивало отдаленные результаты у пациенток, которым была проведена АЛД, и тех, кому выполнили БСЛУ. До проведения псевдорандомизации (*propensity score matching*, PSM) однофакторный анализ показал достоверно более высокую пятилетнюю общую выживаемость в группе БСЛУ по сравнению с группой АЛД (93,3 против 86,6 %, $p = 0,002$); однако при многофакторном анализе эта разница не сохранялась ($p = 0,325$). После псевдорандомизации статистически значимых различий в общей выживаемости между группами выявлено не было (93,1 % в группе БСЛУ против 88,7 % в группе АЛД, $p = 0,083$), что свидетельствует об отсутствии ухудшения отдаленных показателей выживаемости при отказе от АЛД в сопоставимых по исходным характеристикам группах, даже в группах пациентов $уpN +$ [28]. В одноцентровом ретроспективном исследовании J. Chun et al. (2021), включавшем 324 больных РМЖ статусом $уpN1$ после НАПХТ, не было выявлено значимых различий в ОВ между пациентками, которым была выполнена только БСЛУ, и теми, кому проводилась АЛД. После псевдорандомизации (по 98 пациенток в каждой группе) пятилетняя ОВ составила 93,6 % в группе БСЛУ и 92,7 % в группе АЛД ($p = 0,527$). Многофакторный анализ показал отсутствие связи между типом аксиллярного вмешательства и общей выживаемостью ($p = 0,894$) [29]. Приведенные исследования показывают, что отказ от АЛД в пользу БСЛУ у отдельной группы пациенток даже с резидуальным опухолевым поражением ЛУ после НАПХТ не ухудшает отдаленные онкологические результаты.

Безрецидивная выживаемость. Данные о пятилетней БРВ представлены в пяти ретроспективных когортных исследованиях и в одном проспективном многоцентровом исследовании [18, 20, 23, 27, 28, 32]. БРВ в группе БСЛУ составила 76,9–91,4 % по сравнению с 73,2–86,7 % в группе АЛД (см. табл. 2).

В исследовании H. Choi et al. (2018) БРВ не различалась между группами в зависимости от объема хирургического вмешательства в аксиллярной области: 81,2 % — в группе БСЛУ, 85,7 % — в группе БСЛУ с последующей АЛД, и 77,2 % — в группе АЛД ($p = 0,578$). Проведенный подгрупповой анализ также не выявил статистически значимых различий в показателях БРВ ни в зависимости от гормонального рецепторного статуса, HER2-статуса и наличия полного патоморфологического ответа в молочной железе между группами БСЛУ и АЛД. В

группе, где выполнялась только БСЛУ, у 16 пациенток были зафиксированы рецидивы, преимущественно представленные отдаленными метастазами [27]. В исследовании S. Tinterri et al. (2024) группа пациентов с БСЛУ продемонстрировала статистически более высокую БРВ по сравнению с группой АЛД. Так, трех-, пяти- и десятилетние показатели БРВ в группе БСЛУ составили 90,8, 84,7 и 84,7 % соответственно, тогда как в группе АЛД — 77,1, 73,2 и 63,1 % ($p = 0,001$). Многофакторный анализ выявил, что выполнение БСЛУ (OR для АЛД = 0,356; 95 %-ный ДИ: 0,190–0,667; $p = 0,001$), статус $уpN0$ (OR = 1,281; 95 %-ный ДИ: 1,020–1,611; $p = 0,034$) и достижение полного патоморфологического ответа (pCR) (OR = 0,282; 95 %-ный ДИ: 0,097–0,815; $p = 0,019$) являются независимыми, прогностически благоприятными факторами в отношении БРВ [32]. N. Cabioglu et al. (2025) представили результаты двух последовательных рандомизированных контролируемых исследований NEOSENTITURK-Trials MF18-02/18-03, в которое были включены 2407 больных РМЖ с цитологически верифицированным статусом $cN +$ после НАПХТ; им была выполнена БСЛУ или таргетная аксиллярная диссекция (ТАД). Пятилетняя БРВ в общей когорте составила 89,6 %, при этом значительно более высокие показатели отмечались у пациенток, которым были выполнены БСЛУ или ТАД — 91,4 % по сравнению с 86,7 % в группе АЛД ($p < 0,001$). По мнению авторов, данное различие может быть связано с тем, что в группу АЛД чаще попадали больные с более выраженным вовлечением регионарных ЛУ, а также с неблагоприятными прогностическими характеристиками. Низкие показатели БРВ были ассоциированы с размером опухоли (хуже в группе $cT3-4$), отсутствием полного патоморфологического ответа в молочной железе и нелюминальным подтипом опухоли. Безрецидивная выживаемость в группах выраженного ответа на НАПХТ ($уpN0$, $уpN-ITC$, $уpN-mic$) и в группе $уpN1$ была сопоставимой, выраженное снижение БРВ отмечалось только у пациенток с $уpN2-3$ -статусом [20]. Следует отметить, что в данном исследовании лучевая терапия на регионарные зоны была получена всеми участниками.

Соответственно, полученные литературные данные показывают, что у пациенток с исходно $cN +$ статусом, достигших полного ответа в ЛУ при клинко-инструментальном контроле после НАПХТ, выполнение БСЛУ вместо АЛД является относительно безопасным методом аксиллярного стадирования, не ухудшающим ни локальный, ни системный контроль над РМЖ.

Аксиллярные рецидивы. Сравнение пятилетней частоты рецидивирования в аксиллярной области и выживаемости без аксиллярных ре-

Таблица 2. Результаты исследований

Исследование	БСЛУ	АЛД	Среднее число СЛУ	Пятилетняя безрецидивная выживаемость	Пятилетняя общая выживаемость	Пятилетняя частота аксиллярных рецидивов
Kim J., et al., 2015 [17]	31	79	3	БСЛУ — 77,1 % АЛД — 85,4 % (p = 0,031)	Не выявлено статистически значимой разницы между группами	БСЛУ — 3,3 % АЛД — 1,3 % (p > 0,05)
Lee S., et al., 2021 [15]	242	-	-	Только БСЛУ — 90 %	Только БСЛУ — 87 %	Только БСЛУ — 2,9 %
Kim H., et al., 2021 [18]	94	129	2,3	БСЛУ — 89,2 % АЛД — 86,4 % (p = 0,69)	БСЛУ — 96,3 % АЛД — 94,2 % (p = 0,294)	БСЛУ — 1,1 % АЛД — 2,3 % (p = 0,48)
Kahler-Ribeiro-Fontana S., et al., 2021 [19]	123	-	2	-	5- и 10-летняя ОВ: БСЛУ — 89,9 %; 84,8 % АЛД — 89,8 %; 76,5 % p = 0,994; p = 0,191	СЛУ-негативн. — 1,6 % В общей когорте — 1,8 %
Damin A., et al., 2021 [13]	38	-	2	БСЛУ ~ 82 % АЛД — 58 % (p = 0,042)	БСЛУ ~ 88 % АЛД — 70 % (p = 0,022) (визуальная оценка из рис. 1 (A. Damin et al., 2021))	БСЛУ — 2,6 % АЛД — 3,2 % (p = 0,71)
Cabioglu N., et al., 2025 [20]	БСЛУ — 1058 БСЛУ + /-ТАД — 412	937	4	БСЛУ/ТАД — 91,4 % АЛД — 86,7 % (p < 0 001)	Не оценивалась	БСЛУ — 0,3 % АЛД — 0,4 % (p = 0,742)
Barrio A., et al., 2021 [21]	234	321	4	-	БСЛУ — 94,2 %	БСЛУ — 0,4 %
Montagna G., et al., 2024 [22]	БСЛУ — 666 ТАД — 478	-	4	-	-	Трехлетняя частота АР 0,8 % (БСЛУ) vs 0,5 % (ТАД), p = 0,55
Lim S., et al., 2024 [23]	314	163 (ycN +, СЛУ +)	5	Лучше в группе БСЛУ (HR 0,501, 95 % ДИ 0,293–0,856, p = 0,011) При подгрупповом анализе (сT1-2) ста- тистически значимых различий между группами не выявлено (HR 0,681, 95 % ДИ 0,358–1,296, p = 0,242)	Лучше в группе БСЛУ (HR 0,244, 95 % ДИ 0,061–0,979, p = 0,047) При подгрупповом анали- зе (сT1-2) статистически значимых различий меж- ду группами не выявлено (HR 0,679, 95 % ДИ 0,113–4,062, p = 0,671)	3,2 % vs АЛД — 1,8 % (p = 0,398) При подгрупповом анализе: С ЛТ — 2,1 % Без ЛТ — 5,3 %
Wong S., et al., 2021 [26]	Только БСЛУ (сN1-2, ycN0) — 132 ypN0 — 58	-	-	-	-	Группа cN0 — 1,0 % Группа cN1-2 — 0 % (p = 0,44)
Choi H., et al., 2018 [27]	Только БСЛУ (ypN0) — 85	БСЛУ + АЛД — 49 АЛД (ypN0) — 79	5	БСЛУ — 81,2 % БСЛУ + АЛД — 85,7 % АЛД — 77,2 % (p = 0,578)	БСЛУ — 92,9 % БСЛУ + АЛД — 100 % АЛД — 93,7 % (p = 0,149)	БСЛУ — 2,6 % БСЛУ + АЛД — 9,1 % АЛД — 1,3 % (p = 0,118)
Park Y., et al., 2023 [28]	170	1103	-	БСЛУ — 76,9 % АЛД — 75,8 % (p = 0,406)	БСЛУ — 86,6 % АЛД — 93,3 % (p = 0,002)	БСЛУ — 4,7 % АЛД — 4,8 %
Limberg J., et al., 2024 [16]	2047	4054	-	-	БСЛУ — 86 % АЛД — 84 % (p = 0.03)	-
Chun J., et al., 2021 [29]	106	218	4,2	-	БСЛУ — 92,1 % АЛД — 91,1 %, p = 0.809	Пятилетняя выживаемость без аксиллярного рецидивирования БСЛУ — 91,2 % АЛД — 91,4 % (p = 0.594)
Sparger C., et al., 2024 [30]	25	БСЛУ + АЛД — 25 АЛД — 31 Вместе: 56	-	БСЛУ ≈ 92 % АЛД — 64–72 % (p = 0,006)	БСЛУ — 100 % в группе АЛД не указана (p = 0,021)	Один рецидив в группе 1 Один рецидив в группе 2
Maimaitiaili A., et al., 2024 [31]	107	801	-	В общей когорте — 82,3 % (HR 0,23, 95 %-ный ДИ 0,08–0,62, p = 0,004)	В общей когорте — 85,7 % (HR 0,25, 95 % ДИ 0,09–0,68, p = 0,007)	-
Tinterri C. et al., 2024 [32]	112	БСЛУ + АЛД — 47 АЛД — 163	2	3-, 5-, и 10-летняя БРВ: БСЛУ: 90,8 / 84,7 / 84,7 АЛД: 77,1 / 73,2 / 63,1 (p = 0,001)	Трех-, пяти- и десятилет- няя ОВ: БСЛУ: 96,3 / 93,3 / 93,3 АЛД: 85,4 / 80,0 / 72,3 (p = 0,001)	Три рецидива в общей когорте БСЛУ — 0,9 % БСЛУ + АЛД — 2,1 % АЛД — 0,6 %
Zhang M., et al., 2024 [33]	3134	5243	-	-	Лучше в группе АЛД (HR 1,10, 95 % CI 0,91–1,31, p = 0,322)	-

БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла, АЛД — аксиллярная лимфодиссекция, ТАД — таргетная лимфодиссекция.

Table 2. Results of included studies

Study	SLNB	ALND	Median retrieved SLN	Disease-free survival	Overall survival	Axillary recurrence rates
Kim J.Y., et al., 2015 [17]	31	79	3	SLNB: 77.1 % ALND: 85.4 % (p = 0.031)	No significant difference between groups	SLNB: 3.3 % ALND: 1.3 % (p > 0.05)
Lee S.B., et al., 2021 [15]	242	-	-	SLNB only: 90 %	SLNB only: 87 %	SLNB only: 2.9 %
Kim H., et al., 2021 [18]	94	129	2,3	SLNB: 89.2 % ALND: 86.4 % (p = 0.69)	SLNB: 96.3 % ALND: 94.2 % (p = 0.294)	SLNB: 1.1 % ALND: 2.3 % (p = 0.48)
Kahler-Ribeiro-Fontana S., et al., 2021 [19]	123	-	2	-	5- and 10-year OS: SLNB: 89.9 %; 84.8 % ALND: 89.8 %; 76.5 % p = 0.994; p = 0.191	SLN-negative: 1.6 % Entire cohort: 1.8 %
Damin A., et al., 2021 [13]	38	-	2	SLNB: ~ 82 % ALND: 58 % (p = 0.042)	SLNB: ~ 88 % ALND: 70 % (p = 0.022) (Visual estimation from Figure 1 in A. Damin et al., 2021)	SLNB: 2.6 % ALND: 3.2 % (p = 0.71)
Cabioglu N., et al., 2025 [20]	SLNB: 1058 SLNB ± TAD: 412	937	4	SLNB/TAD: 91.4 % ALND: 86.7 % (p < 0.001)	NR	SLNB: 0.3 % ALND: 0.4 % (p = 0.742)
Barrio A., et al., 2021 [21]	234	321	4	-	SLNB only: 94.2 %	SLNB only: 0.4 %
Montagna G., et al., 2024 [22]	SLNB: 666 TAD: 478	-	4	-	-	3-year AR rate: SLNB: 0.8 % vs. TAD: 0.5 % (p = 0.55)
Lim S., et al., 2024 [23]	314	163 (ycN +, SLN +)	5	Better in SLNB group (HR 0.501, 95 % CI 0.293–0.856, p = 0.011) Subgroup analysis (cT1–2): no significant difference (HR 0.681, 95 % CI 0.358–1.296, p = 0.242)	Better in SLNB group (HR 0.244, 95 % CI 0.061–0.979, p = 0.047) Subgroup analysis (cT1–2): no significant difference (HR 0.679, 95 % CI 0.113–4.062, p = 0.671)	SLNB: 3.2 % vs. ALND: 1.8 % (p = 0.398) With RT: 2.1 % Without RT: 5.3 %
Wong S., et al., 2021 [26]	Only SLNB (cN1–2, ypN0): 132 ypN0: 58	-	-	-	-	cN0 group: 1.0 % cN1–2 group: 0 % (p = 0.44)
Choi H., et al., 2018 [27]	Only SLNB (ypN0): 85	SLNB + ALND (ypN0) — 49 ALND (ypN0) — 79	5	SLNB only: 81.2 % SLNB + ALND: 85.7 % ALND: 77.2 % (p = 0.578)	SLNB only: 92.9 % SLNB + ALND: 100 % ALND: 93.7 % (p = 0.149)	SLNB only: 2.6 % SLNB + ALND: 9.1 % ALND: 1.3 % (p = 0.118)
Park Y., et al., 2023 [28]	170	1103	-	SLNB only: 76.9 % ALND: 75.8 % (p = 0.406)	SLNB only: 86.6 % ALND: 93.3 % (p = 0.002)	SLNB only: 4.7 % ALND: 4.8 %
Limberg J., et al., 2024 [16]	2047	4054	-	-	SLNB only: 86 % ALND: 84 % (p = 0.03)	-
Chun J., et al., 2021[29]	106	218	4.2	-	SLNB only: 92.1 % ALND: 91.1 % (p = 0.809)	5-year axillary RFS: SLNB: 91.2 % ALND: 91.4 % (p = 0.594)
Sparger C., et al., 2024 [30]	25	SLNB + ALND: 25 ALND: 31	-	SLNB: ~ 92 % ALND: 64–72 % (p = 0.006)	SLNB: 100 % ALND: NR (p = 0.021)	1 recurrence in each group
Maimaitiaili A., et al., 2024 [31]	107	801	-	Entire cohort: 82.3 % (HR 0.23, 95 % CI 0.08–0.62, p = 0.004)	Entire cohort: 85.7 % (HR 0.25, 95 % CI 0.09–0.68, p = 0.007)	-
Tinterri C. et al., 2024 [32]	112	SLNB + ALND: 47 ALND: 163	2	3-/5-/10-year DFS: SLNB: 90.8 / 84.7 / 84.7 ALND: 77.1 / 73.2 / 63.1 p = 0.001	3-/5-/10-year OS: SLNB: 96.3 / 93.3 / 93.3 ALND: 85.4 / 80.0 / 72.3 p = 0.001	3 recurrences overall SLNB: 0.9 % SLNB + ALND: 2.1 % ALND: 0.6 %
Zhang M., et al., 2024 [33]	3134	5243	-	-	Better in ALND group (HR 1.10, 95 % CI 0.91–1.31, p = 0.322)	-

SLNB — sentinel lymph node biopsy; ALND — axillary lymph node dissection; TAD — targeted axillary dissection; DFS — disease-free survival; OS — overall survival; AR — axillary recurrence; NR — not reported.

цидивов в группах БСЛУ и АЛД представлены в восьми исследованиях [13, 19, 20, 23, 27, 29, 30, 32]. В работе Y. Park et al. (2023) частота аксиллярных рецидивов оказалась сопоставимой между двумя хирургическими группами (БСЛУ vs АЛД). Рецидивы в аксиллярной области отмечены у 4,7 % пациенток в группе БСЛУ и у 4,8 % в группе АЛД. После псевдорандомизации (PSM) также не выявлено статистически значимых различий в частоте аксиллярных рецидивов [28]. В исследовании J. Chun et al. (2021) авторы рассчитывали показатель выживаемости без рецидива в аксиллярной области (ARFS). После псевдорандомизации пятилетние показатели ARFS оказались практически идентичными в группах БСЛУ и АЛД — 91,6 против 91,7 % соответственно. Многофакторный анализ не выявил статистически значимой связи между объемом аксиллярного вмешательства и риском рецидива в подмышечной области (OR = 1,20; $p = 0,741$). Однако проведение лучевой терапии на регионарном лимфоколлекторе достоверно улучшало ARFS (OR = 0,10; $p = 0,018$) [29]. Авторы исследования C. Tinterri et al. (2024) также не выявили статистически значимой разницы в частоте аксиллярного рецидивирования между группами БСЛУ — 0,9 %, БСЛУ + АЛД — 2,1 % и АЛД — 0,6 % при медиане наблюдения 75 мес.; было зафиксировано только три рецидива во всей когорте (по одному рецидиву в каждой группе) [32]. В объединенном исследовании NEOSENTITURK-Trials MF18-02/18-03 аксиллярные рецидивы встречались крайне редко — за средний период наблюдения в 41 мес. было зарегистрировано всего девять случаев (0,37 %). Частота АР не различалась между группами: 0,3 % в группе БСЛУ/ТАД и 0,4 % в группе АЛД. Более высокий риск аксиллярного рецидива был ассоциирован с молодым возрастом (< 45 лет), нелюминальным подтипом опухоли и отсутствием полного патоморфологического ответа (pCR) в молочной железе [20]. В большинстве случаев аксиллярные рецидивы не были изолированными и развивались одновременно с локорегионарными или отдаленными рецидивами, что лишний раз подчеркивает: определяющее значение в прогнозе пациентов с РМЖ имеют биологические характеристики опухоли, а не объем хирургического вмешательства в регионарной области.

Обсуждение

За последние десятилетия подходы к хирургическому лечению в регионарной области при РМЖ существенно изменились в сторону деэскалации. БСЛУ стала стандартом при cN0, но ее роль при исходно cN + после НАПХТ

остается спорной. Основной вопрос заключается в онкологической безопасности БСЛУ у пациенток с клиническим регрессом (ycN0) после НАПХТ, учитывая возможность ложноотрицательных результатов и связанную с этим сложность регионарного стадирования. В данном систематическом обзоре мы проанализировали основные показатели отдаленной выживаемости у пациенток при РМЖ с поражением регионарных ЛУ после НАПХТ. Мы продемонстрировали, что у пациенток с исходно cN + и полным клиническим регрессом регионарных ЛУ после НАПХТ пятилетняя общая (86,6–93,3 %) и безрецидивная (76,9–91,4 %) выживаемость после БСЛУ не уступают результатам стандартной АЛД (80,0–93,7 и 73,2–86,7 % соответственно) без увеличения частоты аксиллярных рецидивов.

Полученные результаты согласуются с данными предыдущих метаанализов, подтверждающих онкологическую безопасность деэскалации регионарной хирургической агрессии. S. Keelan et al. провели метаанализ семи исследований ($n = 915$ cN +, ycN0) и получили объединенные показатели пятилетней ОВ, которая составила 93,1 %, и пятилетней БРВ — 86,5 %, у пациентов без поражения СЛУ (ypN0(sn), что практически совпадает с верхней границей наших показателей [34]. В похожем, но более свежем систематическом обзоре Y. Ding et al. (16 исследований, $n = 5\,249$) были получены показатели ОВ ~ 94 % и БРВ ~ 89 % у пациентов cN +, ycN0 и «чистыми» сторожевыми ЛУ, которым была выполнена только БСЛУ. Следует отметить, что в данном обзоре авторы не нашли значимой вариативности показателей выживаемости между подгруппами, но отмечают высокую гетерогенность данных и потенциальные риски смещения [35]. Метаанализ с целью сравнения групп БСЛУ и АЛД был выполнен M. Rana et al. Авторы объединили в нем данные девяти ретроспективных наблюдательных исследований ($n = 2\,882$) и не нашли статистически значимых различий в частоте развития аксиллярных и локорегионарных рецидивов, БРВ и общей смертности между группами пациентов, которым были выполнены либо БСЛУ, либо АЛД. Объединенный показатель отношения рисков развития аксиллярных или локорегионарных рецидивов был близок к 1,0, а показатели выживаемости были статистически эквивалентны, подтверждая тот факт, что отказ от АЛД в пользу БСЛУ не приводит к ухудшению показателей онкологической безопасности пациентов [36].

Гистологические характеристики опухоли и ответ на терапию являются главными факторами для определения прогноза при РМЖ [37, 38]. Конверсия статуса cN + в ycN0 способствует благоприятному прогнозу, однако

в недостаточной степени (~ 57–81 %) коррелирует с патоморфологическим ответом в ЛУ [24]. Хорошо известно, что у пациентов, достигших pCR как в молочной железе, так и в ЛУ, прогноз значительно лучше [38]. В то же время наличие резидуального опухолевого поражения в ЛУ ассоциировано с более высоким риском рецидива заболевания [24]. К примеру, в обзоре S. Keelan et al. показано, что у пациентов с резидуальным опухолевым поражением СЛУ, которым в последующем выполнялась АЛД, были значительно хуже показатели пятилетней БРВ (ОР 0,49, $p < 0,001$) и ОВ (ОР 0,41, $p = 0,06$) в сравнении с теми, у кого в СЛУ отмечался полный ответ. Тем не менее не было выявлено статистически значимой разницы в выживаемости между группами пациентов с отсутствием резидуального опухолевого поражения СЛУ и пациентами, которым была выполнена АЛД и достигнут полный патоморфологический ответ (ypN0) (ОР 1,65, $p = 0,24$) [34]. В наш и другие обзоры включены, в основном, ретроспективные когортные исследования, в которых в группу выполнения только БСЛУ по определению включали пациенток с отрицательными СЛУ (ypN0), в то время как в группу АЛД включали пациентов с резидуальной опухолью в ЛУ (ypN+), в том числе при выполнении БСЛУ (см. табл. 1). Этот дисбаланс объясняет, почему в ряде нерандомизированных исследований выживаемость лучше в группах БСЛУ: в данную группу попадают пациентки с изначально более благоприятными характеристиками заболевания. В ряде исследований частота pCR и количество пациентов с ypN0 были значительно выше именно в группе БСЛУ, а многофакторный анализ показал, что pCR, статус ypN0 и сам факт выполнения БСЛУ являются независимыми предикторами благоприятного прогноза [27, 30, 32]. Тем не менее C. Tinteri et al. отмечают, что статус ypN0 достоверно ассоциирован с более благоприятными показателями выживаемости по сравнению с ypN+ вне зависимости от объема хирургии в аксиллярной области (32).

Заключение

Больные с РМЖ и исходным поражением аксиллярных ЛУ (cN+), у которых достигается полный клинично-инструментальный ответ в подмышечной области после НАПХТ, могут демонстрировать высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости в отдаленном периоде. Однако, учитывая выраженную гетерогенность данных, несбалансированность включенных в исследования групп, преимущественно ретроспективный характер имеющихся публикаций, отсутствие данных высокого качества, эти ре-

зультаты следует интерпретировать с осторожностью. Из-за высокого риска систематических ошибок и значительной вариабельности включенных групп пациентов не рекомендуется пересматривать текущие отечественные стандарты лечения. Для формирования более надежной доказательной базы необходимы крупные многоцентровые рандомизированные исследования высокого качества с отдельным анализом подгрупп.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Кодзоева Д.Б. — идея публикации, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Зикиряходжаев А.Д. — идея публикации, разработка дизайна исследования, научное редактирование;

Джабраилова Д.Ш. — написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Максимов К.В., Замалдинов Н.Д., Абдуллоева Ш.Ш. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;

Хомиди У.Х., Сугаипов Р.Л., Хугаева Ф.С., — статистический анализ, научное редактирование;

Каприн А.Д. — научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

Kodzoeva D.B. — conception of the publication, writing of the manuscript, data analysis and interpretation;

Zikiryakhodzhaev A.D. — conception of the publication, study design development, scientific editing;

Dzhabrailova D.Sh. — writing of the manuscript, data analysis and interpretation;

Maksimov K.V., Zamdinov N.D., Abdulloeva Sh.Sh. — literature review, technical editing, bibliography preparation; Khomidu U.Kh., Sugaipov R.L., Khugaeva F.S., — statistical analysis, scientific editing;

Kaprin A.D. — scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Connors C., Al-Hilli Z. De-escalation of axillary surgery after neoadjuvant therapy. *Clin Breast Cancer*. 2024; 24(5): 385-91.-DOI: 10.1016/j.clbc.2024.04.009.

2. Magnoni F., Galimberti V., Corso G., et al. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol.* 2020; 47(6): 341-52.-DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.09.001.
3. Pilewskie M., Morrow M. Axillary Nodal management following neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 549.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.4163.
4. Sanchez A.M., Terribile D., Franco A., et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: preliminary experience with clinically node negative patients after systemic treatment. *J Pers Med.* 2021; 11(3): 172.-DOI: 10.3390/jpm11030172.
5. Caudle A.S., Yang W.T., Krishnamurthy S., et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10): 1072-8.-DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
6. Galimberti V., Ribeiro Fontana S. K., Vicini E., et al. This house believes that: Sentinel node biopsy alone is better than TAD after NACT for cN + patients. *Breast.* 2023; 67: 21-5.-DOI: 10.1016/j.breast.2022.12.010.
7. Abdulloeva Sh.Sh., Kaprin A.D., Zikiryakhodzaev A.D., et al. Results of targeted lymphadenectomy in patients with breast cancer cT1-3N1M0 after neoadjuvant systemic therapy. *Res Pract Med J.* 2025; 12(1): 8-25.-DOI: 10.17709/2410-1893-2025-12-1-1.
8. Емельянов А., Криворотько П., Жильцова Е., et al. Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных раком молочной железы категории cN + перешедших в категорию ycN0 после неoadъювантной терапии. *Вопросы онкологии.* 2022; 68(3): 322-332.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332. [Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN + to ycN0. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(3): 322-332.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332 (In Rus)].
9. Caudle A.S., Bedrosian I., Milton D.R., DeSnyder S.M., et al. Use of sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer at diagnosis: Practice patterns of American Society of Breast Surgeons Members. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(10): 2925-34.-DOI: 10.1245/s10434-017-5958-4.
10. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; n71.-DOI: 10.1136/bmj.n71.
11. Covidence systematic review software. The world's #1 systematic review tool.-URL: <http://www.covidence.org> (22.03.2025).
12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(9): 603-5.-DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
13. Damin A.P., Zancan M., Melo M.P., Biazus J.V. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: guiding a more selective axillary approach. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186(2): 527-34.-DOI: 10.1007/s10549-020-06011-8.
14. Tercan I.C., Zengel B., Ozdemir O., et al. The oncologic safety of sentinel lymph node biopsy in patients with node-positive breast cancer with complete response to neoadjuvant chemotherapy: A single-center experience. *Breast Journal.* 2023.-DOI: 10.1155/2023/4549033.
15. Lee S.B., Kim H., Kim J., et al. Prognosis according to clinical and pathologic lymph node status in breast cancer patients who underwent sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant therapy. *PLoS One.* 2021; 16(5): e0251597.-DOI: 10.1371/journal.pone.0251597.
16. Limberg J.N., Jones T., Thomas S.M., et al. Omission of axillary lymph node dissection in patients with residual nodal disease after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2024; DOI: 10.1245/s10434-024-16143-6.
17. Kim J.Y., Kim M.K., Lee J.E., et al. Sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial cytology-proven axillary node metastasis. *J Breast Cancer.* 2015; 18(1): 22.-DOI: 10.4048/jbc.2015.18.1.22.
18. Kim H., Han J., Kim S.Y., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with pathological complete response in the axillary lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *J Breast Cancer.* 2021; 24(6): 531.-DOI: 10.4048/jbc.2021.24.e48.
19. Kahler-Ribeiro-Fontana S., Pagan E., Magnoni F., et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(4): 804-12.-DOI: 10.1016/j.ejso.2020.10.014.
20. Cabioglu N., Karanlik H., Igci A., et al. Breast cancer recurrence in initially clinically node-positive patients undergoing sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in the NEOSENTITURK-trials MF18-02/18-03. *Ann Surg Oncol.* 2025; 32(2): 952-66.-DOI: 10.1245/s10434-024-16472-6.
21. Andrea V., Barrio M., Giacomo Montagna M.M., et al. Nodal recurrence in patients with node-positive breast cancer treated with sentinel node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy—a rare event. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12): 1851-1855.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4394.
22. Montagna G., Mrdutt M.M., Sun S.X., et al. Omission of axillary dissection following nodal downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2024; 10(6): 793-798.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.0578.
23. Lim S.Z., Yoo T.K., Lee S.B., et al. Long-term outcome in patients with nodal-positive breast cancer treated with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 203(1): 95-102.-DOI: 10.1007/s10549-023-07104-w.
24. Gerber B., Schneeweiss A., Möbus V., et al. Pathological response in the breast and axillary lymph nodes after neoadjuvant systemic treatment in patients with initially node-positive breast cancer correlates with disease free survival: An exploratory analysis of the GeparOcto trial. *Cancers (Basel).* 2022; 14(3): 521.-DOI: 10.3390/cancers1403052.
25. Pislis N., Gasljevic G., Ratosi I., et al. Absence of post-treatment changes in sentinel lymph nodes does not translate into increased regional recurrence rate in initially node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 202(3): 443-50.-DOI: 10.1007/s10549-023-07084-x.
26. Wong S.M., Basik M., Florianova L., et al. Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(5): 2621-9.-DOI: 10.1245/s10434-020-09211-0.
27. Choi H.J., Kim I., Alsharif E., et al. Use of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer in diagnosis. *J Breast Cancer.* 2018; 21(4): 433-41.-DOI: 10.4048/jbc.2018.21.e54.
28. Park Y., Shin Y.S., Kim K., et al. Omission of axillary lymph node dissection in patients with ypN + breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A retrospective multicenter study (KROG 21-06). *Eur J Surg Oncol.* 2023; 49(3): 589-96.-DOI: 10.1016/j.ejso.2022.11.099.

29. Chun J.W., Kim J., Chung I.Y., et al. Sentinel node biopsy alone for breast cancer patients with residual nodal disease after neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 9056.-DOI: 10.1038/s41598-021-88442-x.
30. Sparger C.C., Hernandez A.E., Rojas K.E., et al. Axillary management and long-term oncologic outcomes in breast cancer patients with clinical N1 disease treated with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2024; 22(1).-DOI: 10.1186/s12957-024-03477-4.
31. Maimaitiaili A., Fan Z., Zhang J., et al. Prognostic value of pathological nodal burden after neoadjuvant chemotherapy in initially cN0-1 breast cancer patients: a dual-center, 10-year survival analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2024; 16.-DOI: 10.1177/17588359241248318.
32. Tinterri C., Barbieri E., Sagona A., et al. De-escalation of axillary surgery in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy: comparative long-term outcomes of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection. *Cancers (Basel).* 2024; 16(18).-DOI: 10.3390/cancers16183168.
33. Zhang M., Sun Y., Wu H., et al. Prognostic analysis of cT1-3N1M0 breast cancer patients who have responded to neoadjuvant therapy undergoing various axillary surgery and breast surgery based on propensity score matching and competitive risk model. *Front Oncol.* 2024; 14. DOI: 10.3389/fonc.2024.1319981.
34. Keelan S., Boland M.R., Ryan É.J., et al. Long-term survival in patients with node-positive breast cancer who undergo sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy: meta-analysis. *Br J Surg.* 2023; 110(3): 324-32.-DOI: 10.1093/bjs/znac413.
35. Ding Y., Wu W., Ni X., Wang Z. Long-term survival of node-positive breast cancer with complete nodal response to neoadjuvant chemotherapy treated with sentinel lymph node biopsy alone: A meta-analysis. *Oncology.* 2025; 1-23.-DOI: 10.1159/000543662.
36. Rana M., Weiss A., Laws A., et al. Abstract PS01-02: Long-term outcomes of sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy for initially node-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Res.* 2024; 84(9 Supplement): PS01-02-PS01-02.-DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS23-PS01-02.
37. Faló C., Azcarate J., Fernandez-Gonzalez S., et al. Breast cancer patient's outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery at 5 and 10 years for stage II-III disease. *Cancers (Basel).* 2024; 16(13): 2421.-DOI: 10.3390/cancers16132421.
38. Haque W., Verma V., Hatch S., et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 170(3): 559-67.-DOI: 10.1007/s10549-018-4801-3.

Поступила в редакцию / Received / 05.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дали Багаудиновна Кодзоева / Dali B. Kodzoeva / ORCID ID: 0009-0005-4257-3530; eLibrary SPIN: 4064-6437.

Азиз Дилшодович Зикийраходжаев / Aziz D. Zikiryakhodzhaev / ORCID ID: 0000-0001-7141-2502; eLibrary SPIN: 8421-0364; Author ID (Scopus): 57188717273.

Джамиля Шринбековна Джабраилова / Dzhamilya Sh. Dzhabrailova / ORCID ID: 0000-0002-7283-2530; eLibrary SPIN: 7557-6089; Author ID (Scopus): 57346739500.

Кирилл Владимирович Максимов / Kirill V. Maksimov / ORCID ID: 0000-0001-8783-9738; eLibrary SPIN: 6265-8170; Author ID (Scopus): 57990902800.

Надир Дамирович Замалдинов / Nadir D. Zamaldinov / ORCID ID: 0000-0002-5839-0510; eLibrary SPIN: 7113-0169.

Шахноза Шералиевна Абдуллоева / Shahnoza Sh. Abdulloeva / ORCID ID: 0000-0002-3178-0877; eLibrary SPIN: 6064-5690.

Умар ибн Хомид Хомиди / Umar I. K. Khomidi / ORCID ID: 0009-0002-9011-9189.

Рашид Лемаевич Сугаипов / Rashid L. Sugaipov / ORCID ID: 0000-0003-4607-0322.

Фатима Славиковна Хугаева / Fatima S. Khugaeva / ORCID ID: 0000-0001-9749-0445; eLibrary SPIN: 3643-0421.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: 0000-0001-8784-8415; eLibrary SPIN: 1759-8101.





© С.А. Шевченко^{1,2}, Н.И. Рожкова^{3,4}, А.В. Дорофеев^{1,2}, Е.Г. Штейнфер⁵

Оценка эффективности искусственного интеллекта в мультимодальной диагностике и прогнозировании ответа на лекарственное лечение различных биологических подтипов рака молочной железы (обзор литературы)

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁵Уральский математический центр Уральского федерального университета имени первого президента России Б.Н. Ельцина (УрФУ), г. Екатеринбург, Российская Федерация

© Svetlana A. Shevchenko^{1,2}, Nadegda I. Rozkova^{3,4}, Aleksandr V. Dorofeev^{1,2}, Evgeny G. Shteynfer⁵

Evaluation of Artificial Intelligence Effectiveness in Multimodal Diagnosis and Prediction of Response to Drug Therapy in Different Biological Subtypes of Breast Cancer (Literature Review)

¹Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, the Russian Federation

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, the Russian Federation

³P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) — the branch of the FSBI “National Medical Research Radiological Centre” (NMRRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Peoples’ Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, the Russian Federation

⁵Ural Mathematical Center, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, the Russian Federation

Одно из ключевых направлений в борьбе с раком молочной железы (РМЖ), который остается самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин в мире, связано с ранним выявлением новообразований, их правильной интерпретацией и установлением факторов, определяющих выбор оптимальной тактики лечения. В свою очередь, сложившиеся «медицинские» реалии в контексте располагаемых человеческих ресурсов, имеющихся нормативов и необходимости обрабатывать гигантские объемы исследований диктуют необходимость поиска новых эффективных инструментариев диагностики РМЖ. В этой связи интеграция в процесс лучевой диагностики РМЖ высокопроизводительных технологий на базе искусственного интеллекта (ИИ) представляется чрезвычайно важной и актуальной. Интерес к теме находит отражение во все возрастающем числе научных публикаций, число которых за последние шесть лет увеличилось в четыре раза. На этом фоне отсутствие полноценного внедрения результатов исследований в повседневную полномасштабную клиническую практику мотивирует к изучению состояния данного вопроса на предмет оценки итоговых результатов научной деятельности и понимания ее потенциальных перспектив. Настоящее исследование направлено на структурирование и систематизацию данных научной литературы, освещающих вопросы применения математических моделей ИИ для анализа традиционной и мультимодальной визуализа-

Breast cancer (BC) remains the most common malignancy among women worldwide. One of the key priorities in combating this disease is early tumor detection, accurate interpretation, and identification of factors guiding optimal treatment selection. Current healthcare realities — including limited human resources, existing regulatory frameworks, and the need to process vast amounts of data — necessitate the development of novel, effective diagnostic tools for BC. In this context, the integration of high-performance technologies based on artificial intelligence (AI) into breast imaging is of paramount importance and relevance. Growing interest in this topic is reflected in the steadily increasing number of scientific publications, which has quadrupled over the past six years. However, the lack of widespread implementation of research findings into routine clinical practice underscores the need to assess the current state of the field, evaluate scientific output, and identify future prospects. This study aims to structure and systematize data from the scientific literature on the application of AI-based mathematical models for the analysis of conventional and multimodal breast imaging in determining the molecular biological subtype of BC, assessing tumor response to drug therapy, and addressing other diagnostic aspects that support a personalized approach to prognosis, treatment planning, and patient management. The most widely used and promising neural network models and training algorithms employed in recent years were analyzed. Their potential for developing unified

ции новообразований в молочной железе при определении молекулярно-биологического подтипа РМЖ, оценки ответа опухоли на лекарственное лечение, других аспектов диагностики РМЖ, ориентирующих на персонализированный подход к прогнозированию, планированию и лечению пациента. Проанализированы наиболее широко применяемые и перспективные модели и алгоритмы обучения нейронных сетей, используемые в последнее время, определены их потенциальные возможности для выработки единых подходов к интеграции ИИ в арсенал средств автоматизации процесса мультимодальной диагностики РМЖ. Результаты проведенной работы позволили сформулировать основные тренды проводимых научных исследований, косвенно оценить их потенциальную эффективность в решении вопросов прогнозирования сценариев диагностики и лечения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; маммография; ультразвуковое исследование; магнитно-резонансная томография; искусственный интеллект; нейронная сеть

Для цитирования: Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорофеев А.В., Штейнфер Е.Г. Оценка эффективности искусственного интеллекта в мультимодальной диагностике и прогнозировании ответа на лекарственное лечение различных биологических подтипов рака молочной железы (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 975-984.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2465

✉ Контакты: Шевченко Светлана Анатольевна, sv_maxson@mail.ru

Введение

По данным международного агентства по изучению рака (МАИР-IARC), рак молочной железы (РМЖ) остается самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин в подавляющем большинстве стран (157 из 185) [1]. Ежегодно выявляется более 2,3 млн новых случаев РМЖ, что составляет 19,1 % от всех злокачественных новообразований (НО). Прирост заболеваемости РМЖ за 10 лет достиг почти 38 %, а распространенность РМЖ составила 563,5 на 100 тыс. населения [2].

В этой связи интеграция в процесс лучевой диагностики высокопроизводительных технологий на базе искусственного интеллекта (ИИ) позволяет более эффективно обследовать все увеличивающееся число пациентов и помочь врачу в выявлении зон неблагополучия при скрининге и проверочных обследованиях, тем самым увеличивая диагностику ранних стадий РМЖ, что представляется чрезвычайно важной и актуальной задачей [3].

В последние годы успехи в создании систем ИИ привлекают пристальное внимание исследователей к вопросам их использования для целей диагностики заболеваний, в частности молочной железы (МЖ). Интерес к этой теме находит отражение в научных публикациях, число которых за последние шесть лет увеличилось в четыре раза — с 65 в 2019 г. до 512 в 2025 г. При этом 64 % статей описывает процесс извлечения радиомических признаков из МР-изображений, 19 % посвящено анализу данных рентгеновской маммографии (РМГ), 11 % статей — признаков,

approaches to integrating AI into the automation of multimodal BC diagnostics was evaluated. The findings enabled the identification of key trends in ongoing research and provided an indirect assessment of their potential effectiveness in predicting diagnostic and treatment scenarios for BC.

Keywords: breast cancer; mammography; ultrasound; magnetic resonance imaging; artificial intelligence; neural network

For Citation: Svetlana A. Shevchenko, Nadezda I. Rozkova, Aleksandr V. Dorofeev, Evgeny G. Shteynfer. Evaluation of artificial intelligence effectiveness in multimodal diagnosis and prediction of response to drug therapy in different biological subtypes of breast cancer (literature review). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 975-984.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2465

извлеченных из УЗИ, и 6 % статей описывает процесс, основанный на данных ПЭТ. Целью настоящей работы является анализ результатов исследований в области использования технологий на базе ИИ в диагностике РМЖ.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- проведен поиск публикаций по выбранной тематике за шесть лет (2019–2025);
 - произведен отбор публикаций в соответствии с установленными критериями;
 - изучены основные (в рамках заявленной цели) показатели и результаты отобранных исследований. сформирована сводная таблица полученных данных;
 - проведен анализ обобщенной информации.
- Сделаны выводы.

Материалы и методы

Поиск публикаций для включения в зачетную группу осуществлялся в информационно-аналитических поисковых системах PubMed, Google Scholar, Scopus и РИНЦ. При поиске использовались ключевые слова и фразы: «рак молочной железы», «неоадъювантная химиотерапия», «маммография», «ультразвуковое исследование», «магнитно-резонансная томография», «полный патоморфологический ответ», «радиомика», «breast cancer», «neoadjuvant chemotherapy», «mammography», «ultrasound», «magnetic resonance imaging», «complete pathological response», «radiomics».

Поиск выполнялся с применением словаря терминов MeSH, рекомендованного Националь-

ной медицинской библиотекой США для индексации статей из журналов и книг по медицине и естественным наукам. Система MeSH содержит группы синонимов, фразы и связанные понятия, позволяя стандартизировать описание содержания научных работ.

Для обзора отбирались публикации, в которых исследуются вопросы применения ИИ в диагностике злокачественных новообразований МЖ с использованием лучевых методов различных модальностей; использования ИИ в качестве ассистента радиолога при проведении скрининга РМЖ; оценивается потенциал ИИ в определении молекулярно-биологических подтипов по радиомическим признакам, прогнозировании ответа опухоли на лекарственное лечение. Проходили отбор оригинальные исследования, опубликованные на русском и английском языках с полным доступом к текстам.

Из полученного списка исключались обзоры, метаанализы, материалы конференций и рефераты, исследования, не связанные с диагностикой РМЖ или не использующие методы ИИ, а также статьи без полного доступа к текстам или с неполными данными.

Результаты

В общей сложности, было проанализировано 453 источника. После удаления дубликатов, обзорных исследований, метаанализов и статей несоответствующих тематик оставлено 157 публикаций, 126 из которых были признаны нерелевантными по причине сфокусированности исследователей на инструментальных и математических аспектах формирования моделей ИИ при недооценке роли лучевой диагностики в распознавании РМЖ.

Также данные статьи частично повторяли друг друга в описании способов обучения моделей при отсутствии демонстрации достаточной эффективности в диагностике РМЖ. Кроме того, в ряде исключенных статей не были указаны методы обучения ИИ либо не были представлены данные ROC-анализа. А также в публикациях, где AUC (Area Under the Curve — площадь под кривой) составляла менее 0,60, эффективность предложенных моделей ИИ расценивалась авторами как сомнительная.

Окончательно в количественный синтез было включено 31 исследование. Основными критериями включения являлись статьи на русском и английском языках, опубликованные в период с 2019 по 2025 гг., описывающие применение ИИ в диагностике РМЖ, а также оригинальные исследования с полным доступом к текстам для анализа, эффективность описываемого алгоритма в которых составила не менее 0,60. Размещению

выборки не придавалось значения, если исследование демонстрировало высокие показатели ROC/AUC.

Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по формированию репрезентативных выборок пациентов и формализованного подхода к сравнению различных моделей обучения ИИ.

Из отобранных публикаций были выделены следующие ключевые моменты:

- авторы публикации;
 - страна проведения исследования;
 - год проведения исследования;
 - число участников исследования (пациентов);
 - тип обучения модели ИИ (глубокое, поверхностное);
 - значения метрических показателей эффективности обучения модели ИИ (AUC, чувствительность, точность);
 - модальность исследования: РМГ, УЗИ, МРТ и др.;
 - тематика и вид исследования;
 - поисковая платформа и число цитирований.
- Информация представлена в таблице.

Из таблицы следует, что локации проведения исследований (опубликования результатов) охватывают широкий географический спектр, при этом их основная доля приходится на США (45 %) и европейские страны, прежде всего в лице Швейцарии (16 %), Германии (13 %) и Великобритании (10 %). В целом такое «распределение ролей» отвечает общим пропорциям первоначально отобранных публикаций и укладывается в традиционное объяснение лидирующих позиций высокоразвитых стран значительными инвестициями в актуальные исследования, современной научной базой и развитой инфраструктурой, обеспечивающей доступ к современным вычислительным мощностям.

Также видно, что пики публикаций приходятся на 2019 (29 %) и 2024 (26 %) гг., хотя в целом на данном временном интервале ни положительная, ни отрицательная динамика не прослеживаются.

По данным настоящего исследования, большинство статей (82 %) были посвящены описанию алгоритмов ИИ с данными различных модальностей лучевой диагностики в выявлении либо самой опухоли в МЖ в контексте прогнозирования молекулярных подтипа, либо оценке ответа опухоли на лекарственное лечение.

Ряд публикаций (12 %) затрагивают тему прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов в зависимости от различных сценариев как первичной диагностики, так и проводимого лечения.

Таблица. Сведения из литературных источников, используемых в обзоре

N	Автор	Выборка	Алгоритм обучения	AUC (др. метрики)	Модальность
1	Li W. [34]	191	Глубокое	0,83	МРТ
2	Braman N. [6]	209	Поверхностное	0,85	МРТ
3	Han C. [29]	516	Глубокое	0,89	МРТ
4	Tahmassebi A. [8]	38	Поверхностное	0,86	МРТ
5	Cain E.H. [30]	288	Поверхностное	0,71	МРТ
6	Chujun Wang [25]	317	Глубокое	0,83	УЗИ
7	Petrillo A. [31]	182	Поверхностное	0,86	РМГ
8	Lenga L. [11]	77	Глубокое	0,91	КТ
9	Doran S.J. [26]	92	Поверхностное	0,75	МРТ
10	Zhu Y. [10]	177	Поверхностное	0,88	МРТ
11	Castellote-Huguet P. [36]	43	Поверхностное	0,74	МРТ
12	Kayadibi Y. [41]	154	Поверхностное	0,71	МРТ
13	Guoliang Huang [40]	377	Поверхностное	0,71	МРТ
14	Tsai H.Y. [14]	1459	Глубокое	0,72	РМГ
15	Mall S. [12]	120	Глубокое	Каппа: 0,83; точность: 0,95	РМГ
16	Xu K. [4]	1000	Глубокое, поверхностное	Точность: 0,87	УЗИ
17	Zheng H. [32]	341	Глубокое	0,84	МРТ
18	Zheng X. [33]	584	Глубокое	0,90	УЗИ
19	Ciobotaru A. [37]	780	Глубокое	Точность: 0,96	УЗИ
20	Hatamikia S. [17]	151	Поверхностное	0,91	МРТ
21	Xueping Jing [35]	488	Глубокое	Чувствительность: 0,97	МРТ
22	O'Connell A.M. [38]	299	Глубокое	Чувствительность: 0,82	УЗИ
23	Shoshan Y. [5]	205	Глубокое, поверхностное	0,84	Томосинтез
24	Xie T. [15]	134	Поверхностное	0,74	МРТ
25	Li H. [13]	182	Поверхностное	0,84	РМГ
26	Mao N. [27]	173	Поверхностное	Точность: 0,89; чувствительность 0,87	РМГ
27	Whitney H.M. [16]	654	Поверхностное	0,684–0,729	МРТ
28	Cui W. [27]	1987	Поверхностное	0,83	МРТ
29	Chen Y. [39]	578	Поверхностное	0,75	МРТ
30	Cui X. [9]	102	Поверхностное	0,90	МРТ
31	Whitney H.M. [19]	1052	Поверхностное	0,63	МРТ

Table. Information from literary sources used in the review

No.	Author	Sample	Learning algorithm	AUC (other metrics)	Modality
1	Li W. [34]	191	Deep	0.83	MRI
2	Braman N. [6]	209	Shallow	0.85	MRI
3	Han C. [29]	516	Deep	0.89	MRI
4	Tahmassebi A. [8]	38	Shallow	0.86	MRI
5	Cain E.H. [30]	288	Shallow	0.71	MRI
6	Chujun Wang [25]	317	Deep	0.83	US
7	Petrillo A. [31]	182	Shallow	0.86	MG
8	Lenga L. [11]	77	Deep	0.91	CT
9	Doran S.J. [26]	92	Shallow	0.75	MRI
10	Zhu Y. [10]	177	Shallow	0.88	MRI
11	Castellote-Huguet P. [36]	43	Shallow	0.74	MRI
12	Kayadibi Y. [41]	154	Shallow	0.71	MRI

No.	Author	Sample	Learning algorithm	AUC (other metrics)	Modality
13	Guoliang Huang [40]	377	Shallow	0.71	MRI
14	Tsai H.Y. [14]	1459	Deep	0.72	MG
15	Mall S. [12]	120	Deep	Kappa: 0.83; accuracy: 0.95	MG
16	Xu K. [4]	1000	Deep / shallow	Accuracy: 0.87	US
17	Zheng H. [32]	341	Deep	0.84	MRI
18	Zheng X. [33]	584	Deep	0.90	US
19	Ciobotaru A. [37]	780	Deep	Accuracy: 0.96	US
20	Hatamikia S. [17]	151	Shallow	0.91	MRI
21	Xueping Jing [35]	488	Deep	Sensitivity: 0.97	MRI
22	O'Connell A.M. [38]	299	Deep	Sensitivity: 0.82	US
23	Shoshan Y. [5]	205	Deep / shallow	0.84	DBT
24	Xie T. [15]	134	Shallow	0.74	MRI
25	Li H. [13]	182	Shallow	0,84	MG
26	Mao N. [27]	173	Shallow	Accuracy: 0.89; sensitivity: 0.87	MG
27	Whitney H.M. [16]	654	Shallow	0.684–0.729	MRI
28	Cui W. [27]	1987	Shallow	0.83	MRI
29	Chen Y. [39]	578	Shallow	0.75	MRI
30	Cui X. [9]	102	Shallow	0.90	MRI
31	Whitney H.M. [19]	1052	Shallow	0.63	MRI

В большинстве анализируемых работ (64,5 %) применялось поверхностное обучение, в одной трети исследований были использованы алгоритмы глубокого обучения.

К. Xu et al. (2024), Y. Shoshan et al. (2022) применяли поверхностное и глубокое обучение при обработке данных УЗИ и рентгеновского томосинтеза с высокой эффективностью (AUC были равны 0,87) [4, 5].

В 80,7 % исследований носили прогностический характер, работы N. Braman et al. (2019) и W. Cui (2024) были многоцентровыми когортными исследованиями [6, 7]. Все проанализированные нами работы были ретроспективными. В 61 % статей изучались данные МРТ с динамическим контрастным усилением, в 16 % — РМЖ, и в 16 % УЗИ, в 3 % — данные КТ и рентгеновского томосинтеза.

Обращает внимание значительный разброс участников исследований — от 38 человек (A. Tahmassebi et al., 2019) до выборки, состоящей из 1987 женщин (W. Cui et al., 2024) [8]. Однако, как видно из таблицы, малый размер выборки (например, 38 пациентов) не влияет на качество поверхностного обучения модели (заявленная AUC при этом составляет 0,86), и это обстоятельство наводит на размышления относительно корректности представленных результатов.

В большинстве исследований применение ИИ значительно улучшило диагностические показатели, такие как чувствительность и специфичность AUC.

Необходимо подчеркнуть, что наилучшие результаты ROC-анализа были получены при прогнозировании метастазов в лимфатические узлы. X. Cui et al. (2019) продемонстрировали AUC, равную 0,90, при изучении признаков, извлеченных из 102 МРТ [9]. Почти аналогичные данные (AUC равная 0,88) были приведены Y. Zhu et al. (2021) [10].

Также L. Lenga et al. (2021) провели ретроспективное исследование 77 пациенток, показавшее, что карты йода двухэнергетической КТ позволяют количественно определить концентрацию йода в качестве маркера васкуляризации тканей и что радиомические сигнатуры на основе йодной карты могут предсказать метастатический статус у больных РМЖ с AUC, равной 0,91 [11].

Следует отметить, что в статье S. Mall et al. (2019) эффективность методов ИИ сравнима с эффективностью работы рентгенологов (каппа Козна составила 0,93), а точность сверточной нейронной сети в работе с маммограммами была равной 0,95 [12].

Модель глубокого обучения, по данным МРТ, для оценки ответа РМЖ на неоадьювантную химиотерапию при сопоставлении с эталонным значением полного патоморфологического ответа (*pathologic complete response*, pCR) продемонстрировали высокую точность. Например, в исследовании W. Li с соавт (2019) AUC составила 0,87 при прогнозировании полного рентгенологического ответа на лекарственное лечение [13]. В то же время при прогнозировании на основе

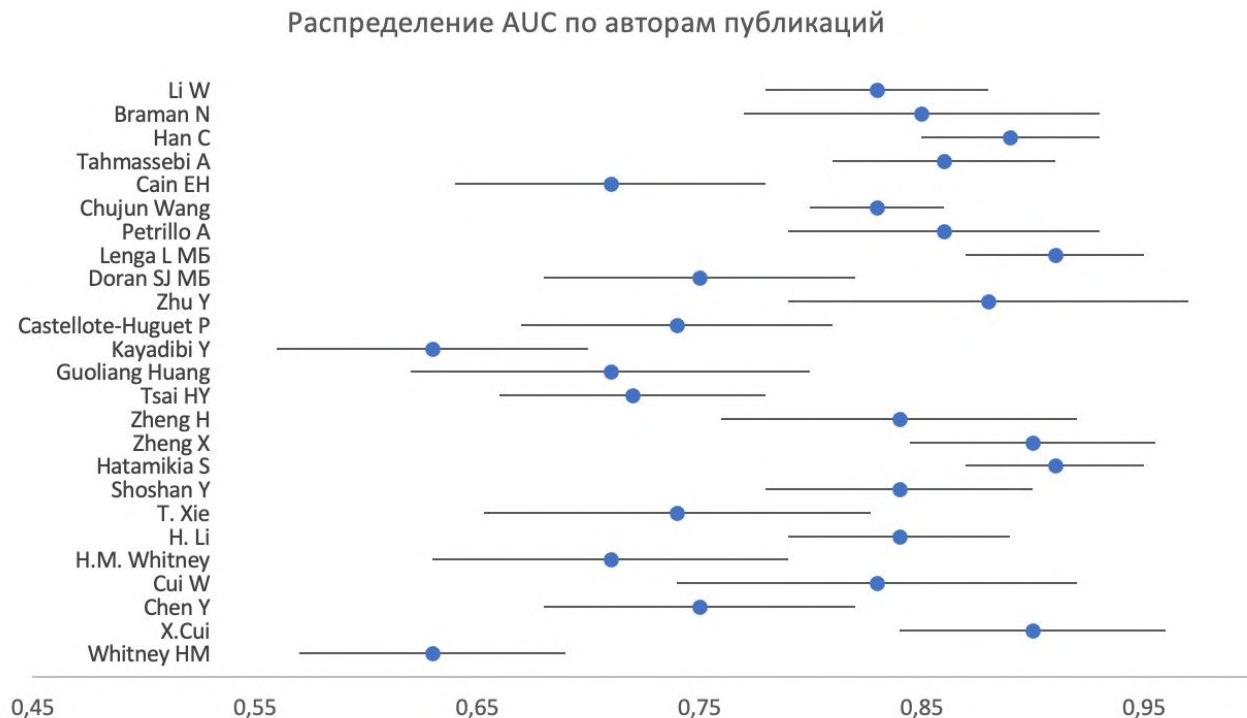


Рис. 1. Значение AUC в зависимости от моделей обучения, применяемых авторами статей
Fig. 1. AUC values by learning model type used across the reviewed studies

PMГ определенных иммуногистохимических (ИГХ) подтипов с использованием глубокого обучения AUC не превысила 0,72 (Н.У. Tsai et al., 2024), при этом, по данным Т. Xie et al. (2019), эффективность поверхностного обучения, основанного на МРТ-метриках в выборке из 134 пациентов, значимо не отличалась (AUC равнялась 0,74) [14, 15].

В данном случае важно подчеркнуть сложность интерпретации радиомических признаков, характеризующих биологию опухоли, что является причиной разночтения данных лучевых методов диагностики и гистологических результатов. В результате в процесс обучения модели независимо от применяемой модальности не всегда закладываются точные сведения.

Диаграмма «леса» (*forestplot*) наглядно демонстрирует разброс показателей эффективности применяемых моделей ИИ в диагностике РМЖ, выраженной в виде значений AUC с 95 %-ными доверительными интервалами (рис. 1).

Как следует из диаграммы (не включены публикации с близкими показателями), значения AUC для каждого исследования варьировали от 0,630 (Н. Whitney et al., 2019) до 0,910 (S. Hatamikia et al., 2023), что связано с вариативностью задач, стоящих перед исследованиями. Анализ работы S. Hatamikia et al. показал, что прогнозирование ИГХ-подтипа также связано с неабсолютным совпадением радиомических признаков и ИГХ-паттерна. Эти различия также подчеркивают вариативность эффективности

методов ИИ в зависимости от типа алгоритма и качества входных данных [16, 17].

Общий диапазон значений AUC с доверительными интервалами указывает на гетерогенность результатов в разных исследованиях, что потенциально может быть связано с различиями в дизайне исследований, размерах выборок и типах данных (PMГ, УЗИ, МРТ).

Обсуждение

В настоящее время используются два основных вида машинного обучения: глубокое и поверхностное.

Глубокое, являясь разновидностью машинного обучения, реализуется с использованием математических моделей сверточной нейронной сети, широко используемых для анализа медицинских визуализаций (ММГ, МРТ, КТ, УЗИ). F. Renard et al. (2020) рассматривают наиболее известные наборы инструментов и библиотеки, предназначенные обычно для глубокого обучения [18].

Другой вид машинного обучения, также используемый в диагностике РМЖ, условно называют «поверхностным». Выражение «поверхностное обучение» не стандартизировано — оно может иногда относиться ко всему, что не является глубоким обучением.

По данным Н. Whitney et al. (2024), к числу наиболее популярных алгоритмов «поверхностного обучения» относятся логистическая регрессия

сия (LR-Logistic Regression), алгоритм построения дерева решений (DT-Decision Tree), метод К-средних (K-Means Clustering), метод опорных векторов (Support Vector Machines, SVM), метод случайного леса (RF — Random Forest), бустинг (адаптивный — AdaBoost, градиентный — XGBoost), наивный байесовский классификатор. Перечисленные алгоритмы используют метод обучения «с учителем» [19].

При извлечении наиболее значимых признаков из РМГ-изображений с применением бинарного классификатора W. Ma et al. (2019) продемонстрировали, что количественные радиомические характеристики могут дифференцировать различные подтипы РМЖ с точностью, равной 79,6 % [20].

Следует подчеркнуть, что различные проявления РМЖ, неоднозначный ответ на лечение и показатели выживаемости, как правило, связаны с молекулярным подтипом [21]. В практике врача при атипичных формах течения заболевания, ошибках лабораторно-инструментального исследования и прочих факторах могут встречаться ситуации, когда клиническая картина в виде совокупности диагностических параметров лучевой визуализации и личного опыта подвергают сомнению результаты ИГХ.

По данным V. Romeo et al. (2020), фенотипирование различных молекулярных подтипов РМЖ на основе фармакокинетики МРТ с контрастным усилением (DCE-MRI) демонстрирует многообещающие результаты, что подтверждается величиной AUC, равной 0,83–0,90 в зависимости от ИГХ характеристики опухоли и примененного классификатора [22].

По мнению Mengwei Ma et al. (2022) использование классификатора линейного дискриминантного анализа (LDA) для определения радиомических характеристик перитуморальных и интратуморальных признаков, полученных из различных МРТ последовательностей, наилучшим образом позволяет найти признаки, отличающие различные степени интенсивности окрашивания при определении рецептора гена *HER 2* — человеческого эпидермального фактора (от низкого уровня экспрессии до гиперэкспрессии), а также оценить ответ опухоли на таргетную (анти *HER 2*) неоадьювантную терапию [23].

Кроме того, Y.T. Huang et al. (2023) исследовали 84 признака, извлеченные из ПЭТ и МРТ-изображений с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) 113 пациентов в рамках радиомики с целью расшифровки фенотипов РМЖ и возможным использованием в качестве биомаркеров визуализации для прогнозирования безрецидивной выживаемости [24].

Как известно, диагностическая эффективность УЗИ аксиллярной области демонстриру-

ет невысокие значения AUC, равные 0,58–0,72. При этом Ch. Wang et al. (2023) показали, что модели глубокого обучения, основанные на УЗИ в оттенках серого (Grayscale), цветовой доплеровской визуализации и эластографических изображений достигли значения AUC, равного 0,79–0,85 [25].

Кроме того, S. Doran et al. (2021) продемонстрировали возможность обнаружения метастазов путем оценки радиологических признаков МРТ при помощи классификатора метода опорных векторов (SVM) с AUC, равной 0,75 [26].

N. Mao et al. (2019) объединили характеристики, основанные на фрактальной размерности FD (*fractal dimension*) маммографических и МРТ-изображений. Это позволило довести значение AUC-модели до 0,93 [27].

P. Cristinacce et al. (2022) создали радиогеномные карты (RFM) на основе данных мультипараметрической МРТ методом Лассо и, используя классификационную модель IsoSVM, продемонстрировали, что RFM МРТ с динамическим контрастным усилением и радиогеномные карты, созданные на основе диффузионно-взвешенной визуализации (DWI), коррелируют с сосудистой и клеточной гетерогенностью злокачественных и доброкачественных поражений с чувствительностью и специфичностью 93 и 85 % соответственно [28].

Заключение

Результаты обзора литературы демонстрируют значительный потенциал методов ИИ в улучшении диагностики РМЖ. Отобранные исследования подтверждают, что использование методов машинного обучения, таких как сверточные нейронные сети, обеспечивает высокую эффективность, что отражается в значениях AUC, равных 0,89–0,91. Эти результаты согласуются с данными других исследований, подчеркивающих превосходство ИИ над традиционными подходами [29–33].

W. Li et al. (2024) применили алгоритмы глубокого обучения для прогнозирования ответа опухоли на неоадьювантную химиотерапию и получили наивысшую AUC, равную 0,83 [34].

Алгоритмы машинного обучения являются мощным инструментом для программ скрининга. Как показало исследование X. Jing et al. (2024) при использовании потенциала ИИ для улучшения программ скрининга, проводимого с использованием РМГ для выборки в 488 женщин, чувствительность оказалась равной 0,97 [35]. С другой стороны, в исследовании P. Castellote-Huguet et al. (2023) [36] с выборкой, равной 43 пациентам, предлагается методология, основанная на извлечении текстурных

признаков и трехмерных признаков формы на МРТ-изображениях, что подразумевает использование количественных биомаркеров в сочетании с методами поверхностного обучения для прогнозирования различных молекулярных подтипов РМЖ. Однако результаты исследования показали низкую эффективность такого подхода (AUC равна 0,74).

Значительная гетерогенность данных подчеркивает существующие проблемы в стандартизации методов ИИ. Различия в значениях AUC в разных исследованиях могут быть обусловлены различиями в дизайне исследования, методологиях и типах данных [37–41].

B. Lokaĵ et al. наиболее подробно описали различные барьеры и ограничения на пути внедрения ИИ в широкую практику [42]. Авторы подчеркнули, что надежная валидация и прозрачность алгоритмов, а также доступность и качество данных необходимы перед внедрением алгоритмов ИИ в клиническую практику. При этом констатировали недостаточное количество алгоритмов с пониженным уровнем ложноположительных результатов и высокой специфичностью, необходимых для работы с изображениями различных модальностей.

Новые возможности медицины диктуют необходимость более тесной интеграции специалистов различного профиля, имеющих отношение к диагностике и лечению заболеваний МЖ, и изменения требований к организации рабочего процесса, его управляемости, рентабельности и повышению эффективности за счет разработки новой нормативной документации по организации маммографических кабинетов, изменению штатного расписания в сторону увеличения специалистов в области информационных технологий, норм нагрузки с учетом применения цифровых решений, рациональной организации потоков маршрутизации пациентов.

В настоящее время сделаны лишь первые шаги в развитии этих новых направлений науки, и многое еще остается нерешенной проблемой, что заставляет искать пути изучения вопроса на стыке смежных дисциплин.

При этом как следует из публикации М. Мурашко et al. (2025) [43], на 1 января 2025 г. в России было зарегистрировано 39 медицинских изделий с опцией ИИ, благодаря чему суммарно реализовано 412 региональных проектов внедрения подобных решений, 83 % из которых приходится на анализ медицинских изображений. В настоящее время развивается комплекс мероприятий по активному внедрению технологий ИИ в здравоохранение, включая выстраивание нормативно-правового регулирования, привлечение инвестиций, проведение научных исследований и разработок новых продуктов.

Подводя итоги вышеизложенному, можно сделать следующие выводы:

1. Исследования возможности использования ИИ в диагностике РМЖ охватывают практически все основные аспекты данного направления медицины, включая раннее выявление РМЖ, определение молекулярно-биологического подтипа РМЖ, прогнозирование ответа на лекарственную терапию.

2. Ряд проводимых исследований подтверждают высокий потенциал ИИ в улучшении диагностики РМЖ, вместе с тем получаемый разброс значений показателей эффективности обучения разных типов моделей при объективно малом числе участников исследований указывает на преждевременность постановки вопроса о полноценном внедрении ИИ в клиническую практику.

3. Для перевода вопроса об использовании ИИ из научно-теоретической в практическую плоскость уже имеется ряд решений комплекса задач, в числе которых — вектор на улучшение качества обучения моделей ИИ за счет привлечения кардинально больших объемов обучающей информации, продолжения исследований с расширением круга используемых алгоритмов и моделей, принятия мер на законодательном уровне, направленных на интеграцию технологий ИИ в технологический процесс диагностики РМЖ.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Уральскому математическому центру (проект № 075-02-2025-1719/1) за помощь в подборе и анализе материала.

Acknowledgments

The authors would like to thank the Ural Mathematical Center (project No. 075-02-2025-1719/1) for assistance with data selection and analysis.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Шевченко С.А. — обзор публикаций по теме; написание текста рукописи; получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Рожкова Н.И. — научное редактирование рукописи;

Дорофеев А.В. — разработка дизайна исследования;

Штейнфер Е.Г. — научно-техническое редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Shevchenko S.A. — literature review, drafting of the manuscript, data acquisition, data analysis;
 Rozhkova N.I. — scientific editing of the manuscript;
 Dorofeev A.V. — study design;
 Shteynfer E.G. — scientific and technical editing.
 All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- IARC. IARC Biennial Report 2022–2023. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO. 2023.-URL: <https://publications.iarc.who.int/633>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025; 275.-ISBN: 978-5-85502-309-1. [The state of cancer care in Russia in 2024. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, and A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2025; 275.-ISBN: 978-5-85502-309-1 (In Rus)].
- Рожкова Н.И., Мазо М.Л., Бородина М.Е., et al. Медицинская логистика выявления рака молочной железы. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2024; 352.-EDN: ASRGMO.-ISBN: 978-5-9704-7805-9.-URL: <https://elibrary.ru/asrgmo>. [Rozhkova N.I., Mazo M.L., Borodina M.E., et al. Medical logistics of breast cancer detection. Ed. by A.D. Kaprin, N.I. Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media. 2024; 352.-EDN: ASRGMO.-ISBN: 978-5-9704-7805-9.-URL: <https://elibrary.ru/asrgmo> (In Rus)].
- Xu K., You K., Zhu B., et al. Masked modeling-based ultrasound image classification via self-supervised learning. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2024; 5: 226-237.-DOI: 10.1109/OJEMB.2024.3374966.
- Shoshan Y., Bakalo R., Gilboa-Solomon F., et al. Artificial intelligence for reducing workload in breast cancer screening with digital breast tomosynthesis. *Radiology*. 2022; 303(1): 69-77.-DOI: 10.1148/radiol.211105.
- Braman N., Prasanna P., Whitney J., et al. Association of peritumoral radiomics with tumor biology and pathologic response to preoperative targeted therapy for HER2 (ERBB2)-positive breast cancer. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(4): e192561.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2561.
- Cui W., Wu Y., Guo Y., et al. Construction and evaluation of a multifactorial clinical model for discriminating benign and malignant breast tumors using LASSO algorithm based on retrospective cohort study. *Am J Cancer Res*. 2024; 14(12): 5628-5643.-DOI: 10.62347/ILIJ7959.
- Tahmassebi A., Wengert G.J., Helbich T.H., et al. Impact of machine learning with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy and survival outcomes in breast cancer patients. *Invest Radiol*. 2019; 54(2): 110-117.-DOI: 10.1097/RLI.0000000000000518.
- Cui X., Wang N., Zhao Y., et al. Preoperative prediction of axillary lymph node metastasis in breast Cancer using radiomics features of DCE- MRI. *Sci Rep*. 2019; 9(2240): 1-8.-DOI: 10.1038/s41598-019-38502-0.
- Zhu Y., Yang L., Shen H. Value of the Application of CE-MRI radiomics and machine learning in preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 757111.-DOI: 10.3389/fonc.2021.757111.
- Lenga L., Bernatz S., Martin S.S., et al. Iodine map radiomics in breast cancer: Prediction of metastatic status. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(10): 2431.-DOI: 10.3390/cancers13102431.
- Mall S., Brennan P.C., Mello-Thoms C., Can A. Machine learn from radiologists' visual search behaviour and their interpretation of mammograms-a deep-learning study. *J Digit Imaging*. 2019; 32(5): 746-760.-DOI: 10.1007/s10278-018-00174-z.
- Li H., Mendel K.R., Lan L., et al. Digital mammography in breast Cancer: additive value of radiomics of breast parenchyma. *Radiology*. 2019; 291: 15-20.-DOI: 10.1148/radiol.2019181113.
- Tsai H.Y., Kao Y.W., Wang J.C., et al. Multitask deep learning on mammography to predict extensive intraductal component in invasive breast cancer. *Eur Radiol*. 2024; 34(4): 2593-260.-DOI: 10.1007/s00330-023-10254-6.
- Xie T., Wang Z., Zhao Q., et al. Machine learning-based analysis of MR Multiparametric Radiomics for the subtype classification of breast Cancer. *Front Oncol*. 2019; (9): 9: 505.-DOI: 10.3389/fonc.2019.00505.
- Whitney H.M., Taylor N.S., K. Drukker K., et al. Additive benefit of radiomics over size alone in the distinction between benign lesions and luminal a cancers on a large clinical breast MRI dataset. *Acad Radiol*. 2019; 26: 202-209.-DOI: 10.1016/j.acra.2018.04.019.
- Hatamikia S., George G., Schwarzhans F., et al. Breast MRI radiomics and machine learning-based predictions of response to neoadjuvant chemotherapy — How are they affected by variations in tumor delineation? *Comput Struct Biotechnol J*. 2023; 23: 52-63.-DOI: 10.1016/j.csbj.2023.11.016.
- Renard F., Guedria S., Palma N., Vuillermie N. Variability and reproducibility in deep learning for medical image segmentation. *Sci Rep*. 2020; 10: 13724.-DOI: 10.1038/s41598-020-69920-0.
- Whitney H.M., Drukker K., Viecei M., et al. Role of sureness in evaluating AI/CADx: Lesion-based repeatability of machine learning classification performance on breast MRI. *Med Phys*. 2024; 51(3): 1812-1821.-DOI: 10.1002/mp.16673.
- Ma W., Zhao Y., Ji Y., Guo X., et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features. *Acad Radiol*. 2019; 26: 196-201.-DOI: 10.1016/j.acra.2018.01.023.
- Johnson K.S., Conat E.F., Soo M.S. Molecular subtypes of breast cancer: a review for breast radiologists. *Breast Image*. 2021; 3(1): 12-24.-DOI: 10.1093/jbi/wbaa110.
- Romeo V., Cavaliere C., Imbriaco M., et al. Tumor segmentation analysis at different post-contrast time points: A possible source of variability of quantitative DCE-MRI parameters in locally advanced breast cancer. *Eur J Radiol*. 2020; 126: 108907.-DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108907.
- Ma M., Liu R., Wen C., et al. Predicting the molecular subtype of breast cancer and identifying interpretable imaging features using machine learning algorithms. *Eur Radiol*. 2022; 32(3): 1652-1662.-DOI: 10.1007/s00330-021-08271-4.
- Huang Y.T., Chen T.V., Chen L.Y., et al. The application of 18 F-FES PET in clinical cancer care: A systematic review. *Clin Nucl Med*. 2023; 48(9): 785-795.-DOI: 10.1097/RLU.0000000000004760.
- Wang C., Zhao Y., Wan M., et al. Prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer by using deep learning radio-

- mics based on ultrasound images. *Medicine* (Baltimore). 2023; 102(44): e35868.-DOI: 10.1097/MD.00000000000035868.
26. Doran S.J., Kumar S., Orton M., et al. «Real-world» radiomics from multi-vendor MRI: an original retrospective study on the prediction of nodal status and disease survival in breast cancer, as an exemplar to promote discussion of the wider issues. *Cancer Imaging*. 2021; 21(1): 37.-DOI: 10.1186/s40644-021-00406-6.
 27. Mao N., Yin P., Wang Q., et al. Added value of radiomics on mammography for breast cancer diagnosis: a feasibility study. *J Am Coll Radiol*. 2019; 16: 485-491.-DOI: 10.1016/j.jacr.2018.09.041.
 28. Cristinacce P., Keaveney S., Aboagye E., et al. Clinical translation of quantitative magnetic resonance imaging biomarkers — An overview and gap analysis of current practice. *Phys Med*. 2022; 101: 165-182.-DOI: 10.1016/j.ejmp.2022.08.015.
 29. Han C., Chen J., Hong M., et al. MRI radiomics for diagnosing small BI-RADS 4 breast lesions: an interpretable model. *Quant Imaging Med Surg*. 2025; 15(6): 5060-5072.-DOI: 10.21037/qims-24-1893.
 30. Cain E.H., Saha A., Harowicz M.R., et al. Multivariate machine learning models for prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer using MRI features: a study using an independent validation set. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173(2): 455-463.-DOI: 10.1007/s10549-018-4990-9.
 31. Petrillo A., Fusco R., Bernardo E., et al. Prediction of breast cancer histological outcome by radiomics and artificial intelligence analysis in contrast-enhanced mammography. *Cancers* (Basel). 2022; 4(9): 2132.-DOI: 10.3390/cancers14092132.
 32. Zheng H., Jian L., Li L., et al. Clinico-radiological features informed multi-modal MR images convolution neural network: A novel deep learning framework for prediction of lymphovascular invasion in breast cancer. *Cancer Med*. 2024; 13(3): e6932.-DOI: 10.1002/cam4.6932.
 33. Zheng X., Yao Z., Huang Y., et al. Deep learning radiomics can predict axillary lymph node status in early-stage breast cancer. *Nat Commun*. 2020; (1): 1236.-DOI: 10.1038/s41467-020-15027-z.
 34. Li W., Partridge SC, Newitt D.C., Steingrimsson J., et al. Breast multiparametric MRI for prediction of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: The BMMR2 challenge. *Radiol Imaging Cancer*. 2024; 6(1): e230033.-DOI: 10.1148/rycan.230033.
 35. Jing X., Dorrius M.D., Zheng S., et al. Localization of contrast-enhanced breast lesions in ultrafast screening MRI using deep convolutional neural networks. *Eur Radiol*. 2024; 34(3): 2084-2092.-DOI: 10.1007/s00330-023-10184-3.
 36. Castellote-Huguet P., Ruiz-Espana S., Galan-Auge C., et al. Breast cancer diagnosis using texture and shape features in MRI. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2023; 2023: 1-4.-DOI: 10.1109/EMBC40787.2023.10340385.
 37. Ciobotaru A., Bota M.A., Goța D.I., Miclea L.C. Multi-Instance classification of breast tumor ultrasound images using convolutional neural networks and transfer learning. *Bioengineering* (Basel). 2023; 10(12): 1419.-DOI: 10.3390/bioengineering10121419.
 38. O'Connell A.M., Bartolotta T.V., Orlando A., et al. Diagnostic performance of an artificial intelligence system in breast ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2022; 41(1): 97-105.-DOI: 10.1002/jum.15684.
 39. Chen Y., Chen S., Tang W., et al. Multiparametric MRI radiomics with machine learning for differentiating HER2-zero, -low, and -positive breast cancer: Model development, testing, and interpretability analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2025; 224(1): e2431717.-DOI: 10.2214/AJR.24.31717.
 40. Huang G., Du S., Gao S., et al. Molecular subtypes of breast cancer identified by dynamically enhanced MRI radiomics: the delayed phase cannot be ignored. *Insights Imaging*. 2024; 15(1): 127.-DOI: 10.1186/s13244-024-01713-9.
 41. Kayadibi Y., Kocak B., Ucar N., et al. Radioproteomics in breast cancer: Prediction of Ki-67 expression with MRI-based radiomic models. *Acad Radiol*. 2022; 29 Suppl 1: S116-S125.-DOI: 10.1016/j.acra.2021.02.001.
 42. Lokaj B., Pugliese M.T., Kinkel K., et al. Barriers and facilitators of artificial intelligence conception and implementation for breast imaging diagnosis in clinical practice: a scoping review. *Eur Radiol*. 2024; 34(3): 2096-2109.-DOI: 10.1007/s00330-023-10181-6.
 43. Мурашко М.А., Ваньков В.В., Панин А.И. et al. Внедрение технологий искусственного интеллекта в здравоохранении России: итоги 2024 г. *Национальное здравоохранение*. 2025; 6(3): 6-19.-EDN: OAKYDM.-DOI: 10.47093/2713-069X.2025.6.3.6-19. [Murashko M.A., Vankov V.V., Panin A.I., et al. Implementation of artificial intelligence technologies in Russian healthcare: results of 2024. *National Healthcare*. 2025; 6(3): 6-19.-EDN: OAKYDM.-DOI: 10.47093/2713-069X.2025.6.3.6-19 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 10.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 07.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Анатольевна Шевченко / Svetlana A. Shevchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-9500>.

Надежда Ивановна Рожкова / Nadezhda I. Rozhkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>; SPIN: 8478-18-40.

Александр Владимирович Дорофеев / Aleksandr V. Dorofeev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4610-2120>.

Евгений Геннадьевич Штейнфер / Evgeny G. Shteynfer / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2991-5886>.





© Каспаров Б.С.^{1,2}, Семиглазова Т.Ю.¹, Чулкова В.А.¹, Кондратьева К.О.¹,
Заозерский О.В.¹, Салпагарова А.В.¹, Татарханова Ю.З.¹, Семиглазов В.В.¹, Беляев А.М.^{1,3}

История развития реабилитации онкологических больных в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-
Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Boris S. Kasparov^{1,2}, Tatyana Yu. Semiglazova¹, Valentina A. Chulkova¹,
Kristina O. Kondratyeva¹, Oleg V. Zaozersky¹, Arina V. Salpagarova¹, Yulduz Z. Tatarkhanova¹,
Vladislav V. Semiglazov¹, Alexey M. Belyaev^{1,3}

History of Cancer Rehabilitation Development at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Статья посвящена истории становления и развития реабилитации онкологических больных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова — одном из ведущих онкологических центров России. На основе архивных материалов, публикаций и многолетнего клинического опыта представлена эволюция реабилитационного направления от разрозненных послеоперационных мероприятий до современной мультидисциплинарной системы. Описаны ключевые этапы: создание психологической группы, организация отделения реабилитации, формирование первой в России волонтерской группы поддержки больных раком молочной железы «Надежда», работа научно-исследовательских групп в 1990–2000-е гг., создание в 2015 г. отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, а также открытие в 2025 г. отделения амбулаторной реабилитации. Показана роль выдающихся ученых и клиницистов (Н.Н. Петрова, Л.В. Донской, Н.Н. Блинова, В.А. Чулковой, Т.Ю. Семиглазовой и др.) в формировании научных и организационных основ отечественной онкорехабилитации. Накопленный в институте опыт служит фундаментом для современной пациентоориентированной доказательной системы реабилитации, интегрированной в общую стратегию противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: онкорехабилитация; качество жизни; мультидисциплинарный подход; психологическая поддержка; НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; история онкологии

Для цитирования: Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Чулкова В.А., Кондратьева К.О., Заозерский О.В., Салпагарова А.В., Татарханова Ю.З., Семиглазов В.В., Беляев А.М. История развития реабилитации онкологических больных в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 985-995. DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2723

This article traces the history of the establishment and evolution of cancer rehabilitation at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, one of Russia's leading oncology centers. Drawing on archival materials, published literature, and decades of clinical experience, we present the trajectory of rehabilitation services from fragmented postoperative interventions to a comprehensive, multidisciplinary system. Key milestones are described: the founding of a psychological support group; the establishment of a dedicated rehabilitation department; the creation of "Nadezhda" (Hope), Russia's first volunteer support group for breast cancer patients; the work of research teams during the 1990s and 2000s; the formation of the Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation in 2015; and the opening of an outpatient rehabilitation unit in 2025. The contributions of prominent scientists and clinicians (N.N. Petrov, L.V. Donskaya, N.N. Blinov, V.A. Chulkova, and T.Yu. Semiglazova) to the scientific and organizational foundations of Russian cancer rehabilitation are highlighted. The accumulated institutional experience now serves as the cornerstone of a modern, patient-centered, evidence-based rehabilitation system fully integrated into the overall anticancer treatment strategy.

Keywords: cancer rehabilitation; quality of life; multidisciplinary approach; psychological support; N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; history of oncology

For Citation: Boris S. Kasparov, Tatyana Yu. Semiglazova, Valentina A. Chulkova, Kristina O. Kondratyeva, Oleg V. Zaozersky, Arina V. Salpagarova, Yulduz Z. Tatarkhanova, Vladislav V. Semiglazov, Alexey M. Belyaev. History of cancer rehabilitation development at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 985-995. DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2723

История Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова является летописью становления и развития всей отечественной онкологии. Основанный 15 марта 1927 г. в Ленинграде на базе больницы им. И.И. Мечникова, институт с первых дней своего существования стал не только клинической базой, но и мощным научным ядром, где под руководством профессора Н.Н. Петрова формировались фундаментальные принципы противоопухолевой борьбы. Изначально заложенный в концепцию учреждения комплексный подход включал не только разработку передовых методов хирургического, лучевого и лекарственного лечения, но и, что крайне важно, вопросы последующего наблюдения и возвращения пациента к прежней жизни. Именно в стенах НИИ им. Н.Н. Петрова, где десятилетиями культивировалась школа органосохраняющего и функционально-щадящего лечения, зрело понимание того, что излечение не может считаться полным без восстановления физического, психологического и социального статуса человека. В своей монографии «Вопросы хирургической деонтологии» (1945) профессор Петров писал: «Хирургия не исчерпывается наукой и техникой. Больно затрагивая человеческий организм, глубоко в него проникая, хирургия достигает вершин своих возможностей лишь в том случае, если она украшена высшими

проявлениям бескорыстной заботы о больном человеке и притом не только о его теле, но и о состоянии его психики» [1] (рис. 1).

Идеи основоположника института о диспансерном наблюдении и преемственности ведения больных создали благодатную почву для эволюции реабилитационно-восстановительного направления от разрозненных мер поддержки к формированию целостной мультидисциплинарной системы [2].

60–70-е гг. XX в. ознаменовались успехами в изучении биологии опухолевого роста, появлением новых групп лекарственных противоопухолевых препаратов с высокой эффективностью, интеграцией новых хирургических технологий и подходов в онкологическую практику. Данные достижения превратили ряд ранее фатальных неоплазий в излечимые или хронические заболевания и привели к накоплению пациентов с тяжелыми отдаленными психологическими и физическими последствиями лечения.

Рост выживаемости онкологических пациентов начал смещать фокус с сугубо соматического излечения на интегральные показатели качества жизни, что и послужило ключевой предпосылкой для формирования в 1974 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, в составе лаборатории по изучению эффективности лечения онкологических больных (руководитель лаборатории —

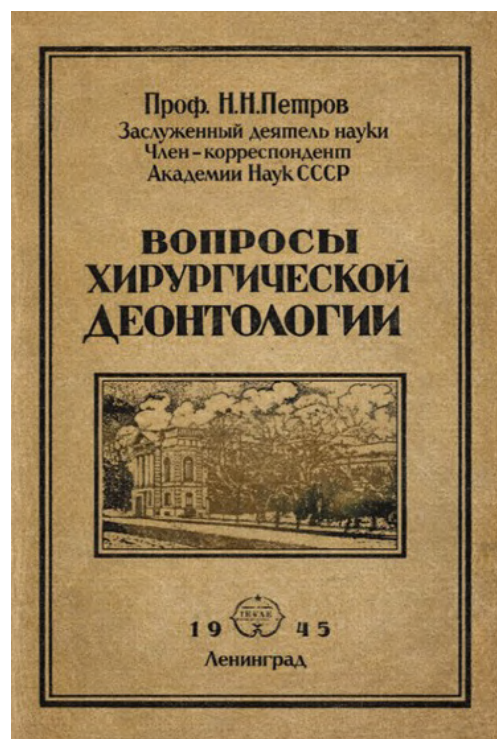


Рис. 1. Основоположник отечественной онкологии профессор Петров Н.Н. (02(14).12.1876–02.03.1964), автор монографии «Вопросы хирургической деонтологии» (1945)

Fig. 1. Founder of Russian oncology, Professor N.N. Petrov (02(14).12.1876 – 02.03.1964), author of the monograph Issues of Surgical Deontology (1945)

профессор Березкин Д.П.), психологической группы, состоящей из медицинских психологов и врача-психоневролога. Изначально психологическую группу возглавляла к.п.н. Зырянова Н.Г., также в состав этой группы входили врач Гнездилов А.В. и два психолога, которые проработали непродолжительное время. С 1975 г. в коллектив пришли медицинские психологи Чулкова В.А. и Шиповников Н.Б. Сотрудники психологической группы проводили психологические исследования, а также впервые в нашей стране стали осуществлять психологическое консультирование онкологических больных и их родственников.

Работа проводилась в рамках выполнения научных тем, которые были утверждены Комитетом по науке и технике СССР: «Изучение личностных особенностей больных раком прямой кишки» и «Разработка психологических основ ранней клинической реабилитации больных раком желудочно-кишечного тракта». Научные темы были завершены в декабре 1976 г., а в 1977 г. при участии врачей и научных сотрудников различных подразделений института началась масштабная научно-исследовательская работа по реабилитации больных раком молочной железы.

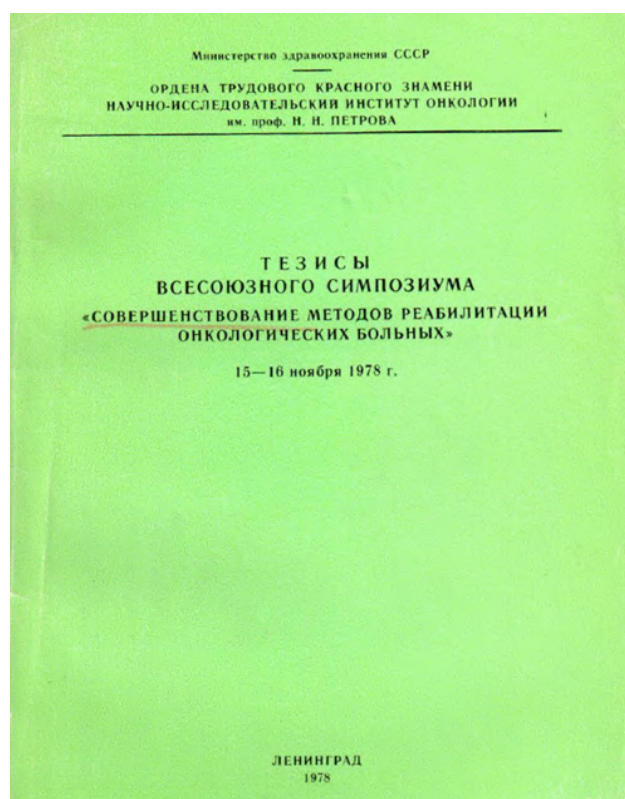


Рис. 2. Сборник тезисов всесоюзного симпозиума «Совершенствование методов реабилитации онкологических больных» (15–16.11.1978)

Fig. 2. Collection of abstracts from the All-Union Symposium "Improvement of Rehabilitation Methods for Cancer Patients" (November 15–16, 1978)

Осенью 1978 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова прошел Всесоюзный симпозиум «Совершенствование методов реабилитации онкологических больных», на котором были представлены результаты научно-исследовательских и практических работ по реабилитации онкологических пациентов [3–5] (рис. 2).

В 1979 г. в институте было создано отделение реабилитации онкологических больных (руководитель — д.м.н. профессор Донская Л.В.). Кроме психологов, в составе отделения трудились врач-онколог к.м.н. Демин Е.В. и специалист по врачебно-трудовой экспертизе к.м.н. Артемкина Н.И. Основным направлением деятельности отделения реабилитации стало изучение восстановления трудоспособности больных раком молочной железы, легкого, яичников и тела матки после радикального лечения [6–7] (рис. 3).

Понимание значимости психологической помощи для онкологических больных привело к тому, что в 1988 г. Е.В. Демин и В.А. Чулкова организовали первую в нашей стране волонтерскую группу социально-психологической поддержки больных раком молочной железы «Надежда». В основу подготовки волонтеров была положена международная программа «Reach to Recovery», «Путь к выздоровлению». Волонтеры

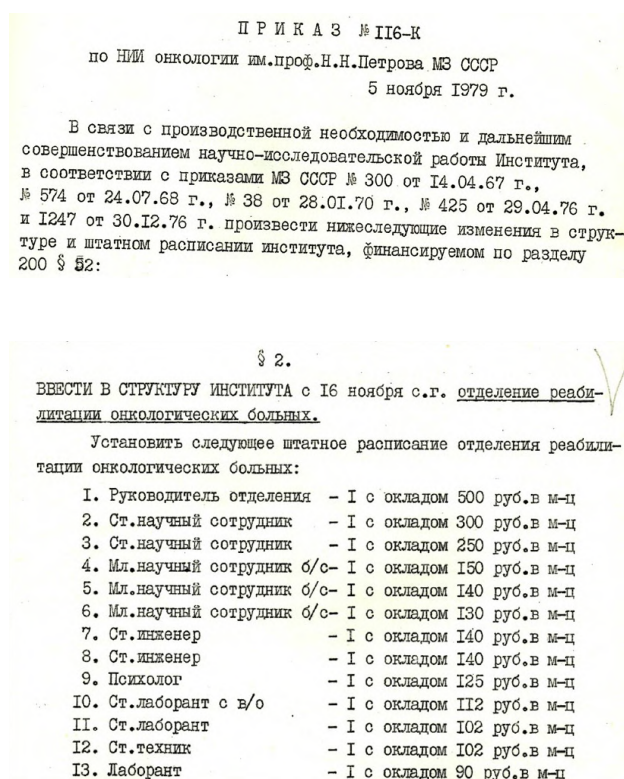


Рис. 3. Приказ 116-К от 05.11.1979, вводивший в структуру НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова отделение реабилитации и утверждавший его штат

w



Рис. 4. Д.м.н. Демин Е.В.
Fig. 4. Evgeny V. Demin, MD, PhD



Рис. 5. К.п.н. Чулкова В.А.
Fig. 5. Valentina A. Chulkova, PhD (Psychology)

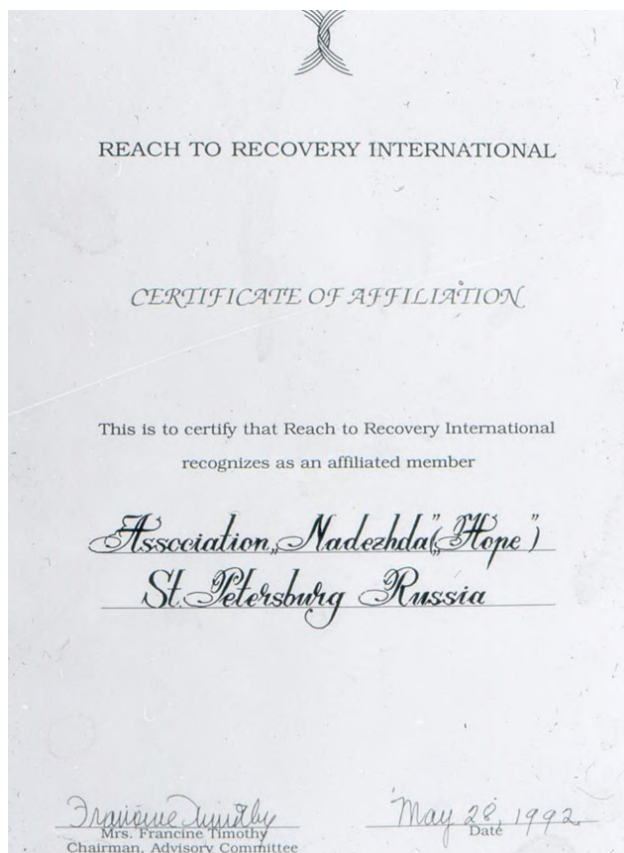


Рис. 6. Сертификат, подтверждающий включение волонтерской группы «Надежда» в международную программу Reach to Recovery («Путь к выздоровлению»), 1992 г.
Fig. 6. Certificate confirming the inclusion of the volunteer group "Nadezhda" (Hope) in the international program "Reach to Recovery" (1992)



Рис. 7. Именные медали Е.В. Демина и В.А. Чулковой, полученные от международной волонтерской программы Reach to Recovery
Fig. 7. Personalized medals awarded to E.V. Demin and V.A. Chulkova by the international volunteer program "Reach to Recovery"

«Надежды» — бывшие больные раком молочной железы — прошли специальный отбор и подготовку и смогли помогать заболевшим. Тем самым было положено начало большому движению в сфере социально-психологической поддержки онкологическим больным, реализуемой различными общественными организациями [8] (рис. 4–5).

В дальнейшем у «Надежды» появились последователи в разных российских городах: Калининграде, Казани, Архангельске, Екатеринбурге, Ханты-Мансийске, Белгороде, Новосибирске, Хабаровске и др. В 1992 г. Демин Е.В. и Чулкова В.А. были удостоены именных медалей международной программы «Reach to Recovery» за организацию работы первой в России волонтерской группы (рис. 4–7).

В 1987 г. отделение реабилитации было включено в состав отделения диспансеризации и восстановительного лечения онкологических больных (руководитель — д.м.н., профессор Блинов Н.Н.), где активно изучались вопросы качества жизни онкологических больных и возможности его повышения, стала применяться противоболевая терапия (врач-онколог Припутин А.С.). Наряду с другими методами противоболевой терапии, использовались и психологические методы (клиническая беседа, релаксация, визуализация, внутренний диалог и др.). Также продолжалась и реабилитационная программа в онкологических отделениях города (рис. 8).



Рис. 8. Профессор Блинов Н.Н.
Fig. 8. Professor Blinov N.N.

В конце 1990-х гг. была создана научно-исследовательская группа восстановительного лечения (руководитель — д.м.н., профессор Блинов Н.Н.), которая продолжала научно-исследовательскую работу, связанную с психологической помощью больным раком молочной железы и лимфопролиферативными заболеваниями. Данные исследования опирались на накопленный опыт и носили более углубленный характер [9–10].

В 2008 г. научно-исследовательская группа восстановительного лечения была переименована в группу реабилитации онкологических больных (руководитель — д.м.н. Комяков И.П.). В это же время началось психологическое исследование синдрома эмоционального выгорания у врачей-онкологов и медицинских сестер, работающих в онкологическом учреждении [11] (рис. 9).

Период конца XX и начала XXI в. в онкологии был ознаменован значительным прогрессом в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. Это касается как молекулярно-генетической диагностики и принципиально новых подходов в назначении лекарственной противоопухолевой иммунотерапии и таргетной терапии, так и развития роботической хирургии и протонной лучевой терапии. Помимо достижений, связанных с научно-техническим прогрессом, в практическое здравоохранение активно интегрировались новые концепции и подходы.



Рис. 9. Д.м.н. Комяков И.П.
Pic. 9. Komyakhov I.P., MD, PhD

Одной из таких концепций является доказательная медицина. Стремительное развитие ее идей и методологии стало новым «фундаментом» современной отечественной клинической медицины. Не стала исключением и онкореконструкция, ведь главенствующий на тот момент синдромально-патогенетический подход в назначении технологий физической и реабилитационной медицины показал свою определенную ограниченность ввиду отсутствия систематизированных научных обоснований использования как лечебных физических факторов, технологий психокоррекции и фармакологической поддержки, так и применения вероятностных инструментов их оценки. Формирование запроса на освоение навыков и принципов доказательной медицины для специалистов, работающих на стыке онкологии и медицинской реабилитации, также было обусловлено дефицитом научных работ в отечественной медицинской практике, посвященных вопросам оценки клинической эффективности реабилитации онкологических пациентов, так как выбор и применение физических факторов в онкореконструкции должен производиться не на основе представлений об их лечебных эффектах, а на научно доказанных характеристиках эффективности. В 2015 г. был создан научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (руководитель — д.м.н., профессор Семглазова Т.Ю.). Сотрудники отдела совместно с коллегами с кафедры физической и реабилитационной медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова проводили систематические наукометрические анализы международных и отечественных баз данных на предмет поиска исследований с высоким уровнем

убедительности доказательств применения технологий физической и реабилитационной медицины у онкологических пациентов. На текущий момент таких исследований насчитывается более 2000 [12–17] (рис. 10, 11).

Еще одним направлением деятельности научной коллаборации Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова является оценка клинической эффективности применения реабилитационных технологий у пациентов онкологического профиля, а также определение особенностей применения данных технологий с учетом анатомо-физиологических, функциональных и психосоциальных показателей пациентов. В клиническом исследовании, посвященном данной тематике, в когорте пациентов с операбельным раком молочной железы авторы показывают увеличение эффективности реабилитации на 17% в группе пациентов, где программа разработана на основе наукометрического анализа и персонализированного подхода по сравнению с группой, где подход к формированию программы реабилитации носил синдромально-патогенетический характер. Авторы также определили основные критерии, повлиявшие на формирование лечебного эффекта, которыми оказались анамнестические параметры, параметры толерантности в физической нагрузке и физической активности, а также ультразвуковые параметры кровотока в верхней конечности [18].

Еще одной тенденцией последних двух десятилетий является активное внедрение биопсихосоциальной модели в онкореконструкцию, которая подразумевает, что в основе лечебного

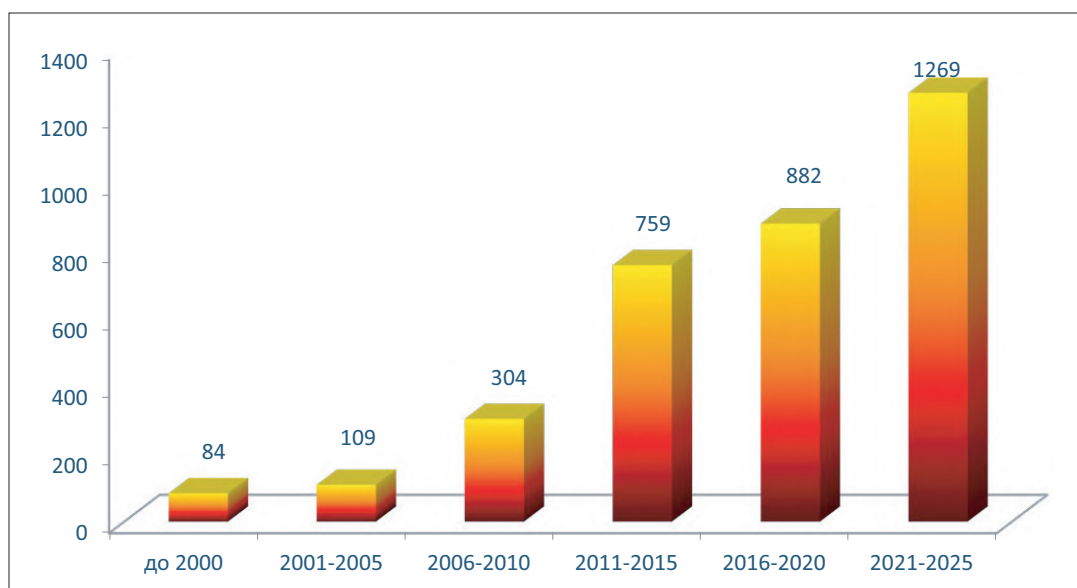


Рис. 10. Распределение исследований в области применения лечебных физических факторов у онкологических пациентов по годам публикации

Fig. 10. Distribution of studies on the use of therapeutic physical factors in cancer patients by year of publication

эффекта лежит одновременное действие на пациента трех групп факторов: биологических (анатомических, физиологических, генетических), психологических (личностных, эмоциональных, поведенческих) и социальных (семейных, трудовых, экономических). На практике биопсихосоциальная модель реализуется в работе мультидисциплинарной команды на всех этапах реабилитации онкологического пациента, что также было утверждено Приказом Министерства здравоохранения России № 788 от 31.07.2020 «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». Инструментом, позволяющим максимально отразить нарушения структуры, функции, активности и участия пациента, является Международная классификация функционирования (МКФ), которая также активно внедряется в реабилитацию онкологических пациентов [19–21].

В 2017 г. сотрудниками отдела издано руководство «Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство» под редакцией профессора Беляева А.М., к.п.н. Чулковой В.А., профессора Семиглазовой Т.Ю. и к.м.н. Рогачева М.В. [10]. Данное руководство, дополненное и переизданное в 2018 г., широко освещает вопросы психологической реабилитации онкологических пациентов, отражая многолетний опыт научных исследований и клинической практики центра [22–23] (рис. 12).



Рис. 11. Профессор Семиглазова Т.Ю.
Fig. 11. Professor Semiglazova T.Yu.

Под руководством Семиглазовой Т.Ю. в 2017 г. было воссоздано клиническое отделение ранней реабилитации. Возрождение на современном этапе стало закономерным ответом на вызовы времени. Сегодня отделение ранней реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова представляет собой уникальную структуру, объединяющую мультидисциплинарный подход, передовые научные разработки и чуткое отношение к каждому пациенту. В настоящее время под руководством к.п.н. Кондратьевой К.О. деятельность отделения вышла далеко за рамки классического восстановления трудоспособности. Основной фокус сместился на комплексную персонализированную реабилитацию, которая начинается с момента постановки диагноза и сопровождает пациента на всех этапах лечения. Ключевыми направлениями работы отделения являются:

- психологическая и психотерапевтическая поддержка;
- восстановление при нарушениях функций тазовых органов;
- профилактика и коррекция постмастэктомического синдрома и лимфедемы;
- восстановление речи и глотания;
- нейропсихологическая коррекция при опухолях ЦНС;
- восстановление после нейропатии и двигательных нарушений [24–25].

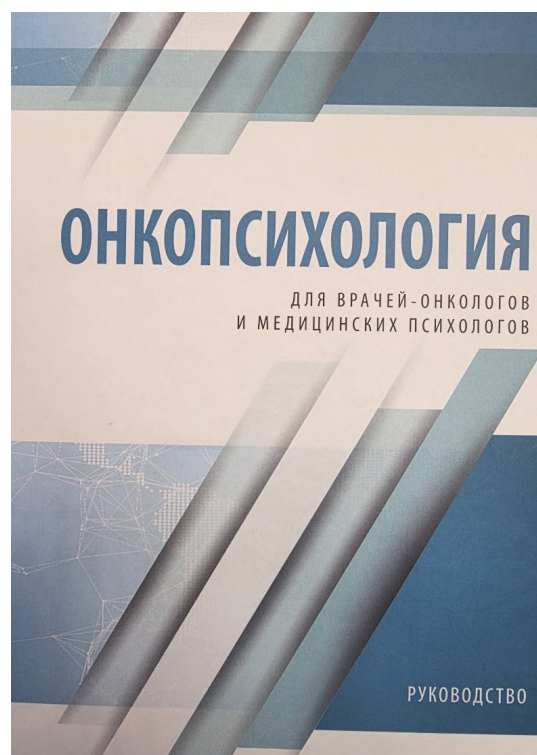


Рис. 12. Руководство по онкопсихологии, изданное сотрудниками НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2017 г.
Fig. 12. A manual on oncop psychology published by the staff of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology in 2017

Понимание того, что процесс реабилитации не заканчивается выпиской из стационара, привело к закономерному развитию амбулаторного этапа реабилитации. В 2025 г. было открыто отделение амбулаторной реабилитации на базе медицинского центра № 1 на ул. Красного Текстильщика в Санкт-Петербурге. Особое значение амбулаторный этап приобретает для пациентов из отдаленных регионов. Активно развивающиеся телемедицинские технологии позволяют проводить дистанционные консультации специалистов отделения, осуществлять динамическое наблюдение и корректировать реабилитационные программы без необходимости длительных и затратных поездок (рис. 13).

Традиции, заложенные Нелли Георгиевной Зыряновой, Андреем Владимировичем Гнездиловым, Валентиной Алексеевной Чулковой и другими выдающимися учеными-клиницистами, находят свое продолжение в инновационных подходах современной онкореабилитации. Сегодня отделения реабилитационного кластера НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова — это центр компетенций, где научная мысль и человеческое участие сливаются воедино, помогая пациентам не просто победить болезнь, но и вернуться к полноценной, активной и счастливой жизни.

История становления и развития реабилитации онкологических больных в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова наглядно иллюстрирует эволюцию представлений медицинского сообщества о роли восстановительного лечения в онкологии. Пройдя путь от фрагментарных послеоперационных мероприятий до целостной, научно обоснованной и мультидисциплинарной системы, институт стал одним из пионеров формирования отечественной модели онкологической реабилитации. На каждом историческом этапе здесь сочетались фундаментальные исследования, внедрение доказательных практик, подготовка кадров и активное взаимодействие с международным профессиональным сообществом, что позволило создать устойчивую методологическую базу, адаптированную к специфике российского здравоохранения.

Заключение

Сегодня реабилитация в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова рассматривается не как изолированный завершающий этап, а как непрерывный процесс, интегрированный в общую стратегию противоопухолевого лечения и начинающийся уже на ранних стадиях диагностики.



Рис. 13. Коллектив отделений ранней и амбулаторной реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (2026)

Fig. 13. Staff of the Early and Outpatient Rehabilitation Departments at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (2026)

Увеличение выживаемости пациентов, развитие таргетной и иммунотерапии, а также цифровизация медицинских услуг ставят перед специалистами новые задачи: персонализацию восстановительных программ, раннее выявление и коррекцию отдаленных последствий лечения, расширение телемедицинских и амбулаторных форматов помощи, укрепление преемственности между стационарным и поликлиническим звеньями.

Сохраняя верность научным традициям, заложенным основателями института, и одновременно активно внедряя инновационные подходы, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова продолжает выполнять роль ключевого методологического, клинического и образовательного центра в области онкореконструкции. Дальнейшее развитие направления будет определяться не только совершенствованием технологий, но и системным подходом к качеству жизни пациентов, их социальной и профессиональной реинтеграцией. В этом контексте исторический опыт института служит надежным фундаментом для построения современной пациентоориентированной и доказательной системы реабилитации, способной отвечать вызовам онкологии XXI в.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», принимавшим участие в развитии реабилитационного направления на разных исторических этапах.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to all staff members of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology who participated in the development of the rehabilitation direction at various historical stages.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Каспаров Б.С. — идея публикации, написание текста статьи, анализ литературных данных, работа с архивными материалами;

Семиглазова Т.Ю. — концепция статьи, научное редактирование, руководство отделом;

Чулкова В.А. — предоставление исторических материалов, консультативная поддержка, научное редактирование; Кондратьева К.О. — анализ современных подходов к реабилитации, написание текста статьи, анализ литературных данных;

Заозерский О.В. — сбор и систематизация исторических данных;

Салпагарова А.В. — анализ литературы, оформление библиографии;

Татарханова Ю.З. — анализ литературных данных, работа с архивными материалами;

Семиглазов В.В. — научное консультирование, редактирование;

Беляев А.М. — общее руководство, итоговое научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.

Kasparov B.S.: study concept, manuscript writing, literature analysis, work with archival materials;

Semiglazova T.Yu.: study concept, scientific editing, departmental supervision;

Chulkova V.A.: provision of historical materials, advisory support, scientific editing;

Kondratyeva K.O.: analysis of current rehabilitation approaches, manuscript writing, literature analysis;

Zaozersky O.V.: collection and systematization of historical data;

Salpagarova A.V.: literature analysis, bibliography preparation;

Tatarkhanova Yu.Z.: literature analysis, work with archival materials;

Semiglazov V.V.: scientific consultation, editing;

Belyaev A.M.: general supervision, final scientific editing.

All authors have read and approved the final version of the manuscript prior to publication and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петров Н.Н. Вопросы хирургической деонтологии. Л.: Наркомздрав СССР. 1945; 60. [Petrov N.N. Issues of surgical deontology. Leningrad: Narkomzdrav SSSR. 1945; 60 (In Rus)].
2. Петров Н.Н. Общее учение об опухолях: в кратком изложении. М.; Л.: Гос. изд-во. 1926; 238. [Petrov N.N. General theory of tumors: in brief. Moscow; Leningrad: Gos. izd. 1926; 238 (In Rus)].
3. Бажин Е.Ф., Березкин Д.П., Гнездилов А.В., et al. Психологические компенсаторные реакции онкологических больных. В кн.: Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума «Совершенствование методов реабилитации онкологических больных». Ленинград. 1978; 9-11. [Bazhin E.F., Berezkin D.P., Gnezdilov A.V., et al. Psychological compensatory reactions of cancer patients. In: Abstracts of the All-Union Symposium "Improvement of rehabilitation methods for cancer patients". Leningrad. 1978; 9-11 (In Rus)].
4. Березкин Д.П., Бажин Е.Ф., Гнездилов А.В., et al. Медико-психологические аспекты в онкологической клинике. В кн.: Реабилитация онкологического больного. Ленинград. 1979; 62-74. [Berezkin D.P., Bazhin E.F., Gnezdilov A.V., et al. Medical and psychological aspects in oncological clinic. In: Rehabilitation of a cancer patient. Leningrad. 1979; 62-74 (In Rus)].

5. Кабанов М.М. Концепция реабилитации и современная клиническая медицина. В кн.: Напалков Н., ред. Реабилитация онкологического больного. Ленинград. 1979; 17-25. [Kabanov M.M. The concept of rehabilitation and modern clinical medicine. In: Napalkov N., ed. Rehabilitation of a cancer patient. Leningrad. 1979; 17-25 (In Rus)].
6. Донская Л.В., Семиглазов В.Ф., Артемкина Н.И., et al. Восстановление трудоспособности больных раком молочной железы после радикального лечения. Ленинград. 1984; 21. [Donskaya L.V., Semiglazov V.F., Artemkina N.I., et al. Restoration of working capacity of breast cancer patients after radical treatment. Leningrad. 1984; 21 p (In Rus)].
7. Донская Л.В., Демин Е.В., Артемкина Н.И., et al. Опыт реабилитации больных раком молочной железы после радикального лечения. *Вопросы онкологии*. 1986; 32(4): 73-76.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37278359>. [Donskaya L.V., Demin E.V., Artemkina N.I., et al. Experience of rehabilitation of breast cancer patients after radical treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1986; 32(4): 73-76.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37278359> (In Rus)].
8. Демин Е.В., Чулкова В.А. «Путь к выздоровлению» — международная программа улучшения качества жизни больных раком молочной железы и опыт ее применения в России. *Маммология*. 1995; (2): 4-8.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41170799>. [Demin E.V., Chulkova V.A. "The Way to Recovery" — an international program for improving the quality of life of breast cancer patients and the experience of its application in Russia. *Mammology*. 1995; (2): 4-8.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41170799> (In Rus)].
9. Блинов Н.Н., Комяков И.П., Припутин А.С., et al. Комплексное паллиативное лечение — путь к улучшению качества жизни онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 1997; 43(1): 67-71.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9133090/>. [Blinov N.N., Komyakov I.P., Priputin A.S., et al. Complex palliative treatment — a way to improve the quality of life of cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1997; 43(1): 67-71.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9133090/> (In Rus)].
10. Пестерева Е.В., Чулкова В.А., Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В. Отношение к болезни пациентов со злокачественными лимфомами на различных этапах заболевания. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(2): 116-120.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20292152>. [Pestereva E.V., Chulkova V.A., Vinogradova Yu.N., Ilyin N.V. Attitude to the disease of patients with malignant lymphomas at various stages of the disease. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2013; 59(2): 116-120.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20292152> (In Rus)].
11. Чулкова В.А., Комяков И.П., Карелов А.Е., et al. Эмоциональное выгорание врачей-онкологов и медицинских сестер в онкологической клинике. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2012; 30. [Chulkova V.A., Komyakov I.P., Karelov A.E., et al. Emotional burnout of oncologists and nurses in an oncological clinic. St. Petersburg: I.I. Mechnikov SZSMU. 2012; 30 (In Rus)].
12. Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Семиглазова Т.Ю. Реабилитация онкологического больного как основа повышения его качества жизни. *Вопросы онкологии*. 2015; 61(2): 180-184.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23388180>. [Karitsky A.P., Chulkova V.A., Pestereva E.V., Semiglazova T.Yu. Rehabilitation of a cancer patient as a basis for improving his quality of life. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2015; 61(2): 180-184.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23388180> (In Rus)].
13. Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., Вагайцева М.В., et al. Исследование эмоционального напряжения у онкологических больных и психологическая реабилитация. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(2): 316-319.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-316-319.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114519>. [Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Vagaytseva M.V., et al. Psychological rehabilitation and screening of emotional stress in cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2017; 63(2): 316-319.-DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-316-319.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114519> (In Rus)].
14. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В., et al. Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2018; 8(4): 5-12.-DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-5-12.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38488843>. [Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V., et al. Scientometric analysis of evidence-based studies of rehabilitation physical factors for breast cancer patients. *Malignant Tumours*. 2018; 8(4): 5-12.-DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-5-12.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38488843> (In Rus)].
15. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В., et al. Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации пациентов с опухолями головы и шеи. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2020; 19(4): 210-219.-DOI: 10.17816/1681-3456-2020-19-4-2.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45579872>. [Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V., et al. Scientometric analysis of evidence-based studies of rehabilitation physical factors for head and neck cancer patients. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2020; 19(4): 210-219.-DOI: 10.17816/1681-3456-2020-19-4-2.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45579872> (In Rus)].
16. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В., et al. Физические методы реабилитации больных раком легкого: наукометрический анализ доказательных исследований. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(4): 575-583.-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-575-583.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41065699>. [Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V., et al. Physical methods of rehabilitation of lung cancer patients: scientometric analysis of evidence-based studies. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65(4): 575-583.-DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-4-575-583.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41065699> (In Rus)].
17. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В., et al. Физические методы реабилитации больных раком предстательной железы: наукометрический анализ доказательных исследований. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020; 9(6): 18-27.-DOI: 10.17116/onkolog2020906118.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44451548>. [Kasparov B.S., Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V., et al. Physical methods of rehabilitation of prostate cancer patients: scientometric analysis of evidence-based studies. *Oncology. P.A. Herzen Journal*. 2020; 9(6): 18-27.-DOI: 10.17116/onkolog2020906118.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44451548> (In Rus)].
18. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В., et al. Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2018; 8(4): 5-12.-DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-5-12.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38488843>. [Kasparov B.S.,

- Semiglazova T.Yu., Kovlen D.V., et al. Scientometric analysis of evidence-based studies of rehabilitation physical factors for breast cancer patients. *Malignant Tumours*. 2018; 8(4): 5-12.-DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-5-12.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38488843> (In Rus)].
19. Ключе В.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., et al. Биопсихосоциальный подход в реабилитации больных операбельным раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2020; (9): 196-204.-DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-196-204.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43177560>. [Klyuge V.A., Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V., et al. Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with operable breast cancer. *Medical Council*. 2020; (9): 196-204.-DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-196-204.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43177560> (In Rus)].
 20. Козлова Н.В., Мещерякова Э.И., Левицкая Т.И., et al. Биопсихосоциальная модель реабилитации пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в отечественной и зарубежной практике. *Сибирский психологический журнал*. 2019; 71: 159-179.-DOI: 10.17223/17267080/71/9.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38545035>. [Kozlova N.V., Meshcheryakova E.I., Levitskaya T.I., et al. Biopsychosocial model of rehabilitation of patients with cerebrovascular diseases in domestic and foreign practice. *Siberian Psychological Journal*. 2019; 71: 159-179.-DOI: 10.17223/17267080/71/9.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38545035> (In Rus)].
 21. Ключе В.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., et al. Опыт применения Международной классификации функционирования (МКФ) у больных операбельным раком молочной железы для оценки потребности в реабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2021; 20(1): 70-83.-DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-1-70-83.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44841179>. [Klyuge V.A., Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V., et al. Experience of application of the International Classification of Functioning (ICF) in assessment of the need for rehabilitation of patients with operated breast cancer. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20(1): 70-83.-DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-1-70-83.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44841179> (In Rus)].
 22. Беляев А.М., Рогачев М.В., Семиглазова Т.Ю., Чулкова В.А., ред. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. СПб.: АНО «Вопросы онкологии». 2017; 350.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34942916>.-ISBN: 978-5-9908557-4-8. [Belyaev A.M., Rogachev M.V., Semiglazova T.Yu., Chulkova V.A., eds. *Onco-psychology: a manual for oncologists and clinical psychologists*. St. Petersburg: ANO "Problems in Oncology". 2017; 350.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34942916>.-ISBN: 978-5-9908557-4-8 (In Rus)].
 23. Беляев А.М., Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., Рогачев М.В., ред. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Изд. 2-е, доп. СПб.: АНО «Вопросы онкологии». 2018; 436.-ISBN: 978-5-6041113-3-8. [Belyaev A.M., Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Rogachev M.V., eds. *Oncoppsychology for oncologists and medical psychologists*. 2nd ed., suppl. St. Petersburg: ANO "Problems in Oncology". 2018; 436.-ISBN: 978-5-6041113-3-8 (In Rus)].
 24. Пестерева Е.В., Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., et al. Оценка психологического статуса онкогинекологических больных в процессе психологической реабилитации. *Ученые записки СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова*. 2018; 25(1): 62-67.-DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-62-67.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34882917>. [Pestereva E.V., Chulkova V.A., Semiglazova T.Yu., Ulrich E.G., Pestereva O.A. Assessment of the psychological status of patients with gynecological cancer in the process of psychological rehabilitation. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2018; 25(1): 62-67.-DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-62-67.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34882917> (In Rus)].
 25. Голубев А.Г., Семиглазова Т.Ю., Ключе В.А., et al. Три пандемии сразу: неинфекционная (онкологическая), инфекционная (COVID-19) и поведенческая (гипокинезия). *Вопросы онкологии*. 2021; 67(2): 163-180.-DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-2-163-180.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45670486>. [Golubev A.G., Semiglazova T.Yu., Klyuge V.A., et al. Three pandemics at once: noninfectious (oncological), infectious (COVID-19) and behavioral (hypokinesia). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021; 67(2): 163-180.-DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-2-163-180.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45670486> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 10.05.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.06.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: 0000-0003-3844-2085.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: 0000-0002-4305-6691; eLibrary SPIN: 9773-3759; Researcher ID (WOS): R-7110-2016; Author ID (Scopus): 751829.

Валентина Алексеевна Чулкова / Valentina A. Chulkova / ORCID ID: 0000-0003-3213-1294.

Кристина Орхановна Кондратьева / Kristina O. Kondratyeva / ORCID ID: 0000-0003-3987-1703; eLibrary SPIN: 8095-9896.

Олег Вячеславович Заозерский / Oleg V. Zaozersky / ORCID ID: 0000-0002-5275-482X.

Арина Владимировна Салпагарова / Arina V. Salpagarova / ORCID ID: 0009-0000-2954-9505.

Юлдуз Зайнутдиновна Татарханова / Yulduz Z. Tatarkhanova / ORCID ID: 0009-0001-1776-0335; eLibrary SPIN: 2726-1670.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: 0000-0002-8825-5221.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: 0000-0001-5580-4821; SPIN: 9445-9473.



© А.В. Андреева¹, Д.В. Богданов^{1,2}, Д.В. Иванов³, Т.Д. Полуэктова¹,
Г.О. Самбуров¹**Из истории развития онкологической службы Архангельской области.
К 80-летию образования АКОД**¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области
«Архангельский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация³Государственное бюджетное учреждение культуры Архангельской области
«Архангельский краеведческий музей», г. Архангельск, Российская Федерация© Anna V. Andreeva¹, Dmitry V. Bogdanov^{1,2}, Dmitrii V. Ivanov³,
Tatiana D. Poluektova¹, Gleb O. Samburov¹**From the History of the Development of Oncology Services
in the Arkhangelsk Region. On the 80th Anniversary of the Founding
of the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary**¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, the Russian Federation²Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, the Russian Federation³Arkhangelsk Museum of Local History, Arkhangelsk, the Russian Federation

В статье приведены обзорные исторические сведения о становлении и развитии профессиональной онкологической помощи на Европейском Севере РФ. Ключевые роли в данном процессе принадлежат Архангельскому клиническому онкологическому диспансеру и Архангельскому государственному медицинскому институту — Северному государственному медицинскому университету.

Ключевые слова: онкология; диспансер; Архангельск; медицинский институт

Для цитирования: Андреева А.В., Богданов Д.В., Иванов Д.В., Полуэктова Т.Д., Самбуров Г.О. Из истории развития онкологической службы Архангельской области. К 80-летию образования АКОД. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 996–1005. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-2597>

This article presents a historical overview of the establishment and development of professional oncology care in the European North of the Russian Federation. Key roles in this process belong to the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary and the Northern State Medical University.

Keywords: oncology; dispensary; Arkhangelsk; medical institute

For Citation: Anna V. Andreeva, Dmitrii V. Bogdanov, Dmitry V. Ivanov, Tatiana D. Poluektova, Gleb O. Samburov. From the history of the development of oncology services in the Arkhangelsk region. On the 80th anniversary of the founding of the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 996–1005. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-2597>

✉ Контакты: Андреева Анна Владимировна, museumnsmu@mail.ru**Введение**

В 2026 г. отмечает 80-летие Архангельский клинический онкологический диспансер (АКОД, ранее — Архангельский областной клинический онкологический диспансер; АОКОД, ранее — областной онкологический диспансер, ООД), который является крупнейшим научным и лечебно-консультативным центром онкологической службы на Европейском Севере РФ. Его история начинается в 1946 г. после реорганизации онкологического пункта, открытого перед Великой Отечественной войной в центральной поликлинике г. Архангельска. У истоков про-

фессиональной онкологической помощи стояли известные ученые и врачи, приехавшие на Север по разным причинам, в том числе политические ссыльные. В течение XX в. диспансер неоднократно признавался лучшим в РСФСР по результатам работы. Сегодня, благодаря сплаву науки и медицины, АКОД усиленно развивается на благо северян.

**Зарождение онкологической помощи
на Русском Севере в XIX — начале XX вв.**

Первые операции по удалению опухолей на Севере известны задолго до образования онко-

логического диспансера. Официально подобные вмешательства зарегистрированы в конце XIX в., о чем свидетельствуют протоколы Общества архангельских врачей (ОАВ), которое было основано в 1863 г. Хирургические операции производились в больнице Архангельского Приказа общественного призрения (АПОП) и Лечебнице ОАВ [1].

В дореволюционных изданиях имеются данные о том, когда архангельские хирурги сделали первые операции по поводу рака губы, грудной железы, яичника и др. В тот период большинство членов ОАВ были из числа военно-морских врачей. В протоколах зафиксированы имена нескольких хирургов, служивших под руководством Ю.А. Космовского¹, который успешно оперировал различные патологии [1].

В истории северной медицины также известны врачи, отбывавшие ссылку в Архангельской губернии, например хирург С.А. Никонов². Находясь под надзором полиции, он не имел возможности состоять в ОАВ, но ему было разрешено работать по специальности в лечебных учреждениях, в том числе в больнице АПОП, где в тот период оперировались онкопациенты [2].

До начала XX в. онкологической помощи в Архангельске, как и во всей России, практически не существовало. Только в 1903 г. в Москве открылось специализированное заведение, так называемый «Морозовский институт», а в 1911 г. — больница для женщин, больных раком в Санкт-Петербурге. Жители Архангельской губернии — Северного края, страдали от дефицита квалифицированной медицинской помощи, поскольку на огромной приарктической территории не было ни одного медицинского института.

К истории поморской медицины относятся имена многих врачей, получивших образование в столичных вузах, прошедших гражданскую войну и революцию. Так, уроженец Архангельска, акушер-гинеколог, организатор здравоохранения А.А. Ануфриев³ окончил медицинский факультет Варшавского университета, работал в Москве, Санкт-Петербурге и нескольких европейских клиниках; был членом правления Санкт-Петербургского общества борьбы с раковыми заболеваниями. Вернувшись в Архангельск, он целиком посвятил себя делу охраны здоровья северян [3].

В 1920-х гг. АПОП была преобразована в Первую Советскую больницу, хирургическую

часть которой возглавлял С.Ф. Гренков⁴, терапевтическую — Г.М. Лейбсон⁵. В ней же выполнялись онкологические операции [4].

Помощь также оказывалась в архангельских городских амбулаториях, в которых в 1930-х гг. работал выдающийся советский хирург профессор В.Ф. Войно-Ясенецкий⁶ (известный в православном мире как Св. Лука), высланный в Северный край из Ташкента. В Архангельске он снимал комнату у знахарки В.А. Вальневой и обратил внимание на ее успешные результаты по лечению инфицированных ран, в том числе при раке груди у женщин. Целительные составы назывались «катаплазмами», они содержали различные природные компоненты, применявшиеся в народной медицине. Именно в Архангельске В.Ф. Войно-Ясенецкий завершил работу над книгой «Очерки гнойной хирургии», которую издал в Москве в 1934 г. сразу после окончания северной ссылки. Ранее ему предлагалось возглавить одну из хирургических кафедр Архангельского государственного медицинского института (АГМИ), открытого в 1932 г., но для этого он должен был отказаться от сана священнослужителя. Дальнейшая хирургическая карьера, научный путь и духовная жизнь В.Ф. Войно-Ясенецкого широко описаны [5].

Открытие АГМИ улучшило кадровую ситуацию в сфере здравоохранения, потому как в Архангельск стали приезжать врачи разного профиля, создававшие клиники и возглавившие кафедры вуза. Их биографии представлены в изданиях по истории СГМУ [6, 7, 8].

Основателем ряда хирургических кафедр АГМИ был М.В. Алферов⁷, внесший важный вклад в развитие онкологической помощи, параллельно с созданием им станции переливания крови. Его правой рукой был хирург Л.Д. Заславский⁸, также объединивший работу в трансфузиологии и онкологии [9].

Становление онкологической службы Архангельской области

Важной вехой в развитии онкологической помощи в Архангельской области считается 1936 г., когда в составе Центральной поликлиники им. В.И. Ленина был организован онкологический пункт, одним из основателей которого

¹ Космовский Юлиан Александрович (1844–1908) — военный врач, общественный деятель, доктор медицины, президент Общества архангельских врачей

² Никонов Сергей Андреевич (1864–1942) — врач, профессиональный революционер, общественный и государственный деятель.

³ Ануфриев Александр Андреевич (1862–1942) — акушер-гинеколог, доктор медицины, организатор медицинской помощи женщинам и новорожденным в Архангельске. Член Общества архангельских врачей, руководитель хирургической секции.

⁴ Гренков Сергей Федорович (1859–1924) — хирург, главный врач архангельской больницы Приказа общественного призрения. Член Общества архангельских врачей.

⁵ Лейбсон Герман Михайлович (1870–1942) — терапевт, старший врач больницы Приказа общественного призрения. Член Общества архангельских врачей.

⁶ Войно-Ясенецкий Валентин Феликсович (1877–1961) — хирург, доктор медицины, доктор богословия, профессор. Лауреат Сталинской премии первой степени за монографию «Очерки гнойной хирургии».

⁷ Алферов Михаил Васильевич (1883–1941) — общий хирург, военный хирург, д.м.н., профессор, основатель кафедры госпитальной хирургии АГМИ, организатор службы крови в Архангельской области.

⁸ Заславский Лев Давыдович (1903–1971) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии АГМИ в 1940–1952 гг. Организатор и первый руководитель АОКОД, первый главный онколог Архангельской области.

стал хирург, ассистент кафедры общей хирургии АГМИ В.Ф. Цель⁹. В кабинете была установлена первая в области рентгеновская аппаратура для диагностики и лечения больных со злокачественными новообразованиями различной локализации [10].

В конце 1930-х в Архангельской области начали проводить «противораковые недели», к которым приурочивались тематические семинары и конференции врачей. Активное участие в них принимали профессора АГМИ, в частности известный акушер-гинеколог В.В. Преображенский¹⁰, написавший брошюру «Как бороться с раком матки?». Информация об этом представлена в монографии по истории развития акушерства и гинекологии Севера [11].

Согласно архивным документам, на 1939–1940 гг. штат онкологического пункта состоял из пяти ставок: заведующий отделением — один, врач-рентгенолог — один, рентгентехник — один, заведующий пунктом — один, санитарка — одна. В год было до 360 посещений пациентов [12].

С началом Великой Отечественной войны кадровая ситуация значительно ухудшилась. Здания первой городской больницы и центральной поликлиники были переданы под эвакогоспиталь Карельского фронта, число поступающих раненых доходило до 40 в сутки. Тем не менее, в 1941 г. онкологический пункт с одним врачом на полставки принял 869 пациентов за год. Ситуация особенно усложнилась в 1942–1943 гг., когда из-за отсутствия врача онкологический пункт работал с перебоями. Не хватало физиоаппаратуры, недостаточной была рентгенологическая помощь, отсутствовала онкологическая профилактика [12].

Заведующий Архангельским городским отделом здравоохранения Д.М. Ширяев¹¹ обратился с просьбой включить дополнительно в бюджет г. Архангельска 130,4 тыс. руб. на содержание онкологического пункта и отделения по лечению инвалидов Отечественной войны [12].

В дальнейшем подобные пункты стали создаваться в районах Архангельской области, онкологическая служба планомерно развивалась. Так, в письме Центральному научно-исследовательскому институту рентгенологии и радиологии (г. Москва) от 22 марта 1945 г. указано, что в области имелось 14 рентгенкабинетов. За 1944 г. всеми рентгенкабинетами было произведено 2744 снимка, 48 615 просвечиваний, 752 сеанса по рентгенотерапии [12].



Рис. 1. Л.Д. Заславский
Fig. 1. L.D. Zaslavsky

Создание АКОД

24 мая 1945 г. исполком Архангельского областного Совета депутатов трудящихся в целях улучшения онкологической помощи населению постановил организовать Архангельский областной онкологический диспансер, который был открыт на базе городского онкопункта приказом Архоблздравотдела № 20 от 15.01.1946 [6, 12, 13].

Заведующим диспансером назначен хирург, профессор, д.м.н. Л.Д. Заславский, чья биография заслуживает отдельного освещения. В годы Гражданской войны он служил добровольцем в Красной Армии. В 1926 г. окончил Киевский мединститут, затем работал хирургом в Ленинграде.

С 1940 г. перешел в АГМИ, где сменил на посту заведующего кафедрой факультетской хирургии профессора И.Л. Цимхеса¹², которого в своих воспоминаниях подробно описывал выдающийся выпускник АГМИ Н.М. Амосов¹³ [14].

Профессор Л.Д. Заславский — один из организаторов Архангельской станции переливания крови и курсов переподготовки военных хирургов Карельского фронта и Северного флота. В годы Великой Отечественной войны он являлся главным хирургом Архангельска и Архангельской области, консультантом в эвакогоспиталях. В 1941–1947 гг. был председателем хирургического общества Архангельской области, членом противоракового комитета СССР.

¹² Цимхес Иосиф Лазаревич (1896–1971) — д.м.н. (1935), профессор (1935), первый заведующий кафедрой общей хирургии АГМИ (1934–1940).

¹³ Амосов Николай Михайлович (1913–2002) — хирург, д.м.н. (1953), профессор (1954), заслуженный деятель науки УССР (1959), Герой Социалистического Труда (1973), член-корреспондент РАМН (АМН СССР, 1961), лауреат Ленинской (1961) и Государственных премий УССР (1978, 1988), член Союза писателей СССР (1974), один из пионеров и основоположников отечественной грудной и сердечно-сосудистой хирургии, биокрибнетики.

⁹ Цель Владимир Федорович (1898–1974) — хирург, д.м.н., профессор, основатель кафедры травматологии и ортопедии АГМИ.

¹⁰ Преображенский Василий Васильевич (1874–1944) — д.м.н., профессор, создатель кафедры акушерства и гинекологии АГМИ.

¹¹ Ширяев Даниил Максимович (1901–1983) — заведующий Архгорздравотделом в 1943–1951 гг., майор медицинской службы, заслуженный врач РСФСР.



Рис. 2. Первое здание Архангельского онкодиспансера
Fig. 2. The first building of the Arkhangelsk Oncology Dispensary

Усилиями профессора Л.Д. Заславского в 1944 г. работа онкологического пункта была восстановлена, организована рентгенотерапия. Для врачей проведена онкологическая конференция, где были заслушаны 24 доклада, выступили профессор Н.Н. Дьяков¹⁴ и Н.И. Вещезеров¹⁵, доценты Ф.Н. Бассин¹⁶ и А.И. Миркин¹⁷ и др. Из материалов, опубликованных в тот период, особый интерес представляет доклад о лечении раковой болезни рентгеновскими лучами и радием [6].

В отчете о работе онкодиспансера за 1946 г. Лев Давыдович писал: «Помещение онкодиспансера было организовано за счет четырех кабинетов и коридора Дома санкультуры, коридоров пустующей кассы и молочной кухни. Созданы хирургический и гинекологический кабинеты, организован учет больных раком и другими злокачественными новообразованиями, а также умерших от злокачественных новообразований. Оборудована клиническая лаборатория (приобретена посуда, реактивы, термостат, микроскопы и др.), Принято 4846 больных, проведено 2043 рентгенотерапевтические процедуры, 208 рентгеноскопий, 576 лабораторных анализов» [6, 12].

18 января 1946 г. был открыт онкологический стационар на 35 коек на территории архангельской первой городской больницы с наличием операционного блока из трех комнат, перевязочной, патогистологической и клинической лаборатории, санпропускника и радиоманипуляционной комнаты. В старом деревянном здании было трудно создать защиту при лечении

больных радиоактивными препаратами, и пациенты, получающие терапию радием, находились в отдельной палате, отделенной от остальных пациентов лишь деревянной перегородкой. За первый год работы стационара было пролечено 417 больных, произведено 172 операции [12].

С 1 марта 1947 г. начал работу пансионат на 15 коек для приезжающих онкологических больных, а также появился профилактический осмотр здорового населения. Всего по Архангельской области за тот период выявлено 708 больных раком и другими злокачественными новообразованиями, из них в Архангельске — 324 человека (60 %). В 1948 г. длительность пребывания больного в онкологическом отделении составляла 21 день, в 1949 г. — 24 дня [12].

К концу 1940-х гг. в штате онкодиспансера работало более 20 человек, из них восемь врачей, 11 — среднего медицинского персонала, шесть — младшего, и др. Большинство врачей работали в диспансере, совмещая по совместительству работу из АГМИ, городской больницы, центральной поликлиники, роддома им. К.Н. Самойловой, больницы им. Н.А. Семашко, окружного военного госпиталя. Среди них — главный онколог Архоблздравотдела профессор Л.Д. Заславский, заведующий рентгенкабинетом К.П. Багрянский¹⁸, заведующий лабораторией клинической диагностики М.Д. Киверин¹⁹, заведующий патологоанатомическим отделением И.И. Лисункин²⁰, М.Б. Раппопорт²¹ и др. [12].

¹⁴ Дьяков Николай Николаевич (1875–1954) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии АГМИ в 1936–1953 гг.

¹⁵ Вещезеров Николай Иванович (1892–?) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии АГМИ в 1934–1950 гг.

¹⁶ Бассин Филипп Наумович (1903–1977) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии АГМИ в 1935–1956 гг., заместитель декана в 1936–1942 и 1947–1953 гг., декан лечебного факультета АГМИ в 1946–1949 и 1953–1955 гг.

¹⁷ Миркин Абрам Исаакович (1892–1975) — к.м.н., доцент, организатор и первый заведующий кафедрой факультетской терапии АГМИ в 1935–1963 гг.

¹⁸ Багрянский Константин Петрович (1892–1970) — заслуженный врач РСФСР, организатор рентгенологической службы в г. Архангельске, главный рентгенолог Архангельской области.

¹⁹ Киверин Михаил Дмитриевич (1910–1985) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии АГМИ в 1952–1980 гг., проректор по научной работе АГМИ.

²⁰ Лисункин Иван Иванович (1903–?) — к.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии АГМИ в 1943–1953 гг.

²¹ Раппопорт Михаил Борисович (1915–?) — к.м.н. (1952), доцент (1959), заведующий кафедрой патологической анатомии АГМИ в 1956–1961 гг.

В сентябре 1950 г. профессор Л.Д. Заславский оставил пост заведующего диспансером и продолжил работу на кафедре факультетской хирургии АГМИ. Новой заведующей стала В.М. Паторжинская²². Ее супругом был военный хирург, уролог И.И. Паторжинский²³. Их биографии представлены в изданиях по истории медицины Архангельской области, АГМИ. Они вместе работали в первой городской больнице и онкодиспансере. Валентина Михайловна вела в поликлинике консультативный прием хирургических больных, а также оперировала в стационаре.

К 1955 г. в сферу обслуживания диспансера входили 26 районов и четыре города (Архангельск, Молотовск (в настоящее время — Северодвинск), Нарьян-Мар, Котлас). В помощь диспансеру было создано 14 онкологических кабинетов в городских поликлиниках и ЦРБ [6, 12, 13].

Тем не менее, поликлиника, стационар и пансионат онкологического диспансера располагались отдельно друг от друга, что осложняло логистику. В 1955 г. диспансеру было выделено двухэтажное каменное здание с дополнительными постройками на пересечении наб. Северной Двины и ул. Урицкого, он был оснащен всем необходимым инструментарием и аппаратурой. В 1960 г. стационар диспансера увеличился до 60 коек, открыт пансионат на 30 коек. Обращаемость больных к онкологам повысилась в целом по области до 34 531 человека. В 1965 г. в штате диспансера было уже 126 должностей, из них — 26 врачей. С 1968 г. начало работу радиологическое гинекологическое отделение на 30 коек [6, 12, 13].

Организация кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии АГМИ

История диспансера неразрывно связана с историей кафедр онкологического профиля АГМИ–АГМА–СГМУ. В 1956 г. в АГМИ на базе Первой городской клинической больницы врачами К.М. Гавриловой²⁴ и А.М. Мочаловым²⁵ организована кафедра рентгенологии и радиологии АГМИ (позже — кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии), где началась подготовка врачей-рентгенологов и радиологов [15].

Многие подразделения онкодиспансера возглавляли по совместительству заведующие ка-

федрами АГМИ, которые совместно с врачами изучали причины онкологических процессов. Велось активное сотрудничество с научными лабораториями, в том числе ЦНИЛ, созданной при ректоре В.Д. Дышловом²⁶, обратившим особое внимание на изучение онкопатологии. Под его руководством на кафедре патофизиологии широко развернулась исследовательская работа, в которой активно участвовали выпускники АГМИ В.В. Аристов²⁷, Э.В. Рехачева²⁸ и др., занимавшиеся пересадкой опухолевых клеток животным.

В 1976 г. на базе диспансера был организован курс онкологии для преподавания данной дисциплины старшекурсникам и выпускникам института. В 1993 г. он реорганизован в кафедру онкологии, которую до 2004 г. возглавлял д.м.н. И.С. Агеев²⁹. В 2004–2009 гг. кафедрой онкологии руководил д.м.н. М.Л. Левит³⁰. Параллельно, в течение почти 20 лет, кафедру лучевой терапии и лучевой диагностики возглавлял онколог, радиолог профессор А.Г. Золотков³¹, сделавший очень многое для внедрения современных научных подходов к организации лечения онкологических больных, подготовки научных кадров для этой отрасли медицины. На кафедре с первых лет ее существования ведется большая научно-исследовательская работа, одно из основных направлений которой — краевая онкопатология. Для лечения в диспансере стали применять радиоактивные препараты и гормоны [7]. А.Г. Золотков являлся руководителем кандидатской диссертации заведующего гинекологическим отделением 1-й ГКБ Архангельска А.В. Красильникова³², ставшего впоследствии главным врачом диспансера. Докторские диссертации, защищенные сотрудниками диспансера и преподавателями кафедры Т.П. Березовской, М.Ю. Вальковым, А.У. Минкиным, М.Л. Левитом и др., стали итогом большой работы научной школы профессора А.Г. Золоткова [15].

Важным событием конца XX в. для онкологической службы региона стало создание выездной службы хосписа, организованной доцентом кафедры онкологии АГМИ А.Н. Великолудом³³ [7].

²⁶ Дышлов Виктор Демьянович (1928–2011) — д.м.н., ректор АГМИ (1963–1965), заведующий кафедрой патофизиологии АГМИ (1963–1966).

²⁷ Аристов Валентина Всеволодовна (1927–2008) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии (1966–1992), проректор по научной работе АГМИ (1972–1983), заслуженный работник высшей школы (1998).

²⁸ Рехачева Эмма Витальевна (1936–2021) — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии АГМИ (1983–2011).

²⁹ Агеев Иван Сергеевич (род. 07.06.1950) — онколог, д.м.н. (1993), профессор (1998), заведующий кафедрой онкологии АГМИ–СГМУ в 1993–2004 гг.

³⁰ Левит Михаил Львович (род. 6.11.1954) — онколог, д.м.н. (2004), профессор, заведующий кафедрой клинической онкологии СГМУ (2004–2008).

³¹ Золотков Алексей Григорьевич (род. 28.04.1936) — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии АГМА–АГМА–СГМУ в 1987–2005 гг. Заслуженный врач РФ (1996).

³² Красильников Андрей Валентинович (1963–2015) — врач-онколог, организатор здравоохранения, д.м.н. (2005), главный врач АКОД в 2002–2008 и 2010–2015 гг., директор Департамента здравоохранения Архангельской области (2008–2010).

³³ Великолуд Александр Николаевич (род. в 1946) — онколог, д.м.н. (2000), профессор (2001), организатор курса онкологии в АГМИ, создатель и первый директор больницы паллиативной онкологии «Хоспис» (1993) в Архангельске.

²² Паторжинская (Поторжинская) Валентина Михайловна (1914–1994) — выпускница АГМИ 1938 г., военный врач, организатор онкологической службы в Архангельске, заслуженный врач РСФСР (1966).

²³ Паторжинский Иван Илларионович (1904–1980) — хирург, уролог, в 1954–1971 гг.: ассистент, затем — доцент кафедры факультетской хирургии по курсу урологии АГМИ.

²⁴ Гаврилова Клавдия Михайловна (1915–1991) — терапевт, рентгенолог, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой рентгенологии АГМИ в 1956–1959 и 1960–1984 гг.

²⁵ Мочалов Александр Маркович (1921–1987) — главный внештатный радиолог Архангельской области, онколог, рентгенотерапевт АОКОД (1951–1960), ассистент кафедры рентгенологии и радиологии АГМИ (1955–1986).

С 2005 г. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии (с 2009 г. — лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии) руководит М.Ю. Вальков³⁴, который прошел путь от клинического ординатора, аспиранта, докторанта, ассистента, доцента до заведующего кафедрой. В сентябре 2015 г. в СГМУ создана новая кафедра — клинической онкологии факультета последипломного образования во главе с профессором А.В. Красильниковым. После его гибели в 2015 г. кафедру возглавил к.м.н. А.А. Карпунов. Задачей нового коллектива стало дальнейшее совершенствование последипломной подготовки врачей-онкологов и, что очень важно, врачей первичного звена. В 2020 г. кафедра клинической онкологии стала частью кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии.

Сейчас кафедра успешно готовит специалистов высокой квалификации через клиническую ординатуру, аспирантуру. Интеграция научного потенциала университета и практического здравоохранения проявляется в том, что сотрудники кафедры успешно работают в АКОД, а врачи диспансера преподают на кафедре [15].

Дальнейшее развитие АКОД

В 1969 г. В.М. Паторжинская покинула пост главного врача, затем работала врачом-консультантом в онкодиспансере, являлась депутатом городского Совета депутатов трудящихся.

В мае 1969 г. приказом облздравотдела Т.С. Подьякова³⁵ была назначена и.о. главного врача, а с 20 мая 1970 г. — главным врачом Архангельского областного онкологического диспансера. Под ее руководством началось активное строительство современного комплекса зданий диспансера, который вскоре стал лидером архангельского здравоохранения по оснащению, а по количеству и качеству оказываемых медицинских услуг — одним из лучших в стране [16]. К 1980 г. в онкодиспансере было 365 коек, в его составе имелись абдоминальное, толстокишечное, отделение патологии головы и шеи, урологическое, гинекологическое и отделение общей онкологии. В 1984 г. принят в эксплуатацию радиологический корпус, введена в строй централизованная стерилизационная, установлен новый гамма-терапевтический аппарат, появилось отделение гипербарической оксигенации [6, 13].

В 1984 г. в Архангельской области развернута сеть онкокабинетов — 23, число посе-

щений онкологов составило 50 342 человека. В 1987 г. сдан в эксплуатацию лечебно-лабораторный восьмизэтажный корпус на 200 коек с поликлиникой на 200 посещений, что позволило обеспечить хорошую доступность консультативно-диагностической онкологической помощи населению Архангельской области, численность которой в то время составляла около 1,5 млн человек. В 1989 г. принята в эксплуатацию пристройка лабораторного корпуса к радиологическому корпусу онкодиспансера под линейный ускоритель и компьютерный томограф. Началась новая глава в истории диспансера, посвященная обучению кадров, внедрению новых технологий, переоснащению оборудования [6, 13].

В 1990 г. в области работало 23 онкокабинета. В диспансере было 788 сотрудников, 109 врачей, из которых шесть человек имели степень кандидата медицинских наук. Стационар расширился до 520 коек. Число посещений в год составило более 50 тыс. человек, было пролечено 6094 пациента, проведено 2966 операций. Число оперблоков увеличено до четырех, всего 10 операционных столов. Операционные были оснащены современной наркозно-дыхательной аппаратурой.

В 1990-х гг. был установлен линейный ускоритель фирмы Varian, первый в Архангельской области компьютерный томограф, организовано отделение лучевой диагностики; в изотопной лаборатории смонтирована гамма-камера МВ-9200; освоены методики плазмафереза и РУ-ФОСК, работа на замораживающем микротоме, пункционная биопсия печени, поджелудочной железы и других паренхиматозных органов под контролем УЗИ и КТ [6, 13].

На основании приказа областного отдела здравоохранения от 24 января 1994 г. № 18-0 учреждение переименовано в государственное учреждение здравоохранения «Архангельский областной клинический онкологический диспансер» [6, 13].

В отделении лучевой диагностики в 1995 г. установили первый в диспансере магнитно-резонансный томограф. Через год диспансер внедрил КТ-топометрию различных органов и систем (головного мозга, легких, мочевыделительной системы, ЛОР-органов и др.), началось комплексное лечение меланомы и опухолей толстой кишки по методике ускоренного фракционирования дозы, в диспансере внедрили раковый регистр [6, 13].

Важно отметить, что под руководством Т.С. Подьяковой, при поддержке ректоров АГМИ Н.П. Бычихина³⁶, В.А. Кудрявцева³⁷, П.И. Си-

³⁴ Вальков Михаил Юрьевич (род. 17.05.1966), онколог, радиотерапевт, рентгенолог, д.м.н. (2004), профессор (2009), заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии (с 2005 г.).

³⁵ Подьякова Татьяна Сергеевна (род. 6.04.1939) — хирург-онколог, главный врач АКОД в 1969–2001 гг., заслуженный врач РСФСР (1980), Почетный гражданин Архангельска (1996), к.м.н. (1999), лауреат премии им. М.В. Ломоносова (2002), лауреат премии «Достоинство Севера» (2019).

³⁶ Бычихин Николай Прокопьевич (1927–1987) — врач-хирург, д.м.н. (1972), профессор (1974), заведующий кафедрой общей хирургии АГМИ (1981–1987), ректор АГМИ (1965–1987).

³⁷ Кудрявцев Валерий Александрович (1941–2000) — к.м.н. (1973), проф. (1991), заслуженный врач РФ (1995), Почетный гражданин г. Архангельска (1997), Почетный гражданин г. Шенкурска (1997), основатель детской хирургической службы Архангельской области. Ректор АГМИ в 1988–1993 гг.



Рис. 3. Современный корпус АКОД
Fig. 3. Modern Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary building

дорова³⁸ и руководителей Архоблздравотдела В.И. Шубина³⁹, С.Д. Эммануилова⁴⁰, активно развивалось взаимодействие с центральными онкологическими учреждениями. Одним из ведущих партнеров АООД и АГМИ–СГМУ стал Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова и др. [6, 7, 13].

Современная история АКОД

На рубеже XX–XXI вв. началась коренная модернизация онкологической службы в Архангельской области. В 2002 г. главным врачом диспансера назначили А.В. Красильникова, который был руководителем два периода: в 2002–2008 и 2010–2015 гг. Он начал масштабную реструктуризацию в духе нового века, современных достижений науки и медицинской техники, а также новых экономических реалий. В диспансере был развернут дневной стационар на 30 коек с двукратным оборотом, открыт пансионат временного проживания на 20 мест, создано отделение дополнительных услуг; начала работу лаборатория иммуногистохимии. Диспансер вошел в систему ОМС, в рамках федеральной программы по онкологии стало поступать дополнительное финансирование; была внедрена информационная система, получена лицензия на оказание высокотехнологичной медпомощи. С 2003 г. в АКОД выходила газета «Ваш личный доктор»,

с 2009 г. функционирует свой сайт. В 2010 г. сдан в эксплуатацию новый медико-технологический операционный комплекс с современным оперблоком из 10 операционных, отделением анестезиологии-реанимации, централизованным стерилизационным отделением, гистологической лабораторией, прачечной. Диспансер был оснащен современным медицинским оборудованием для лучевой диагностики и терапии, иммуногистохимических исследований. Внедрены новые управленческие технологии (метод LEAN, аутсорсинг). Для повышения доступности амбулаторной помощи организована электронная регистратура. В 2015 г. регистратура онкодиспансера признана лучшей в области. Проведены мероприятия по ландшафтному дизайну территории диспансера (рис. 3) [6, 7, 13].

В период 2008–2010 гг., когда А.В. Красильников исполнял обязанности директора Департамента здравоохранения Архангельской области, АКОД возглавлял А.А. Карпунов⁴¹, ранее работавший врачом-онкологом хирургического отделения № 6 и руководив отделением платных услуг АКОД [6; 7; 13].

В 2015–2022 гг. главным врачом АКОД являлась А.Ю. Панкратьева⁴², которая с 1992 г. работала в диспансере рентгенологом, с 2009 г. — заместителем главного врача по лечебной работе, по совместительству в 2002–2025 гг. — главным внештатным специалистом по лучевой диагностике МЗ Архангельской области.

³⁸ Сидоров Павел Иванович (род. 13.03.1953) — д.м.н. (1986), профессор (1987), ректор СГМУ (1993–2012), академик РАМН (2000), лауреат премии им. М.В. Ломоносова (1994, 2004), заслуженный деятель науки РФ (1997).

³⁹ Шубин Вениамин Ильич (1926–2006) — заведующий Архангельским областным отделом здравоохранения в 1963–1986 гг., заслуженный врач РСФСР.

⁴⁰ Эммануилов Сергей Дмитриевич (1952–2004) — заслуженный врач РФ, депутат Архангельского областного Собрания депутатов, председатель комитета по социальной политике и здравоохранению.

⁴¹ Карпунов Антон Александрович (род. 26.01.1975) — к.м.н. (2014), доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, министр здравоохранения Архангельской области в 2016–2020 гг., главный врач Ненецкой окружной больницы.

⁴² Панкратьева Александра Юрьевна (род. 26.1.1967) — врач-рентгенолог, с 2015 г. — и.о. главного врача АКОД, в 2016–2021 гг. — главный врач АКОД, в 2022–2025 гг. — главный врач Архангельского областного госпиталя ветеранов войн.

К 2020 г. онкологическая служба Архангельской области была представлена областным клиническим онкологическим многопрофильным диспансером на 370 коек и дневным стационаром при поликлинике на 55 коек (110 мест), онкоотделением на 25 коек в Северодвинской ГБ № 2 скорой медицинской помощи, онкоотделением на 16 коек и онкокабинетом в ГБУЗ АО «АДКБ им. П.Г. Выжлецова», шестью койками в хирургическом отделении № 1 на базе ГБУЗ АО «Первая городская больница им. Е.Е. Воловевич», одной койкой в ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница». Всего в области 420 коек для лечения онкобольных, из них 345 — онкологического профиля (3,0 на 10 тыс. населения; по РФ за 2012 г. — 2,4), 75 — радиологического профиля (0,6 на 10 тыс. населения; по РФ — 0,6) [6, 13].

В 2022 г. главным врачом диспансера стал Д.В. Богданов⁴³. В соответствии с изменением нормативной базы произошла существенная реорганизация онкологической помощи в Архангельской области: были организованы три центра амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) на базе Архангельской городской клинической поликлиники № 1, Северодвинской больницы № 2 скорой медицинской помощи и на базе Котласской центральной городской больницы. ЦАОП позволили не только консолидировать вокруг себя всю амбулаторную (консультативную) онкологическую помощь пациентам окружающих районов, но и выполнять необходимую диагностику, биопсии и проводить в дневном стационаре лекарственную терапию практически по месту жительства пациентов (схемы лекарственной терапии — исходя из решения консилиума АКОД) [17].

Важнейшим направлением работе является организационное, направленное на продвижение в Архангельской области онкологического скрининга и методик ранней диагностики онкологических заболеваний. Регулярно проводятся совещания в режиме видеоконференцсвязи с государственными МО для организационной и профессиональной поддержки онкологической помощи на местах [17].

Онкологическая служба АО превратилась в широко разветвленную структурированную систему, центральным звеном которой является современный многопрофильный АКОД, занимающийся специализированным комплексным лечением больных с онкопатологией.

Новые достижения в сфере онкологической службы в Архангельске — это внедрение высокотехнологичных методов лечения. Например,

архангельские врачи внедрили лапароскопические операции на почке, малоинвазивные технологии в онкоурологии, пластические операции на молочной железе, восстановительные пластические операции головы и шеи, органосберегающие вмешательства. Активно развивается ранняя диагностика; в 2025 г. более 58 % случаев рака выявлено на I–II стадиях, что повышает эффективность лечения.

Сегодня Архангельский клинический онкологический диспансер по праву можно назвать прогрессивным онкологическим центром, одним из ведущих в стране по оснащению и уровню оказания медицинской помощи. Ближайшие перспективы коллектив диспансера видит в дальнейшем развитии высокотехнологичной медицинской помощи, в том числе органосохранных, реконструктивно-пластических и эндоскопических технологий в хирургическом лечении, внедрении новейших методик лучевой и химиотерапии для комплексного лечения злокачественных новообразований.

Заключение

За 80 лет развития АКОД прошел путь от онкологического пункта в городской поликлинике до современного регионального онкологического центра. В АКОД неоднократно менялись научные направления и приоритеты исследований, а также структура подразделений, что позволяло учреждению всегда оставаться в русле мировых достижений в области изучения и лечения рака. Сочетая науку, новые технологии, профессионализм, прогрессивные организационные подходы, Архангельский клинический онкологический диспансер успешно находит ключи к решению всех современных задач и продолжает оказывать жителям Архангельской области доступную и качественную онкологическую помощь. Несмотря на все перемены, главным всегда остается пациент!

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Андреева А.В. — сбор материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи;

Богданов Д.В. — идея публикации, сбор архивного материала, научное редактирование;

⁴³ Богданов Дмитрий Васильевич (род. 06.01.1973) — главный врач Котласской ЦГБ в 2016–2021 гг., главный врач АКОД с 2022 г. Ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии СГМУ, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы СГМУ.

Иванов Д.В., Полуэктова Т.Д. — сбор материала, интервьюирование;
Самбуков Г.О. — написание текста статьи, техническое редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

Andreeva A.V.: Material collection, writing of the original draft, data analysis and interpretation, literature review.

Bogdanov D.V.: Conceptualization of the study, collection of archival material, scientific editing.

Ivanov D.V., Poluektova T.D.: Material collection, interviewing.

Samburov G.O.: Writing of the original draft, technical editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреева А.В., Лапина Н.М. 150 лет Обществу архангельских врачей. Российская академия медицинских наук. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. 2013; S1:14-16.-EDN: <https://elibrary.ru/ucordx>. [Andreeva A.V., Lapina N.M. 150 years of the Society of Arkhangelsk Doctors. Russian Academy of Medical Sciences. *Bulletin of the National Research Institute of Public Health*. 2013; S1:14-16.-EDN: <https://elibrary.ru/ucordx> (In Rus)].
2. Андреева А.В., Кобелев И.М. Хирург и политический деятель Сергей Андреевич Никонов: к 160-летию со дня рождения. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. *Исторические науки*. 2025; 1: 36-45.-DOI: <https://doi.org/10.29039/2413-1741-2025-11-1-36-45>. [Andreeva A.V., Koblelev I.M. Surgeon and political figure Sergey Andreevich Nikonov: on the 160th anniversary of birth. Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. *Historical Science*. 2025; 1: 36-45.-DOI: <https://doi.org/10.29039/2413-1741-2025-11-1-36-45> (In Rus)].
3. Андреева А.В., Самбуков Г.О., Баранов А.Н., et al. Северная школа акушеров-гинекологов: научное наследие Э.А.Я. Красовского, Н.В. Ястребова, К.Ф. Славянского, Д.О. Отта. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022; 71(3): 111-118.-DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD100958>. [Andreeva A.V., Samburov G.O., Baranov A.N., et al. The Northern school of obstetricians and gynecologists: the scientific legacy of E.A.Ya. Krassovsky, N.V. Yastreblov, K.F. Slavyansky, and D.O. Ott. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022; 71(3): 111-118.-DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD100958> (In Rus)].
4. Щуров Г.С. Путь к успеху: к 225-летию Первой городской клинической больницы г. Архангельска. 2-е изд., испр. и доп. Архангельск. 2011; 327.-EDN: <https://elibrary.ru/qlzrjv>.-ISBN: 978-5-85879-752-4. [Shchurov G.S. The path to success: to the 225th anniversary of the First City Clinical Hospital of Arkhangelsk. 2nd ed., rev. and add. Arkhangelsk. 2011; 327.-EDN: <https://elibrary.ru/qlzrjv>.-ISBN: 978-5-85879-752-4 (In Rus)].
5. Глянцев С.П., Андреева А.В., Чецкая Г.Б. Святитель Лука (Войно-Ясенецкий) в Северном крае. Архангельск: Пресс-Принт, 2012; 332.-EDN: <https://elibrary.ru/rdihyp>.-ISBN: 978-5-91702-069-3. [Glyantsev S.P., Andreeva A.V., Chetskaya G.B. Saint Luke (Voino-Yasenetsky) in the Northern Territory. Arkhangelsk: Press-Print. 2012; 332.-EDN: <https://elibrary.ru/rdihyp>.-ISBN: 978-5-91702-069-3 (In Rus)].
6. Достояние Севера: АГМИ–АГМА–СГМУ. Под ред. Л.Н. Горбатовой Архангельск: Изд-во СГМУ. 2017; 399.-EDN: <https://elibrary.ru/yxhfuw>.-ISBN: 978-5-9906377-7-1. [Heritage of the North: ASMI–ASMA–NSMU. Ed. by L.N. Gorbatova. Arkhangelsk: Publishing House of NSMU. 2017; 399.-EDN: <https://elibrary.ru/yxhfuw>.-ISBN: 978-5-9906377-7-1 (In Rus)].
7. Достояние Севера: доктора наук, профессора и почетные доктора АГМИ–АГМА–СГМУ (1932–2023): научный биобиблиографический справочник. Под ред. Л.Н. Горбатовой. Архангельск: Изд-во СГМУ. 2024; 224.-EDN: <https://elibrary.ru/oqzruj>.-ISBN: 978-5-903764-90-7. [Heritage of the North: doctors of science, professors and honorary doctors of ASMI–ASMA–NSMU (1932-2023): scientific bio-bibliographic reference book. Ed. by L.N. Gorbatova. Arkhangelsk: Publishing house NSMU. 2024; 224.-EDN: <https://elibrary.ru/oqzruj>.-ISBN: 978-5-903764-90-7 (In Rus)].
8. Щуров Г.С., Сидоров П.И. Медицинский образовательный и научный центр Европейского Севера России. Архангельск: Изд-во СГМУ. 2002; 520.-ISBN: 5-86279-067-5. [Shchurov G.S., Sidorov P.I. Medical educational and scientific center of the European North of Russia. Arkhangelsk: Publishing house NSMU. 2002; 520.-ISBN: 5-86279-067-5 (In Rus)].
9. Рехачев В.П. История хирургии Архангельского Севера. Архангельск: Изд-во СГМУ, Лит.-изд. центр «Лотия». 2018; 528.-EDN: <https://elibrary.ru/yliyff>.-ISBN: 978-5-91702-272-7. [Rekhachev V.P. History of surgery of the Arkhangelsk North. Arkhangelsk: Publishing house NSMU, Lotsia. 2018; 528.-EDN: <https://elibrary.ru/yliyff>.-ISBN: 978-5-91702-272-7 (In Rus)].
10. Киров А.А., Тюкина А.П. Здравоохранение в Архангельской области в прошлом и настоящем. Архангельск. 1967; 142. [Kirov A.A., Tyukina A.P. Healthcare in the Arkhangelsk region in the past and present. Arkhangelsk. 1967; 142 (In Rus)].
11. Андреева А.В., Баранов А.Н., Ревако П.П., et al. История северной школы акушеров-гинекологов: 90-летию кафедры акушерства и гинекологии АГМИ–АГМА–СГМУ посвящается. Под ред. А.Н. Баранова. Архангельск: Лотия. 2024; 476.-EDN: <https://elibrary.ru/TFRTRB>.- ISBN: 978-5-605-31650-3. [Andreeva A.V., Baranov A.N., Revako P.P., et al. History of the northern school of obstetricians and gynecologists: dedicated to the 90th anniversary of the Department of Obstetrics and Gynecology of ASMI-ASMA-NSMU. Ed. by A.N. Baranov. Arkhangelsk: Lotsia. 2024; 476.-EDN: <https://elibrary.ru/TFRTRB>.- ISBN: 978-5-605-31650-3 (In Rus)].
12. Государственный архив Архангельской области. Ф. р-1377. Ф. р-32. Оп. 1. [State Archives of the Arkhangelsk Region. F. r-1377. F. r-32. Op. 1 (In Rus)].
13. Архангельский клинический онкологический диспансер. 1946–2016. Под ред. А.Ю. Панкратевой. Архангельск. 2016; 128. [Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary. 1946–2016. Ed. by A.Yu. Pankratieva. Arkhangelsk. 2016; 128 (In Rus)].

14. Амосов Н.М. Мысли и сердце. 2-е изд. Москва: Мол. Гвардия. 1976; 319. [Amosov N.M. Thoughts and heart. 2nd ed. Moscow: Mol. Guard. 1976; 319 (In Rus)].
15. Вальков М.Ю. Кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии. В кн. Достояние Севера: АГМИ–АГМА–СГМУ: сб. ст. Архангельск. 2017; 111-113.-EDN: <https://elibrary.ru/ZQMYVR>. [Valkov M.Yu. Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology. In Heritage of the North: ASMI–ASMA–NSMU. Arkhangelsk. 2017; 111-113.-EDN: <https://elibrary.ru/ZQMYVR> (In Rus)].
16. Буторина Т.С. Подьякова Т.С. В кн. Поморская энциклопедия. Архангельск. Культура Архангельского Севера. 2012; 4: 422. [Butorina T.S. Podyakova T.S. In Pomeranian Encyclopedia. Arkhangelsk. Culture of the Arkhangelsk North. 2012; 4: 422 (In Rus)].
17. Богданов Д.В., Новыш О.Г., Потехина Е.Ф. Состояние онкологической помощи в Архангельской области. *Вопросы онкологии*. 2022; 68(S3): 461-462.-EDN: <https://elibrary.ru/JMEUFW>.-DOI: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoschi-v-arkhangelskoy-oblasti/viewer> [Bogdanov D.V., Novysh O.G., Potekhina E.F. The state of cancer care in the Arkhangelsk region. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(S3): 461-462.-EDN: <https://elibrary.ru/JMEUFW>.-DOI: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoschi-v-arkhangelskoy-oblasti/viewer> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 29.01.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.02.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анна Владимировна Андреева / Anna V. Andreeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9699-5820>; eLibrary SPIN: 9204-6355.

Дмитрий Васильевич Богданов / Dmitrii V. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>; eLibrary SPIN: 2507-1354; Author ID (Scopus): 57964253300.

Дмитрий Викторович Иванов / Dmitry V. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1222-1438>; eLibrary SPIN: 6408-6937.

Татьяна Дмитриевна Полуэктова / Tatiana D. Poluektova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0897-3037>; eLibrary SPIN: 1306-2503.

Глеб Олегович Самбуров / Gleb O. Samburov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0742-9999>; eLibrary SPIN: 8677-6287.



Член-корреспондент РАН Семиглазов Владимир Федорович
(к 85-летию со дня рождения)



16 сентября научное сообщество и коллеги сердечно поздравляют члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, выдающегося онколога, заведующего научным отделением опухолей молочной железы — главного научного сотрудника ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Семиглазова Владимира Федоровича с 85-летним юбилеем!

Владимир Федорович Семиглазов родился 16 сентября 1941 года в Уржумском районе Кировской области. В 1965 году с отличием окончил 1 Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова. С 1965 по 1967 год проходил ординатуру в Научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова, в 1967–1970 годах был аспирантом института.

Ученик выдающегося клинициста онколога Семена Абрамовича Холдина, ближайшего соратника академика Николая Николаевича Петрова — основоположника отечественной онкологии.

С 1978 года Владимир Федорович — старший научный сотрудник, а 1980 году стал руководителем I хирургического отделения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В 1980 году защитил докторскую диссертацию «Клинико-патогенетические формы рака молочной железы».

В 1987 году В.Ф. Семиглазову присвоено звание профессора. В 2000 году он был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук по специальности «онкохирургия». С 2005 года — член-корреспондент Российской академии наук.

С 1984 по 1989 год — заместитель директора по научной работе. С 1989 года Владимир Федорович был руководителем хирургического отдела НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

С 2005 по 2009 год — генеральный директор Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова.

Под руководством В.Ф. Семиглазова был разработан и внедрен в клиническую практику широкий арсенал современных методов хирургического лечения злокачественных новообразований. Особое значение приобрели разработанные хирургами института принципы органосохраняющих и сберегательных вмешательств. Предложена методология неoadьювантной химиотерапии с целью снижения стадии заболевания и безопасного проведения органосохраняющего лечения РМЖ.

Основными достижениями Научной школы В.Ф. Семиглазова являются: обоснование патогенетических биологических подтипов рака молочной железы, разработка и совершенствование методов органосохраняющего лечения РМЖ, разработка методики биопсии сигнальных лимфатических узлов.

По заданию онкологического отдела Всемирной организации здравоохранения, возглавляемый В.Ф. Семиглазовым коллектив провел многолетнее рандомизированное исследование (1985–2005), включавшее обследование 120 тысяч женщин. Была дана оценка наиболее эффективным методам скрининга, снижающим смертность от рака молочной железы, а также доказана неэффективность самообследования в качестве единственного метода раннего выявления рака молочной железы.

После публикации в журнале «The Breast» о неточном определении категории N3 (метастазы в парастернальные лимфатические узлы) вместо N1 Международный комитет внес соответствующие изменения в классификацию TNM. Впервые в мире разработана методика неоадьювантной гормонотерапии рака молочной железы для лечения пациенток в постменопаузе.

Владимир Федорович Семиглазов — автор двух научных открытий: «Закономерность образования патогенетических форм рака молочной железы в зависимости от патологических изменений организма человека» (1988) и «Закономерность уменьшения 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы при изменении уровня тестостерона в плазме крови».

Основатель отечественной Школы онкомамологии, под руководством которого были защищены более 80 докторских и кандидатских диссертаций. Председатель Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области с 1999 по 2023 год. Президент Российского общества онкомамологов (POOM). Член Международной панели экспертов St. Gallen, член Правления Европейского общества хирургической онкологии (ESSO), член Международного комитета экспертов Оксфордского университета (EBCTCG) по разработке новых методов лечения, международного комитета Оксфордского университета по разработке новых методов лечения рака молочной железы, координатор Оксфорда по программе ATLAS (2000–2017).

Владимир Федорович Семиглазов — редактор, член редколлегии журналов «Вопросы онкологии», «Опухоли женской репродуктивной системы», «Российский онкологический журнал», «Медицинский совет», «Креативная хирургия и онкология», «Академия практической онкологии», «The Breast», «European Journal Of Epidemiology», «International Journal of Surgery», «Breast Cancer Management» и многих других ведущих отечественных и зарубежных изданий. Автор более тысячи публикаций, которые процитированы более чем в 30 тысячах работ: его индекс Хирша по всем публикациям на eLibrary.ru составляет 55, в Scopus — 59. Научные труды опубликованы не только в отечественных журналах, но и крупнейших зарубежных изданиях: «Lancet», «Cancer», «Journal of Clinical Oncology», «Annals of Oncology» и многих других.



В 2007 году Владимир Федорович был удостоен золотой медали Оксфордского университета «За выдающийся вклад в разработку неоадьювантного лечения опухолей». В 2003 году указом Президента ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 2015 году награжден орденом Почета. В 2016 году за выдающийся вклад в развитие онкологии стал обладателем медали имени профессора Петрова.

В 2021 году губернатор Санкт-Петербурга Александр Дмитриевич Беглов лично вручил Владимиру Федоровичу знак отличия «За заслуги перед Санкт-Петербургом», а также были переданы большая золотая медаль парламента и Почетная грамота Законодательного собрания Санкт-Петербурга. В этом же году за весомый многолетний труд на благо здоровья пациентов и выдающиеся результаты в отечественной и мировой медицинской науке В.Ф. Семиглазов был отмечен Почетной грамотой Президента Российской Федерации.

В 2025 году Ученый совет ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России учредил памятную медаль «Владимир Федорович Семиглазов. 60 лет научной школе».

Отечественная школа онкомамологии под руководством Владимира Федоровича Семиглазова активно занимается научными исследованиями, внедряя современные технологии диагностики и лечения опухолей молочной железы. Весь большой опыт в современной онкологии Владимир Федорович щедро передает своим ученикам и соратникам.

Коллектив ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и редколлегия журнала «Вопросы онкологии» от всей души желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших успехов на благо отечественной науки и здравоохранения!

Профессор Ганцев Шамиль Ханафиевич
(к 75-летию со дня рождения)



Юбилей ученого — это особый повод для профессионального сообщества не только отметить значимую дату, но и оглянуться на пройденный научный путь, оценить вклад исследователя в развитие дисциплины и вновь обратиться к тем идеям, которые продолжают формировать научную повестку. Юбилей академика Ганцева Шамиля Ханафиевича органично совпадает с этапом зрелого осмысления научной концепции, неразрывно связанной с его именем, — идеи «рака без опухоли».

На протяжении десятилетий клинической и исследовательской работы Шамиль Ханафиевич последовательно выстраивал оригинальный взгляд на природу злокачественного процесса, который сформировался на стыке хирургического опыта, фундаментальных исследований и междисциплинарного анализа и стал попыткой расширить традиционные представления об онкологических заболеваниях, сместив акцент с опухоли как локального образования на системные нарушения регуляции в организме. Сегодня предложенная им концепция остается предметом активных научных дискуссий и продолжает оказывать влияние на развитие современной онкологии.

Профессиональный путь Шамиля Ханафиевича начался в хирургии — области медицины, где теоретические представления неизбежно проверяются клинической практикой. Многолетняя работа с онкологическими пациентами, участие в сотнях операций и наблюдение за отдаленными результатами лечения постепенно привели его к осознанию ограниченности «локального» подхода к злокачественным заболеваниям.

Клинический опыт показал, что морфологически выявляемая опухоль далеко не всегда отражает истинный масштаб и характер происходящих в организме процессов. Несоответствие между размерами первичного очага и агрессивностью течения болезни, раннее метастазирование при минимальных опухолевых изменениях — наблюдения требовали объяснения, выходящего за рамки традиционной хирургической логики. Именно в этот период хирургия перестает быть конечной точкой лечения и становится началом для поиска фундаментальных механизмов канцерогенеза.

Ключевым направлением научных исследований академика Ганцева стала лимфология. В своих работах он последовательно отстаивает позицию, согласно которой лимфатическая система является не второстепенным элементом, а активным участником иммунной регуляции и онкологических процессов. По его убеждению, то, что в течение длительного времени в онкологической практике рассматривалось преимущественно как объект радикального удаления, в действительности требует сохранения, изучения и бережного отношения.

В этом контексте Шамилем Ханафиевичем был описан феномен нелимфогенеза — процесса образования новых лимфатических узлов и сосудов на протяжении жизни человека. Согласно его наблюдениям, в организме могут формироваться десятки, сотни и даже тысячи новых лимфатических структур, что принципиально меняет представления о лимфатической системе как о статичной анатомической сети и подчеркивает ее высокую пластичность и адаптивность.

Особое место в научных взглядах академика Ганцева занимает лимфовенозное соустье — область впадения грудного лимфатического протока в венозную систему, которую он образно называет «вторым сердцем». Ученый подчеркивает, что функциональная роль этой структуры в деятельности иммунной системы трудно переоценить, а целенаправленные воздействия на нее могут открывать новые возможности для влияния на процессы метастазирования и стимуляции противоопухолевого иммунного ответа. Именно работа с лимфатической системой позволила ему выйти за рамки локального представления об опухолевом росте и последовательно рассматривать онкологический процесс как системное явление, связывающее иммунные, регуляторные и клеточные механизмы в единую модель.

Обобщение клинического опыта и лимфологических исследований привело академика Ганцева к формированию подхода, который он сам обозначает как «Онкологию 2.0». В рамках этой концепции рак предлагается рассматривать не как заболевание в классическом клиническом понимании, а как особое состояние клетки, связанное с нарушением программ ее роста, дифференцировки и межклеточного взаимодействия.

Согласно данной концепции, клетки могут переходить в подобное состояние как у пациентов с выраженными факторами риска, так и у внешне здоровых людей, потенциально — с самого раннего возраста. Именно поэтому опухоль, по мнению академика Ганцева, не является первопричиной проблем пациента, а представляет собой следствие и симптом более глубоких системных нарушений. Удаление этого проявления способно облегчить состояние больного, однако не оказывает решающего влияния на процесс патологического взаимодействия между измененными и здоровыми клетками организма.

Такой взгляд позволяет объяснить клинические феномены агрессивных форм рака, при которых минимальные первичные очаги сочетаются с ранним и массивным метастазированием. Он также во многом созвучен современным исследованиям циркулирующих опухолевых кле-

ток, внеклеточной опухолевой ДНК, молекулярно-генетического профилирования, а также роли микроокружения и иммунного ответа. Развитие методов жидкостной биопсии подтвердило актуальность поиска маркеров системных изменений злокачественного процесса в биологических жидкостях.

Таким образом, в этой системе меняется и роль врача-онколога. По мнению академика Ганцева, хирург перестает быть центральной фигурой «борьбы с опухолью» и становится частью более сложного терапевтического процесса, направленного на коррекцию системных нарушений. В терапевтическом аспекте предложенный подход предполагает смещение приоритетов в сторону современных лекарственных и иммунологических методов лечения при сохранении важной, но не исчерпывающей роли хирургического вмешательства.

Юбилей академика Ганцева Шамиля Ханяфиевича не только значимая дата, но и повод для осмысления научного пути, который продолжается и сегодня. Сформулированная им концепция «рака без опухоли» прошла путь от смелой гипотезы к целостному теоретическому подходу, занявшему заметное место в современном онкологическом дискурсе.

Главным научным итогом многолетней работы Шамиля Ханяфиевича становится не отдельное направление исследований, а сформированная им системная онкологическая логика, выросшая из клинического опыта и лимфологических открытий. Его вклад заключается как в конкретных научных результатах, так и в особом типе мышления — междисциплинарном, аналитическом, ориентированном на понимание процессов, а не только их клинических проявлений.

В этом смысле юбилей академика Ганцева является не точкой подведения итогов, а моментом признания продолжающегося научного движения, направленного на более глубокое понимание природы рака и поиск путей превращения его из фатального диагноза в управляемое биологическое состояние.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ

и редакционная коллегия журнала «Вопросы онкологии» от всей души поздравляют юбиляра!

Желаем крепкого здоровья и дальнейших успехов

в практической деятельности и научной работе на благо отечественного здравоохранения!

